

Fulvio Ricceri, Carlotta Sacerdote, EPIC PI, Paolo Vineis



**I SECONDI TUMORI PRIMARI DOPO IL TUMORE
DELLA MAMMELLA: RISULTATI DELLO STUDIO
EPIC (EUROPEAN PROSPECTIVE INVESTIGATION
INTO CANCER AND NUTRITION)**

XXXVI Congresso AIE, Bari, 29-31 ottobre

fulvio.ricceri@hugef-torino.org



— HUMAN GENETICS FOUNDATION - TORINO —



Dati dal SEER

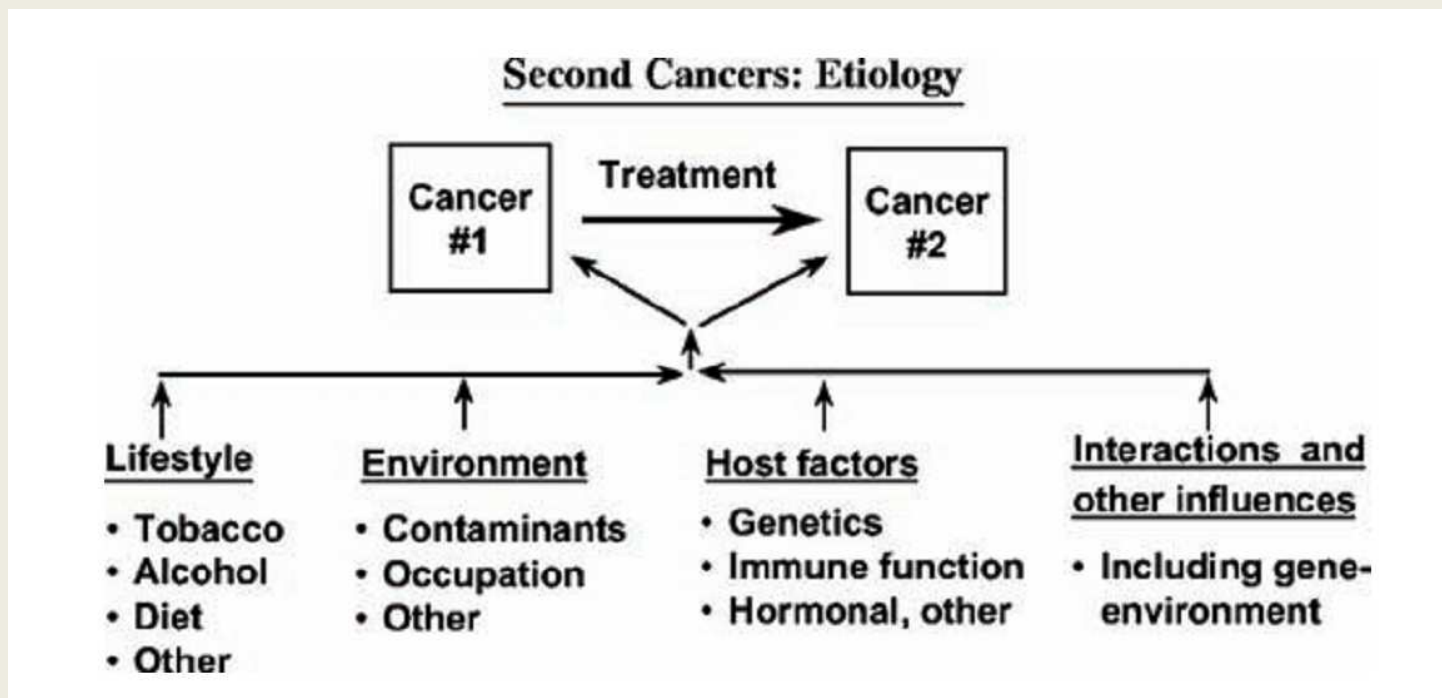
Calendar year of diagnosis	Years after first primary cancer diagnosis													
	<1 year		1-4 years		5-9 years		10-14 years		15-19 years		≥20 years		Total	
	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	O/E
Relative risks (O/E ratios)														
1973-79	3,701	1.17*	12,375	1.18*	11,258	1.13*	8,861	1.08*	6,846	1.05*	4,355	1.05*	47,396	1.12*
1980-84	3,566	1.16*	12,086	1.17*	11,035	1.13*	8,429	1.14*	4,109	1.11*	87	1.03	39,312	1.14*
1985-89	4,493	1.16*	15,732	1.15*	14,208	1.13*	7,071	1.12*	167	1.21*	—	—	41,671	1.14*
1990-94	5,744	1.18*	19,320	1.13*	12,493	1.13*	295	1.24*	—	—	—	—	37,852	1.14*
1995-2000	6,512	1.28*	12,208	1.17*	456	1.29*	—	—	—	—	—	—	19,176	1.21*
Absolute excess risks (EARs)														
	O	EAR	O	EAR	O	EAR	O	EAR	O	EAR	O	EAR	O	EAR
1973-79	3,701	21	12,375	23	11,258	18	8,861	13	6,846	8	4,355	9	47,396	17
1980-84	3,566	22	12,086	24	11,035	20	8,429	23	4,109	19	87	6	39,312	22
1985-89	4,493	23	15,732	23	14,208	20	7,071	20	167	37	—	—	41,671	22
1990-94	5,744	28	19,320	20	12,493	21	295	42	—	—	—	—	37,852	21
1995-2000	6,512	40	12,208	25	456	45	—	—	—	—	—	—	19,176	30

*P <0.05.

Curtis et al, New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.



Eziologia dei secondi tumori



Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol* 2009;471:85-105.



Terapie e secondi tumori

Risk of Malignant Mixed Mullerian Tumors After Tamoxifen Therapy for Breast Cancer

Rochelle E. Curtis, D. Michal Freedman, Mark E. Sherman, Joseph F. Fraumeni, Jr.

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 96, No. 1, January 7, 2004

Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries

*Amy Berrington de Gonzalez, Rochelle E Curtis, Stephen F Kry, Ethel Gilbert, Stephanie Lamart, Christine D Berg, Marilyn Stovall, Elaine Ron**

Lancet Oncol 2011; 12: 353-60

The cancer burden in the United Kingdom in 2007 due to radiotherapy

Jacob Maddams¹, D. Maxwell Parkin² and Sarah C. Darby³

Int. J. Cancer: 129, 2885-2893 (2011) © 2011 UICC



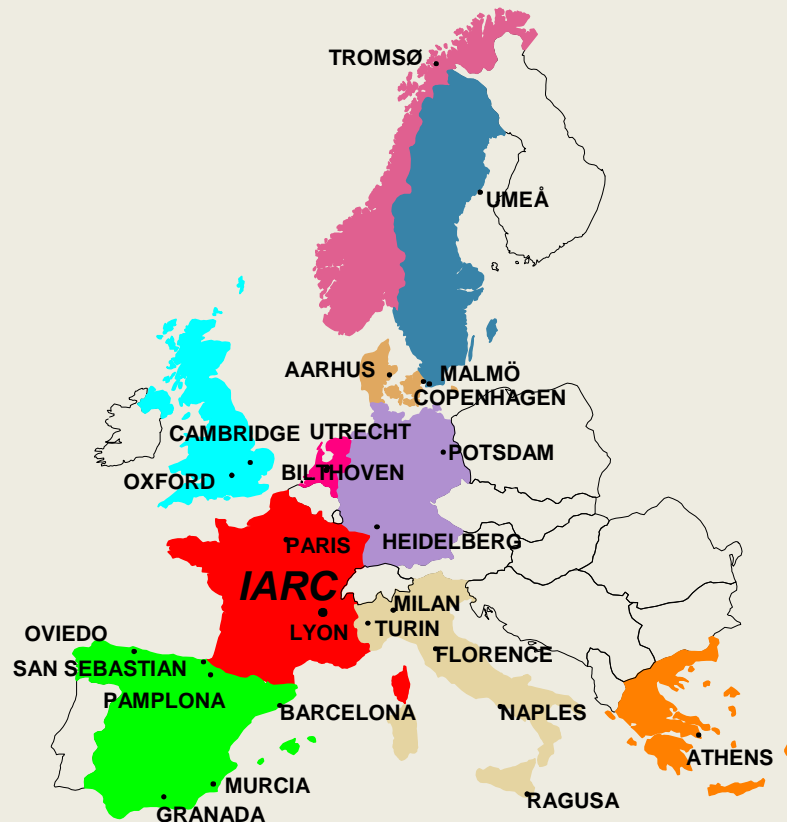
Scopo dello studio

Obiettivi:

- Stimare l'incidenza di secondi tumori dopo tumore della mammella in una grossa coorte europea
- Valutare l'eventuale eccesso di rischio di tumore nelle donne che hanno avuto un tumore della mammella
- Identificare I fattori di rischio per I secondi tumori



Lo studio EPIC



- 519.978 soggetti sani (366.521 donne) di età 35-70, reclutati tra il 1993 e il 1998 in 10 nazioni europee
- Al baseline questionario dettagliato su dieta, stile di vita, occupazioni, dati antropometrici, malattie prevalenti
- Raccolta di campioni di sangue
- Follow-up per patologie croniche (tumori, malattie CVD, diabete, ...)
- 11.045 donne con tumore della mammella come primo tumore



Regole per l'identificazione dei secondi tumori

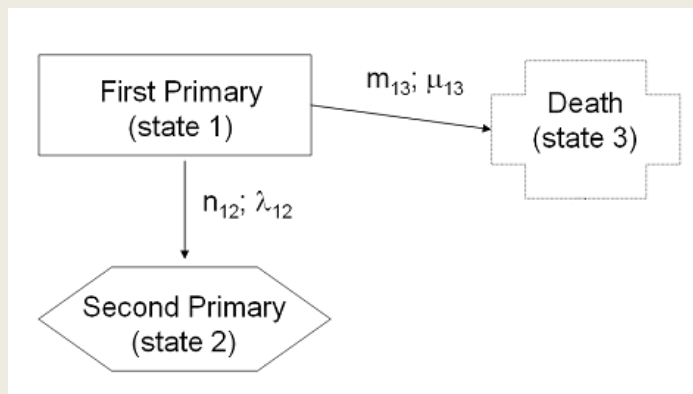
1. recognition of the existence of two or more primary cancers does not depend on time;
2. a primary cancer is one that originates in a primary site or tissue and is not an extension, nor a flare-up, nor a metastasis;
3. only one tumor of the same histological type shall be recognized as primary, for incidence purposes, in an organ or pair of organs or tissue, based on the first 3 digits of the topography code (some groups of codes are considered to be a single organ for the purposes of defining multiple primaries, as shown in **Tables 1a** and **1b**, pages 15 and 16);
4. multifocal tumors – that is, discrete masses apparently not in continuity with other primary tumors originating in the same primary site or tissue, for example bladder – are counted as a single tumor;

Groups	
	carcinomas
1.	squamous cell carcinoma
2.	basal cell carcinoma
3.	adenocarcinomas
4.	other specific carcinomas
(5.)	unspecified carcinomas (NOS)
6.	sarcomas and soft tissue tumors
7.	lymphomas
8.	leukemias
9.	Kaposi's sarcoma
10.	mesothelioma
11.	other specified types of cancer
(12.)	unspecified types of cancer

IARC/IACR. International rules for multiple primary cancer (ICD-O Third edition). In. Lyon: IARC; 2004.



Modello matematico per la stima dell'incidenza



- Modello che soddisfa gli assunti di Markov
- Stima delle intensità di transizione utilizzando gli stimatori di Nelson-Aalen
- Calcolo delle probabilità di occorrenza condizionata per i differenti eventi (occorrenza di secondo tumore, $P_{12}(0, t)$, morte, $P_{13}(0, t)$) in ogni intervallo di tempo usando gli stimatori di Aalen-Johansen

Population Health Metrics 2009, 7:5

Multiple primary tumours: incidence estimation in the presence of competing risks

Stefano Rosso*¹, Lea Terracini², Fulvio Ricceri^{3,4} and Roberto Zanetti¹

- Calcolo dei SIR (Standardized Incidence Ratio) tra osservati ed attesi nella coorte
- Modelli di Cox progressivi per la valutazione dei fattori di rischio





Tassi per paese

Country	Women (N)	Person-years	Second cancers (N)	Second cancers no breast (N)	Rate (x100,000)	Rate no breast (x100,000)
France	2865	4770540	104	58	2.18	1.22
Italy	994	1927157	35	35	1.82	1.82
Spain	463	950272	7	7	0.74	0.74
United Kingdom	1590	2983645	82	71	2.75	2.38
The Netherlands	851	1799525	69	34	3.83	1.89
Greece	181	334105	1	1	0.30	0.30
Germany	794	1224387	20	19	1.63	1.55
Sweden	1131	2558972	65	53	2.54	2.07
Denmark	1315	2711083	61	47	2.25	1.73
Norway	861	1375067	48	27	3.49	1.96
Southern Europe*	1638	3211534	43	43	1.34	1.34
Western Europe [¶]	4510	7794452	193	111	2.48	1.42
Northern Europe [§]	4897	9628767	256	198	2.66	2.06



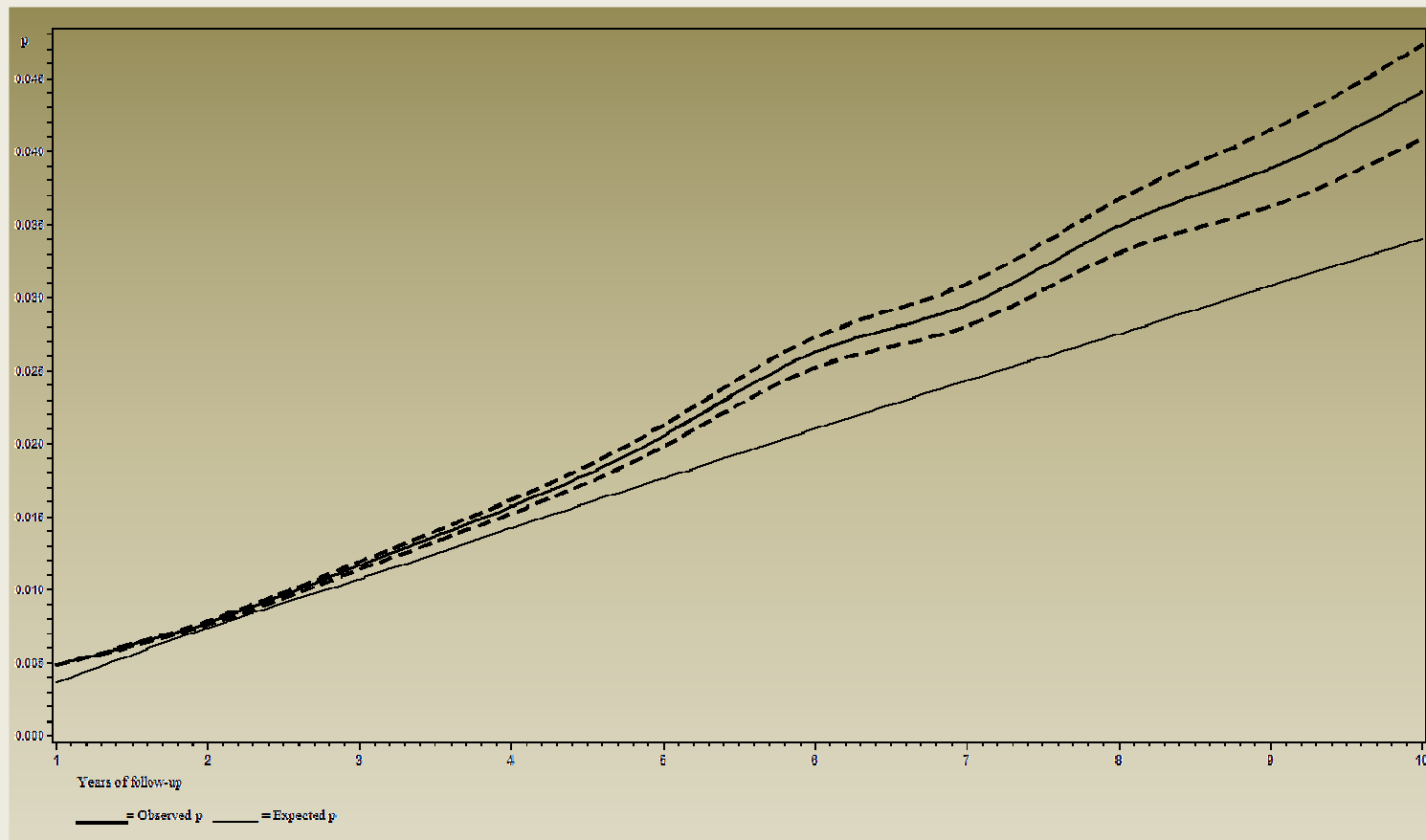
Standardized Incidence Ratio

Type of tumour	Observed cancer	SIR	95% CI
Colorectum	65	1.71	1.43-2.04
Pancreas	13	0.70	0.32-1.31
Lung	33	1.31	0.98-1.72
Melanoma	27	2.12	1.63-2.70
Breast*	139	1.15	1.02-1.29
Endometrium	39	2.18	1.75-2.70
Ovary	25	1.28	0.91-1.74
Kidney	16	2.40	1.57-3.52
Thyroid gland	14	1.71	1.11-2.54
Lymphomas	29	1.80	1.31-2.40
All but Breast cancers	352	1.30	1.18-1.42
All cancers*	429	1.18	1.06-1.31

* These analyses were performed only on subjects from France, Uk, The Netherlands, Sweden, Denmark and Norway.



Andamento nel tempo





Modelli di Cox [1]

Variable	Univariate models N=492/10678				Multivariate model 1 N=426/9599				Multivariate model 2 N=285/6729			
	HR	95% CI		p for trend	HR	95% CI		p for trend	HR	95% CI		p for trend
Age at first tumour	1.03	1.02	1.04	<0.001	1.04	1.03	1.06	<0.001	1.06	1.03	1.08	<0.001
BMI												
Normal weight	Ref			0.004	Ref			0.11	Ref			0.60
Overweight	1.22	1.00	1.50		1.10	0.88	1.38		0.96	0.72	1.26	
Obese	1.44	1.10	1.89		1.29	0.96	1.74		1.20	0.83	1.73	
Smoking status												
Never smokers	Ref			0.04	Ref			0.05	Ref			0.21
Former smokers	1.02	0.82	1.28		0.96	0.76	1.22		0.88	0.66	1.16	
Current smokers	1.30	1.03	1.64		1.33	1.04	1.70		0.81	0.56	1.16	
Education												
Primary school or none	Ref			<0.001	Ref			0.03	Ref			0.28
Secondary school	0.75	0.60	0.92		0.85	0.68	1.07		0.84	0.64	1.11	
High school	0.63	0.48	0.82		0.72	0.53	0.98		0.76	0.53	1.09	
Menopausal status												
Premenopausal	Ref			0.40	Ref			0.93	Ref			0.60
Postmenopausal	1.22	0.96	1.56		0.69	0.48	0.98		0.63	0.40	0.99	
Perimenopausal	1.00	0.74	1.34		0.79	0.57	1.11		0.81	0.52	1.26	
Bilateral ovariectomy	1.75	1.08	2.83		0.99	0.56	1.73		1.00	0.53	1.89	



Modelli di Cox [2]

Variable	Univariate models N=492/10678				Multivariate model 1 N=426/9599				Multivariate model 2 N=285/6729				
Full term pregnancy													
No	Ref				Ref				Ref				
Yes	0.76	0.60	0.97	0.03	0.68	0.53	0.87	0.00	0.56	0.36	0.88	0.07	
Nutrients													
Total fat (g/die)	1.00	1.00	1.00	0.94	1.00	0.99	1.02	0.66	1.00	0.98	1.01	0.97	
Total saturated fatty acids (g/die)	1.00	0.99	1.01	0.91	0.99	0.96	1.01	0.35	1.00	0.97	1.03	0.94	
Total dietary fibre (g/die)	0.99	0.98	1.00	0.13	0.98	0.96	1.00	0.09	0.98	0.96	1.00	0.08	
Energy (kcal)	1.00	1.00	1.00	0.85	1.00	1.00	1.00	0.19	1.00	0.99	1.01	0.30	
Waist-to-hip ratio	10.7	6	2.69	43.09	0.001				3.81	0.61	23.95	0.20	
Physical activity													
Inactive	Ref								Ref				
Moderate inactive	0.93	0.72	1.20						1.21	0.87	1.69		
Moderate active	1.06	0.80	1.39						1.41	0.97	2.04		
Active	0.69	0.49	0.97	0.14					0.88	0.58	1.35	0.77	
Breast feeding													
No	Ref				0.06				Ref				0.62

TNM	Univariate models N=217/6013				Multivariate model* N=130/3610			
PT1	Ref				Ref			
PT2	1.11	0.79	1.57		1.26	0.80	2.00	
PT3 or more	5.38	3.77	7.67	<0.001	8.03	5.12	12.60	<0.001





Conclusioni

- Nella coorte di donne con tumore della mammella esiste un aumentato rischio di sviluppare un secondo tumore rispetto alla popolazione generale
- In particolare vi è un eccesso di secondi tumori del colon-retto, dell'endometrio, del rene, della tiroide, di melanomi e di linfomi
- Questo aumento è in parte dovuto alla condivisione di fattori di rischio con il tumore della mammella (ad esempio la parità e gli stili di vita)
- L'aggressività del tumore (pT3+) è il fattore di rischio più forte per lo svilupparsi di secondi tumori → possibile effetto della terapia



Progetti futuri

- Richiesta di finanziamento MyFirst AIRC e progetto Veronesi per identificare le terapie nella coorte italiana di donne con tumore della mammella per poter studiare in maniera diretta l'associazione tra terapie e secondi tumori
- Ulteriori fondi richiesti per studiare genetica ed epigenetica con approccio caso-controllo innestato nella coorte italiana (sia su sangue, sia su tessuto)
- Analisi dei secondi tumori nella coorte di pazienti affetti da tumore del colon-retto, della prostata e del polmone
- Analisi della sopravvivenza



Grazie a:

- Carlotta Sacerdote
- Paolo Vineis
- I PI dello studio EPIC

... e a voi per l'attenzione!!