



ESPOSIZIONE A RADIOTERAPIA PER NEOPLASIA DELLA PROSTATA E RISCHIO DI MESOTELIOMA: UN'ANALISI DI COORTE DEI DATI SEER

Farioli A¹, Violante FS¹, Mattioli S¹,
Curti S¹, Kriebel D²

¹Sezione di Medicina del Lavoro, DIMEC, Università di Bologna, Bologna, Italia.

²Department of Work Environment, University of Massachusetts Lowell, Lowell, MA, USA.



Background - Mesotelioma

- Rara neoplasia maligna dei mesoteli (pleura, peritoneo, pericardio, tonaca albuginea)
- Elevata frazione eziologica occupazionale (>90%)
- Incidenza cumulativa di 1/10.000 in assenza di amianto
- Possibili determinanti: fibre minerali non asbestiformi (erionite; fluoro-edenite); nanotubi di carbonio; virus (MC29 avian leukosis virus; SV40); metalli; infiammazioni croniche delle sierose; radiazioni ionizzanti.
- Sorgenti di radiazioni indagate: Thorotrast; lavoro nelle centrali nucleari; radioterapia.
- Evidenze contrastanti



Goodman et al. [Cancer Causes Control, 2009;20:1237–1254]

Reference	Tumor registry	Initial primary cancer	Observed cancer (n)	Risk estimate (95% CI)
Cavazza et al. [29]	SEER CT Tumor Registry	17 cancer sites	Pleural mesothelioma (142) ^b	O/E = 0.88 (0.74–1.04)
Neugut et al. [30]	SEER	Breast carcinoma (F) or Hodgkin's disease (all)	Pleural mesothelioma (2)	O/E = 1.56 (0.18–5.63)
Travis et al. [35]	Canada, SEER, Denmark, Finland, Norway, Sweden	Testis	Pleural mesothelioma (15)	RR = 4.0 (2.0–8.1)
Brown et al. [36]	Denmark, Finland, Norway, Sweden	Breast cancer (women)	Pleural cancer (40)	SIR = 1.42 (p < 0.05)
Tward et al. [33]	SEER	Non-Hodgkin's lymphoma	Mesothelioma (9)	O/E = 0.82 (0.56–1.15)
Tward et al. [34]	SEER	Breast cancer	Mesothelioma (<32)	O/E = 1.29 (0.26–3.76)
Teta et al. [31]	SEER	Hodgkin's lymphoma (M)	Mesothelioma (4)	SIR = 6.59 (1.79–16.87)
		Hodgkin's lymphoma (F)	Mesothelioma (0)	SIR = 0.0 (0–25.65)
		Non-Hodgkin's lymphoma (all)	Mesothelioma (10)	SIR = 2.24 (1.07–4.12)
Deutsch et al. [37]	NSABP	Breast	Pleural mesothelioma	RR = 3.74 (p = 0.039)^d
Hodgson et al. [32]	Denmark, Finland, Norway, Sweden, SEER	Hodgkin's lymphoma	Pleural cancer (12)	RR = 19.5 (7.3–40.3)
De Bruin et al. [39]	The Netherlands	Hodgkin's lymphoma	Mesothelioma (13)	SIR = 25.7 (13.7–44.0)^e



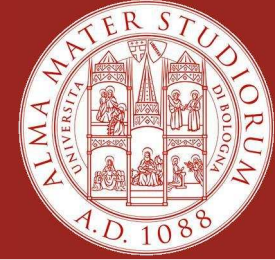
Background – Radioterapia e prostata

- Negli USA, neoplasia più diffusa tra i maschi: 240.000 casi attesi nel 2012
- Radioterapia a fasci esterni (*external beam radiotherapy*, EBRT) opzione terapeutica
- Per le forme localizzate o localmente avanzate è dubbio il benefico di terapie aggressive
- Ampia letteratura sul rischio di neoplasie radioindotte al colon ed alla vescica nei pazienti trattati con EBRT
- Dubbia l'associazione con il rischio di tumori al polmone (impossibilità di controllare per fumo di sigaretta)
- Assenza di studi sul rischio di mesotelioma



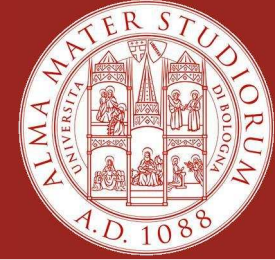
Scopo dello studio

- Studiare l'associazione tra radioterapia nei pazienti affetti da neoplasie prostatiche e rischio di mesotelioma utilizzando i dati dei registri del US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)
- Valutare il possibile impatto sulla salute pubblica derivante da questa associazione



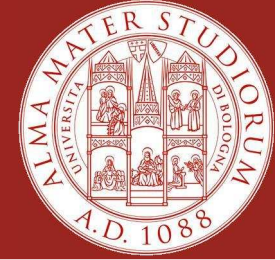
Popolazione dello studio

- Dati SEER 9 registri ('73- '91) e SEER 13 Registri ('92- '09)
- 487 casi di mesotelioma diagnosticati in 583.974 pazienti affetti da neoplasie primarie della prostata
- Criteri di esclusione:
 - assenza di follow-up (4.615 pazienti, 9 casi);
 - tumore prostata secondo record (107 pazienti, 0 casi);
 - radioterapia sconosciuta (8.200 pazienti, 7 casi);
 - no informazioni sulla residenza (169 pazienti, 0 casi).
- Analizzati 471 casi occorsi in 570.883 pazienti.



Esposizione e covariate

- In base al trattamento ricevuto alla diagnosi, tre categorie:
 - nessuna radioterapia;
 - EBRT da sola o in combinazione con altre radioterapie;
 - altre radioterapie (radioimpianti, radioisotopi, altre)
- Analisi stratificate per latenza
- Covariate: età (anni compiuti); anno del calendario; razza (bianchi; neri; altri); indicatore ecologico di esposizione ad amianto basato sulla contea di residenza
- Indicatore ecologico di esposizione ad amianto basato sull'incidenza per contea di mesotelioma tra i maschi; variabile categorizzata in terzili



Analisi statistica

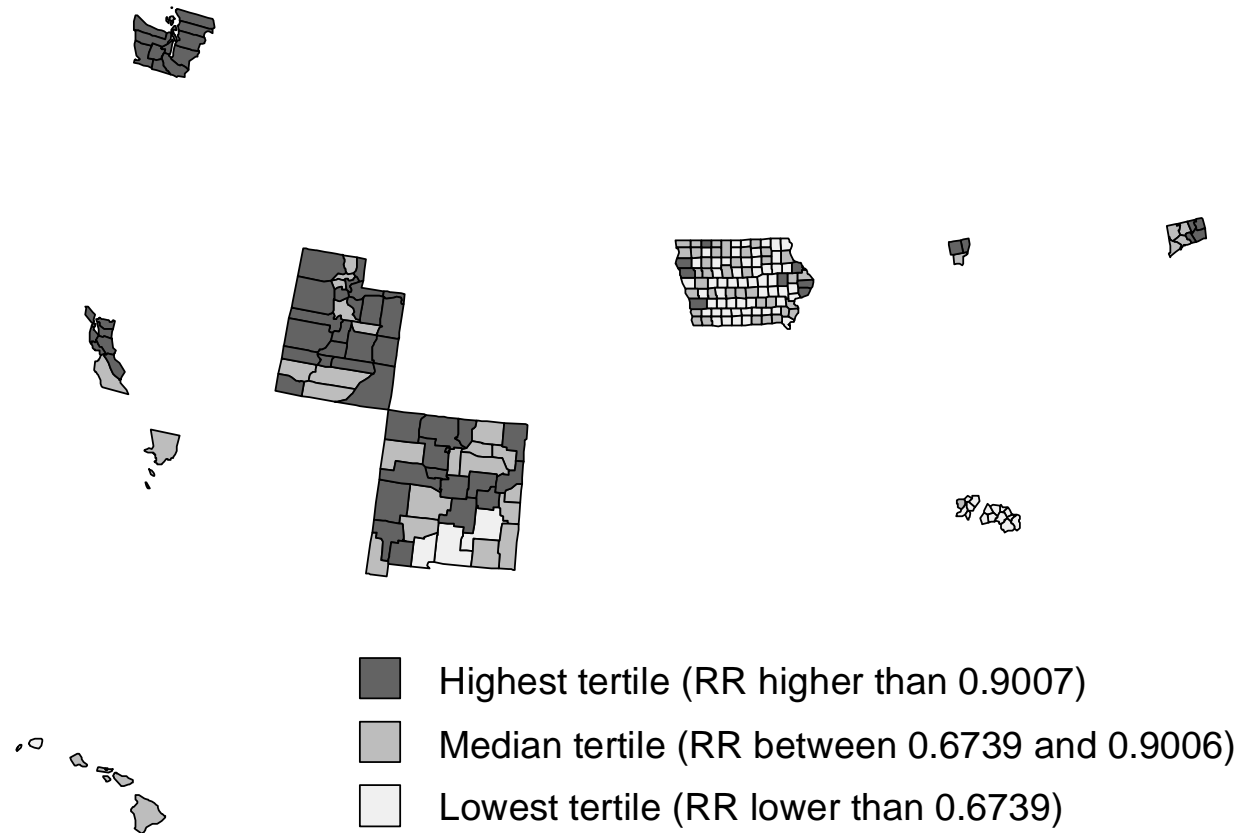
- IRR e IC95% stimati con modelli di Poisson
- Modelli multilivello con intercetta casuale sulla contea
- Variabili tempo-dipendenti: età (due parametri: età ed eta^2); anno del calendario; latenza
- RR mesotelioma per contea stimato con modelli BYM: considerano eterogenità e clustering
- IRD stimata con modelli di regressione lineare con variabili trasformate [Xu et al. Am J Epidemiol 2010;172:334-43]
- PAF calcolata come $P_{\text{casi esposti}} * (RR-1)/RR$; IC95% simulati
- SEER*Stat 7.0.9; WinBugs 1.4.3; Stata 11.2 SE



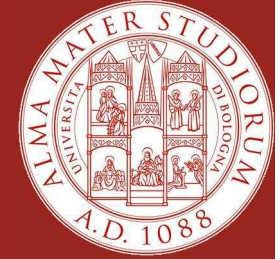
Indicenza di mesotelioma tra i maschi

Relative risk of mesothelioma among men

Estimates from Besag-York-Mollier model

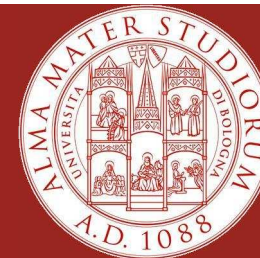


SEER 13 regs, Alaska natives excluded



Popolazione studiata

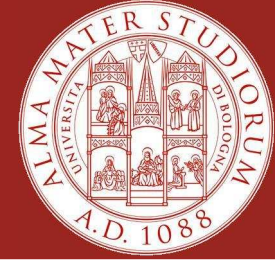
- 471 casi di mesotelioma in 3.985.991 anni persona
- Localizzazione: 441 pleura; 21 peritoneo; 9 altri siti o non specificati
- Qualità diagnosi: 391 istologia; 57 citologia esfoliativa; 3 visualizzazione diretta; 11 radiodiagnostica; 7 diagnosi clinica; 2 sconosciuta.
- Metodica radioterapia influenzata da: anno del calendario (aumento uso radioimpianti); razza (radioimpianti più comuni in popolazione bianca); età (EBRT più utilizzata in età avanzata, radioimpianti nei giovani).



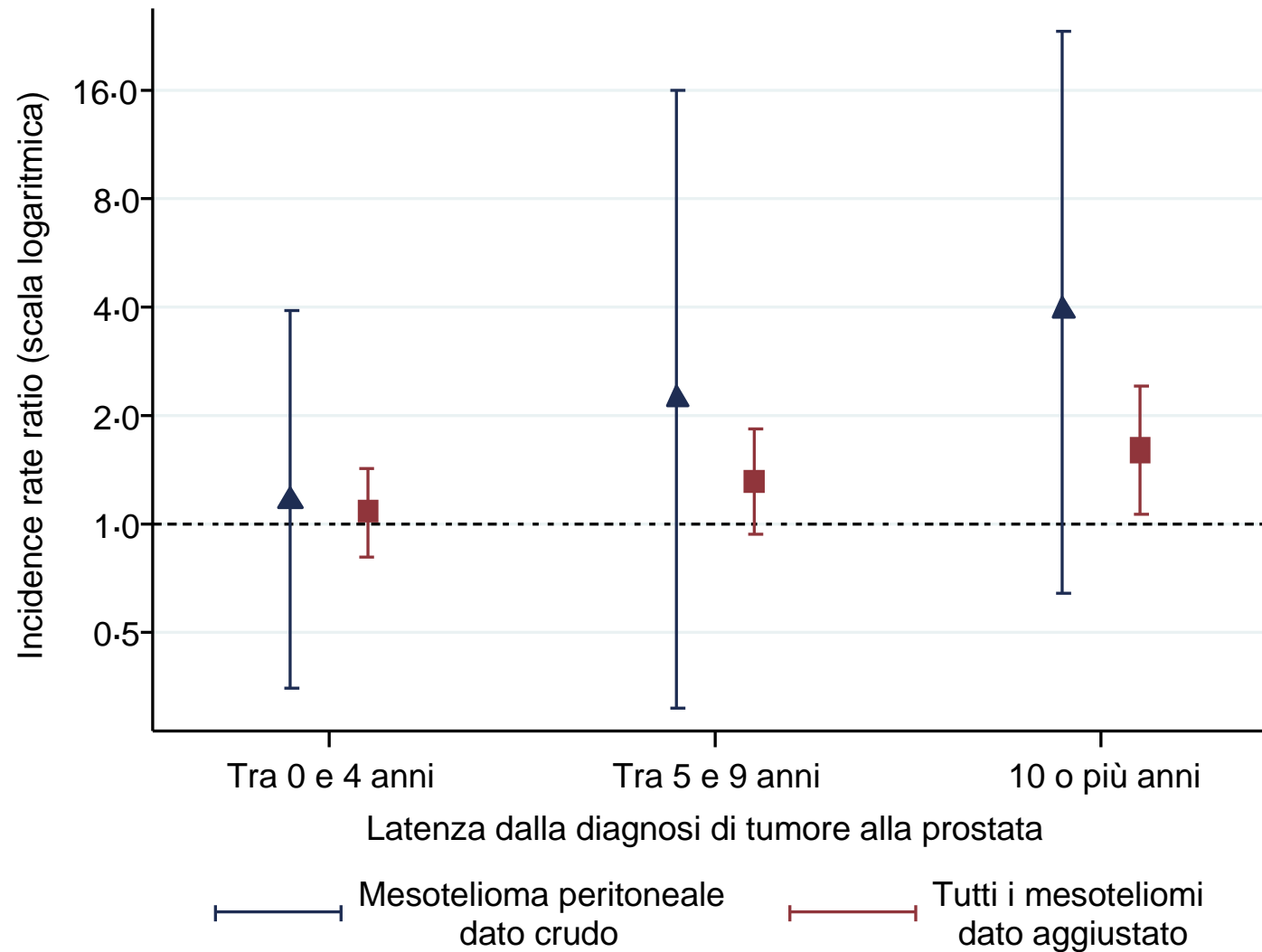
Incidence rate ratio di mesotelioma

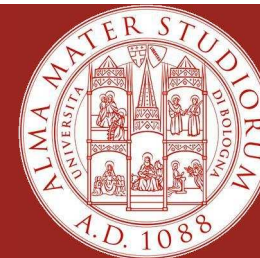
Esposizione	Casi	Univariata		Multivariata*	
		IRR	IC95%	IRR	IC95%
• Radioterapia					
– nessuna	281	1.00	ref.	1.00	ref.
– EBRT	168	1.39	1.15, 1.69	1.28	1.05, 1.55
– altra	22	1.06	0.68, 1.63	1.04	0.67, 1.62
• Razza					
– bianca	430	1.00	ref.	1.00	ref.
– nera	22	0.39	0.25, 0.59	0.47	0.30, 0.74
– altra	19	0.56	0.35, 0.88	0.48	0.29, 0.78
• Indicatore ecologico amianto					
– I terzile	20	1.00	ref.	1.00	ref.
– II terzile	171	2.03	1.28, 3.22	1.94	1.12, 3.38
– III terzile	280	3.14	1.99, 4.94	2.98	1.76, 5.03

*Modello multilivello con intercetta casuale sulla contea, mutualmente aggiustato per le tre variabili e per eta, eta² ed anno del calendario



Analisi stratificata per latenza





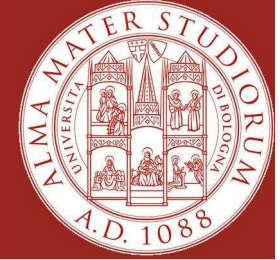
Impatto

- Incidence rate difference per 100.000 anni persona

Radioterapia	Casi	Grezzo		Aggiustato*	
		IRD	IC95%	IRD	IC95%
– nessuna	281	0.00	ref.	0.00	ref.
– EBRT	168	4.17	1.62, 6.73	3.31	0.72, 5.90
– altra	22	0.58	-4.25, 5.42	0.78	-4.06, 5.63

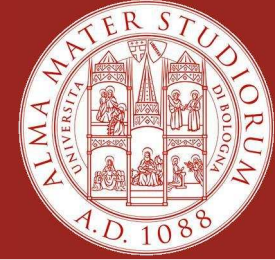
*Aggiustato per eta, eta², anno di calendario, razza ed indicatore ecologico di esposizione ad asbesto

- Calcolo frazione attribuibile di popolazione
 - Prevalenza di esposizione tra i casi: 2.3% (IC95% 1.9, 2.6)
 - Rischio relativo: 1.28 (IC95% 1.05, 1.55)
 - Frazione attribuibile di popolazione 0.49% (95%CI 0.11, 0.81)



Plausibilità biologica

- Gli studi di Brenner e coll. evidenziarono un aumento delle neoplasie polmonari nei soggetti irradiati per tumori prostatici [Gastroenterology 2005;129:773-4]
- Aree distanti dal campo di irradiazione possono essere esposte a causa di radiazioni rifratte e *leakage*
- Sulla base dei modelli di Kry et al è possibile stimare una esposizione della pleura a 25 mSv nei pazienti irradiati alla prostata [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1204-16]
- Studi sul rischio di neoplasia nelle donne irradiate per tumori alla mammella non hanno evidenziato rischi per tumori in aree lontane dal campo di irradiazione [Br J Cancer 2010;102:220-6]



Limiti/possibili bias

- Mancanza informazioni dettagliate su radioterapia
- Assenza di informazioni individuali sull'esposizione ad amianto. Indicatore ecologico non ha indotto cambiamenti nelle stime di interesse
- Analisi aggiustate per stadio e grado: stime inalterate
- Utilizzo dei soli pazienti trattati con sola chirurgia quale classe di riferimento non modifica le stime puntuali
- Possibile detection bias, ma stime aumentano con latenza: 1.08 (0 e 4 anni); 1.31 (5 e 9 anni); 1.59 (9 o più anni)
- Assenza immunoistochimica: possibile lieve sovradiagnosi



Conclusioni

- Possibile associazione tra radioterapia per tumore alla prostata e rischio di mesotelioma
- Impatto stimato modesto (PAF < 1%)
- In linea con gli studi di Brenner e colleghi, l'EBRT potrebbe essere un fattore di rischio per tumori in organi posti al di fuori del campo di irradiazione