Rischio di mesotelioma dopo radioterapia esterna: uno studio longitudinale basato sui dati SEER

Andrea Farioli[a], Marta Ottone[a], Alessio Giuseppe Morganti[b], Gaetano Compagnone[c], Fabrizio Romani[c], Silvia Cammelli[b], Stefano Mattioli[a], Francesco Saverio Violante[a]

[a]DIMEC, Università di Bologna, Bologna, Italia

[b]DIMES, Università di Bologna, Bologna, Italia

[c]UO Fisica Sanitaria, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Background

- L'esposizione a radiazioni ionizzanti è stata ipotizzata quale fattore di rischio per il mesotelioma (Goodman et al, 2009).

Cancer Causes Control (2013) 24:1535–1545
DOI 10.1007/s10552-013-0230-0

ORIGINAL PAPER

Risk of mesothelioma following external beam radiotherapy for prostate cancer: a cohort analysis of SEER database

Andrea Farioli · Francesco Saverio Violante · Stefano Mattioli · Stefania Curti · David Kriebel

- Conoscenze limitate sul rischio di mesotelioma peritoneale.
- Assenza di conoscenze sulla funzione dose-risposta.

Scopi dello studio

- Valutare la presenza di un'associazione tra RTE per tumori solidi primari maligni e rischio di mesotelioma pleurico e peritoneale.
- Valutare la relazione dose-risposta tra l'esposizione a radiazioni dovuta a RTE e l'incidenza di mesotelioma.
- Valutare l'entità dell'impatto dei mesoteliomi radioindotti tra i pazienti trattati con RTE per tumori solidi primari maligni.

Popolazione dello studio

- Registri tumori statunitensi (*surveillance, epidemiology, and end results program* [SEER]).
- Periodo dello studio: 1 Gennaio 1973 – 31 Dicembre 2012.
- Criteri di inclusione:
  - diagnosi di tumore solido primario maligno;
  - età >20 anni;
  - 5 anni di sopravvivenza (latenza neoplasie radioindotte).
- Criteri di esclusione:
  - sito primario non localizzabile (tessuti molli, ossa);
  - tumori primari di pleura e peritoneo;
  - siti raramente irradiati (<10%);
  - siti senza casi osservati di mesotelioma secondario.

Follow-up

- Inizio del follow-up al quinto anno di osservazione dalla diagnosi di tumore solido primario maligno.
- Fine del follow-up:
  1) diagnosi di mesotelioma secondario;
  2) diagnosi di altra neoplasia secondaria;
  3) morte;
  4) compimento 85 anno di età (sottonotifica);
  5) ultimo contatto (persi al follow-up);
  6) fine dello studio (31/12/2012).
- Modelli di Cox: 2), 3), 4), 5) e 6) censura a destra.
- Modelli per rischi competitivi: 2) e 3) eventi competitivi; 4), 5) e 6) censura a destra.

Classificazione della dose di radiazioni

- **Variabile dicotomica (no RTE/RTE)**
- **Mesotelioma pleurico**:
  - non esposto (no RTE);
  - esposizione dispersa (tumore ≥ 3 cm dalla pleura e bassa probabilità irradiazione linfonodi toracici e laterocervicali);
  - esposizione diretta (tumore < di 3 cm dalla pleura e/o alta probabilità irradiazione linfonodi toracici e laterocervicali).
- **Mesotelioma peritoneale**:
  - non esposto (no RTE);
  - esposizione dispersa (tumore ≥ 3 cm dal peritoneo);
  - esposizione diretta (tumore < 3 cm dal peritoneo).

Siti primari studiati

Sito primario	Casi di mesotelioma				Dose	
	Pleurico (n=264)	Peritoneale (n=32)	Altro (n=4)	Totale (n=300)	Pleura	Peritoneo
Melanoma oculare	2	0	0	2	dispersa	dispersa
Gengiva/bocca	1	1	0	1	diretta	dispersa
Lingua	1	0	0	1	diretta	dispersa
Ghiandola salivare	2	0	0	2	diretta	dispersa
Laringe	7	0	0	7	diretta	dispersa
Tumori e bronchi	4	1	0	5	diretta	dispersa
Seno (donna)	26	8	0	34	diretta	dispersa
Seno (maschio)	1	0	0	1	diretta	dispersa
Stomaco	2	0	0	2	diretta	diretta
G. rettosigmoidea	7	2	0	9	dispersa	diretta
Retto	12	0	0	12	dispersa	diretta
Cervice uterina	1	1	0	2	dispersa	diretta
Corpo uterino	7	4	0	11	dispersa	diretta
Prostata	186	14	4	190	dispersa	diretta
Testicolo	5	1	0	6	dispersa	diretta

Covariate

- Selezionate *a priori*: età, razza (bianca, nera o altra), anno diagnosi e chirurgia del tumore primario.
- **Assenza di informazioni individuali sull'esposizione ad amianto.** Utilizzato indicatore ecologico (a livello di contea) creato modellando il rischio di mesotelioma pleurico primario (assunto: esistenza correlazione per l'uso dell'amianto). Ogni soggetto è stato classificato sulla base della contea di residenza al momento della diagnosi del tumore primario.
- La latenza (tempo dalla diagnosi del tumore primario) è stata valutata quale modificatore d'effetto.

Metodi statistici

- Analisi separate per mesotelioma (tutte le sedi), mesotelioma pleurico e mesotelioma peritoneale.
- Misure di associazione/impatto:
  - *hazard ratio* (HR) causa-specifici, modelli di Cox;
  - [sub-hazard ratio (SHR), modelli di Fine and Gray];
  - cumulative incidence function (CIF), modelli parametrici flessibili per rischi competitivi (variabile di interesse trattata come effetto tempo-dipendente).
- Dati estratti da SEER*Stat software 8.2.1, analisi eseguite con Stata 12.1.

Popolazione studiata

Adulti lungosopravviventi a tumori solidi primari maligni
N = **1.343.971** (435 mesoteliomi)

→ Tumori pleurici/peritoneali
N = **1.826** (1 mesotelioma)
Tumori di ossa/tessuti molli
N = **12.936** (2 mesoteliomi)
Siti raramente irradiati
N = **309.137** (102 mesoteliomi)
No mesoteliomi al follow-up
N = **45.004** (0 mesoteliomi)

Pazienti eleggibili
N = **975.068** (330 mesoteliomi)

→ No informazioni su RTE
N = **15.139** (4 mesoteliomi)
Altre forme di radioterapia
N = **35.982** (20 mesoteliomi)
No informazioni su chirurgia
N = **9.861** (6 mesoteliomi)
No informazioni su contea
N = **213** (0 mesoteliomi)

Popolazione studiata
N = **913.873** (300 mesoteliomi)

Stato del follow-up (N = 913.873):

- mesoteliomi, n = 300 (0,0%)
- altre neoplasie, n = 101.174 (11,1%)
- morti, n = 226.428 (24,8%)
- censurati a 85 anni, n = 147.033 (16,1%)
- persi al follow-up, n = 72.168 (7,9%)
- fine dello studio, n = 366.770 (40,1%)

Tabella descrittiva

Caratteristica	No RTE (n=582,006)		RTE (n=331,867)	
Età (anni), media (DS)	60,2	(1,2)	59,9	(12,2)
Maschi, n (%)	276.471	(47,5)	139.375	(42,0)
Razza				
-bianchi, n (%)	483.797	(83,1)	273.735	(82,5)
-neri, n (%)	51.226	(8,8)	30.780	(9,3)
-altri, n (%)	46.983	(8,1)	27.352	(8,2)
Anno di diagnosi				
-1973–1977, n (%)	43.352	(7,4)	14.056	(4,2)
-1978–1982, n (%)	48.734	(8,4)	16.920	(5,1)
-1983–1987, n (%)	57.368	(9,9)	24.104	(7,3)
-1988–1992, n (%)	83.452	(14,3)	41.171	(12,4)
-1993–1997, n (%)	114.494	(19,7)	67.284	(12,4)
-1998–2002, n (%)	116.373	(20,0)	85.567	(20,3)
-2003–2007, n (%)	118.233	(20,3)	82.765	(25,8)
Chirurgia primaria, n(%)	510.967	(87,8)	232.977	(70,2)
RR di mesotelioma nella contea				
-<0.67	62.305	(10,7)	31.939	(9,6)
-0.67–0.90	228.518	(39,3)	121.030	(36,5)
-0.91–1.09	123.538	(21,2)	70.181	(21,1)
-1.10–1.49	144.815	(24,9)	95.051	(28,6)
-≥1.50	22.830	(3,9)	13.666	(4,1)

Rischio di mesotelioma – Tutti i siti

	Caso		HR aggiustati per sesso ed età		HR aggiustati*	
Tutte le latenze						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	186	581.820	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	114	331.753	1,30	1,03–1,64	1,36	1,05–1,76
Latenza tra 5 e 10 anni						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	102	581.904	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	62	331.805	1,13	0,82–1,55	1,18	0,84–1,66
Latenza di più di 10 anni						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	84	322.921	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	52	169.096	1,54	1,09–2,17	1,60	1,12–2,29

*Stime aggiustate per sesso, razza, età, anno, chirurgia e indicatore ecologico amianto

Rischio di mesotelioma – Pleura

	Caso		HR aggiustati per sesso ed età		HR aggiustati*	
Tutte le latenze						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	165	581.841	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	99	331.768	1,27	0,99-1,64	1,35	1,02-1,78
Latenza tra 5 e 10 anni						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	91	581.915	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	57	331.810	1,17	0,84-1,63	1,24	0,87-1,77
Latenza di più di 10 anni						
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
No	74	322.931	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Sì	42	169.106	1,43	0,98-2,09	1,51	1,02-2,24

*Stime aggiustate per sesso, razza, età, anno, chirurgia e indicatore ecologico amianto

Rischio di mesotelioma – Pleura (II)

	Caso		HR aggiustati per sesso ed età		HR aggiustati*	
Tutte le latenze						
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	165	581.841	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Dispersa	77	150.198	1,25	0,95-1,65	1,35	0,99-1,84
Diretta	22	181.570	1,36	0,85-2,17	1,36	0,85-2,18
Latenza tra 5 e 10 anni						
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	91	581.915	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Dispersa	46	150.229	1,16	0,81-1,66	1,25	0,85-1,84
Diretta	11	181.581	1,23	0,65-2,34	1,21	0,63-2,32
Latenza di più di 10 anni						
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	74	322.931	1,00	Rif.	1,00	Rif.
Dispersa	31	74.281	1,40	0,92-2,13	1,50	0,96-2,33
Diretta	11	94.825	1,52	0,79-2,90	1,54	0,80-2,96

*Stime aggiustate per sesso, razza, età, anno, chirurgia e indicatore ecologico amianto

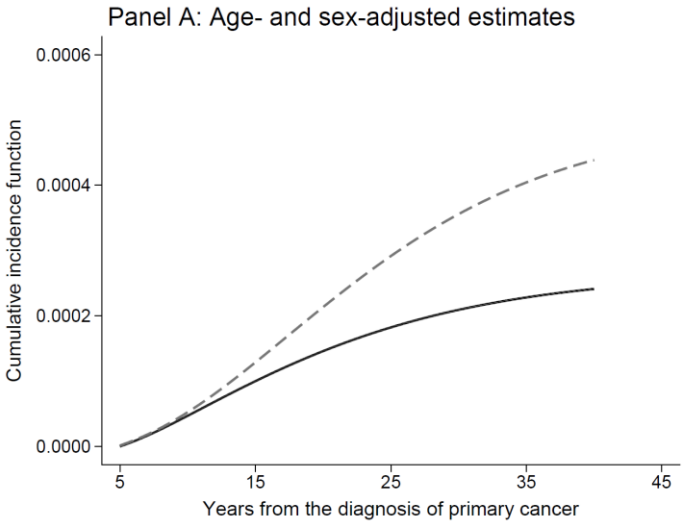
Rischio di mesotelioma – Peritoneo (I)

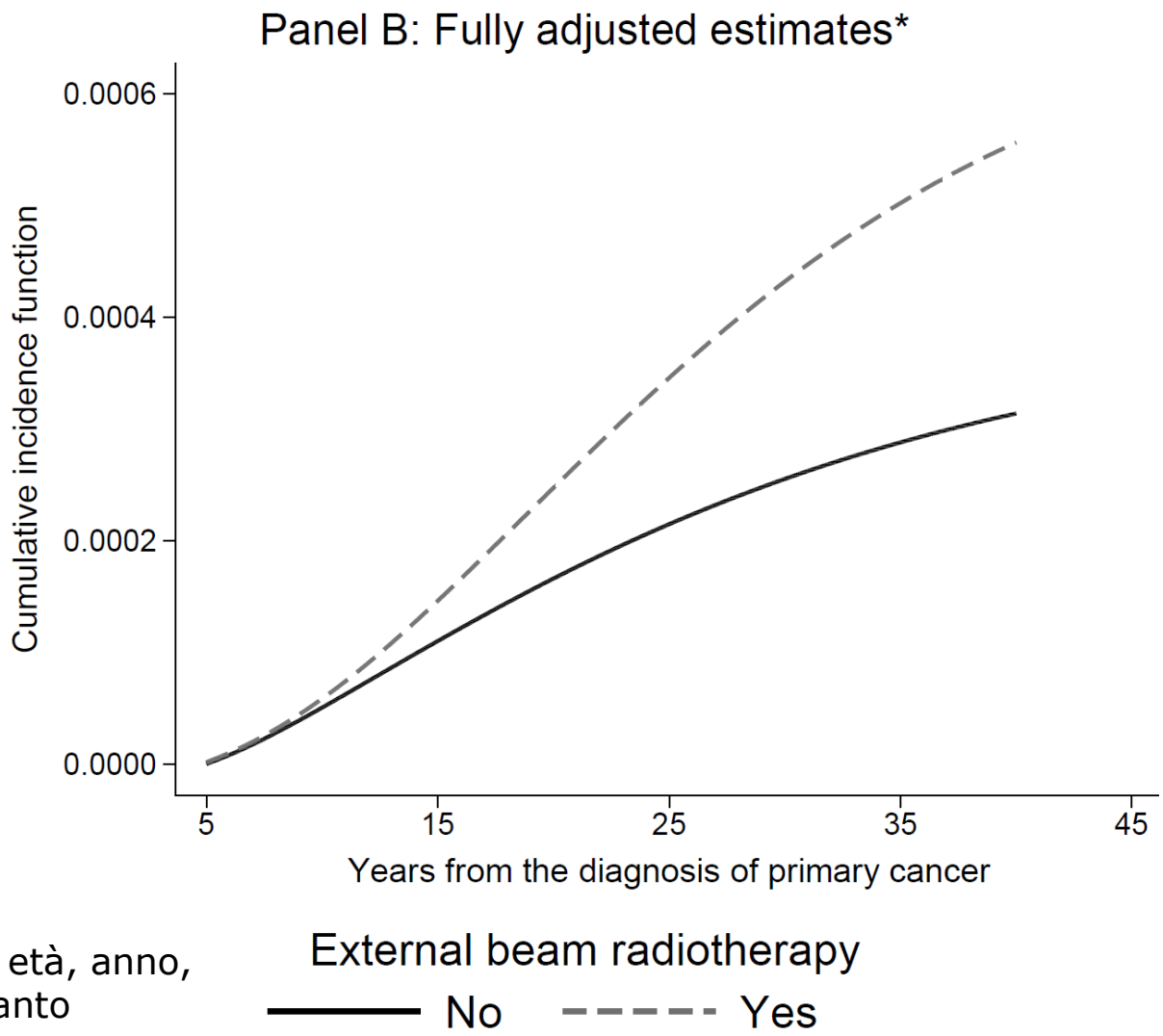
	Caso		HR aggiustati per sesso ed età	
	Tutte le latenze			
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
No	19	581.987	1,00	Rif.
Sì	13	331.854	1,42	0,70-2,88
	Latenza tra 5 e 10 anni			
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
No	10	581.996	1,00	Rif.
Sì	4	331.863	0,73	0,23-2,31
	Latenza di più di 10 anni			
RTE	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
No	9	322.996	1,00	Rif.
Sì	9	169.139	2,31	0,92-5,84

Rischio di mesotelioma – Peritoneo (II)

	Caso		HR aggiustati per sesso ed età	
	Tutte le latenze			
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	19	581.987	1,00	Rif.
Dispersa	3	180.452	0,66	0,19-2,31
Diretta	10	151.402	2,13	0,96-4,74
	Latenza tra 5 e 10 anni			
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	10	581.996	1,00	Rif.
Dispersa	0	180.455	/	/
Diretta	4	151.408	1,35	0,41-4,41
	Latenza di più di 10 anni			
Dose	*Sì*	*No*	*HR*	*IC 95%*
Nulla	9	322.996	1,00	Rif.
Dispersa	3	94.518	/	/
Diretta	6	74.621	3,19	1.11-9.18

Incidenza cumulativa – tutti i siti





*Stime aggiustate per sesso, razza, età, anno, chirurgia e indicatore ecologico amianto

Sintesi

- La RTE per tumori solidi primari è associata ad un aumento di incidenza del mesotelioma pleurico e peritoneale.
- Rischi relativi maggiori per il mesotelioma peritoneale e per latenze superiori a 10 anni.
- Per il mesotelioma pleurico, il rischio non è apparso proporzionale alla dose. L'esposizione a dosi disperse è risultata associata ad un aumento percepibile del rischio di mesotelioma.
- All'analisi per rischi competitivi, impatto clinico limitato del mesotelioma radioindotto (CIF nell'ordine dei 6 per 10,000 in 35 anni di osservazione).

Plausibilità biologica

- Risultati in linea con precedente studio limitato a pazienti con tumori prostatici primari (Farioli et al, 2012).
- Tessuti posti al di fuori del campo irradiato ricevono radiazioni rifratte e disperse dalla strumentazione (Francois et al, 1988).
- Dosi di 1-5 Gy a 3-10 cm e di 0.1-1 Gy a più di 10 cm dal campo irradiato (Stovall et al, 2006).
- Eccesso di tumori solidi dimostrato tra i sopravvissuti alla bomba atomica esposti a dosi di 0.1-0.2 Gy. Linearità dose risposta dimostrata solo per il range 0-2 Gy, appiattimento della funzione di rischio per esposizioni maggiori (Preston et al, 2007)

Limiti dello studio

- Assenza di informazioni individuali su esposizione ad amianto. Modelli aggiustati per indicatore ecologico e analisi di sensibilità.
- Possibile d*etection bias*, ma rischi maggiori osservati dopo 10 anni dalla prima diagnosi.
- *Confounding by indication*: risultati simili da modelli con shared frialty.
- 96% dei mesotelioma diagnosticati con istologia/citologia esfoliativa, ma assenza di informazioni su immunoistochimica.
- Possibile misclassificazione non differenziale dell'esposizione (RT, irradiazione linfonodi).

Conclusioni

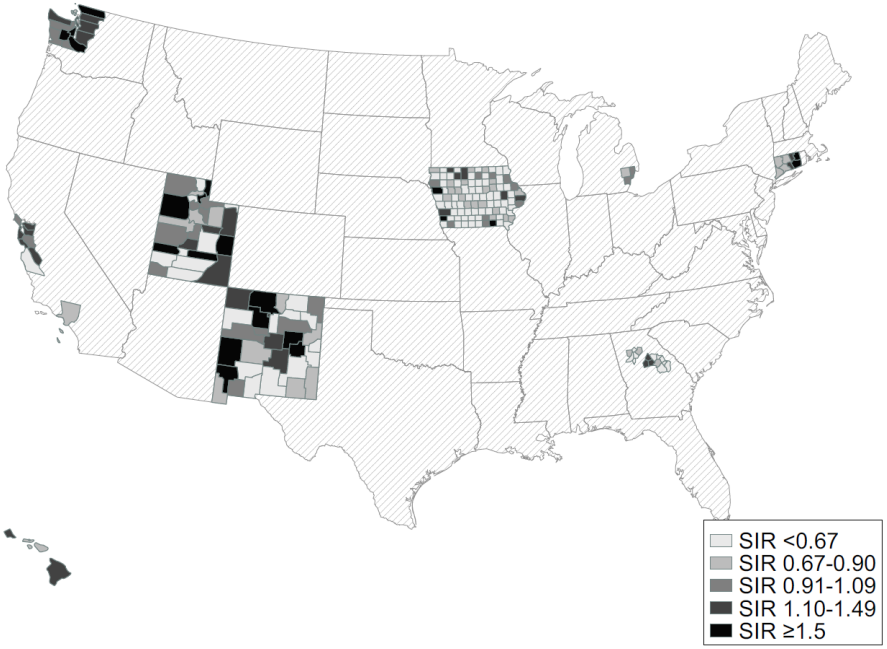
- L'esposizione a radiazioni ionizzanti – in particolare a radioterapia esterna – è associata ad un aumento del rischio di neoplasia.
- Il rischio relativo aumenta al crescere della latenza.
- La curva dose risposta sembra essere non lineare.
- L'impatto clinico del mesotelioma radioindotto è limitato.

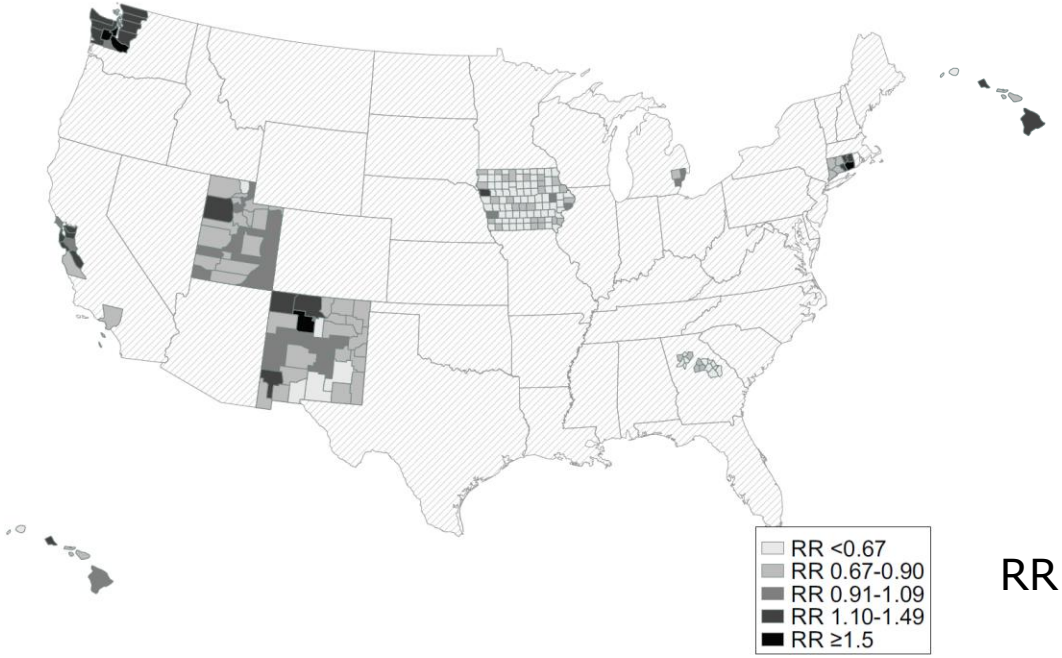
Conflitto di interesse: dichiaro di non avere conflitti di interesse potenziali o attuali relativi allo studio presentato.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!

Indicatore ecologico amianto (1)

SIR aggiustati per età, sesso, anno e razza





RR da modelli BYM

HR Indicatore ecologico amianto

RR di mesotelioma nella contea	Caso		Stime aggiustate per sesso ed età		Stime aggiustate*	
	Sì	*No*	*HR*	*IC 95%*	*HR*	*IC 95%*
- <0.67	12	94,232	1.00	Rif.	1.00	Rif.
- 0.67–0.90	89	349,459	2.17	1.19–3.69	2.09	1.14–3.82
- 0.91–1.09	61	193,658	2.51	1.35–4.67	2.44	1.32–4.54
- 1.10-1.49	113	239,753	3.58	1.97–6.49	3.97	2.19–7.21
- ≥1.50	25	36,471	5.48	2.75–10.9	5.32	2.67–10.6
P trend				<0.001		<0.001

*Stime aggiustate per età sesso, razza, anno di prima diagnosi, chirurgia e RTE

Target adjustment

Sede	Stima	HR	Prevalenza di esposizione ad amianto			
			RTE+	*RTE-*	*Diff.*	*Rapp.*
Mesotelioma, tutti i siti	RTE+ vs RTE- latenza >10 anni	1.60	27.2%	16.3%	10.9%	1.67
Mesotelioma pleurico	RTE+ vs RTE- latenza >10 anni	1.51	26.2%	16.7%	9.5%	1.57
Mesotelioma peritoneale	RTE+ vs RTE- latenza >10 anni	2.31	33.0%	13.2%	19.8%	2.50

Assunti:
1) prevalenza esposizione 20%;
2) tasso "spontaneo" 1 per 1,000,000 → PAF 91.3% → RR 53.4