



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

[www.cpo.it](http://www.cpo.it)

# **I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella: risultati dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)**

**Carlotta Sacerdote, Fulvio Ricceri, EPIC PIs, Paolo Vineis**

XVII Riunione Scientifica AIRTUM  
Bolzano 20-22 Marzo 2013

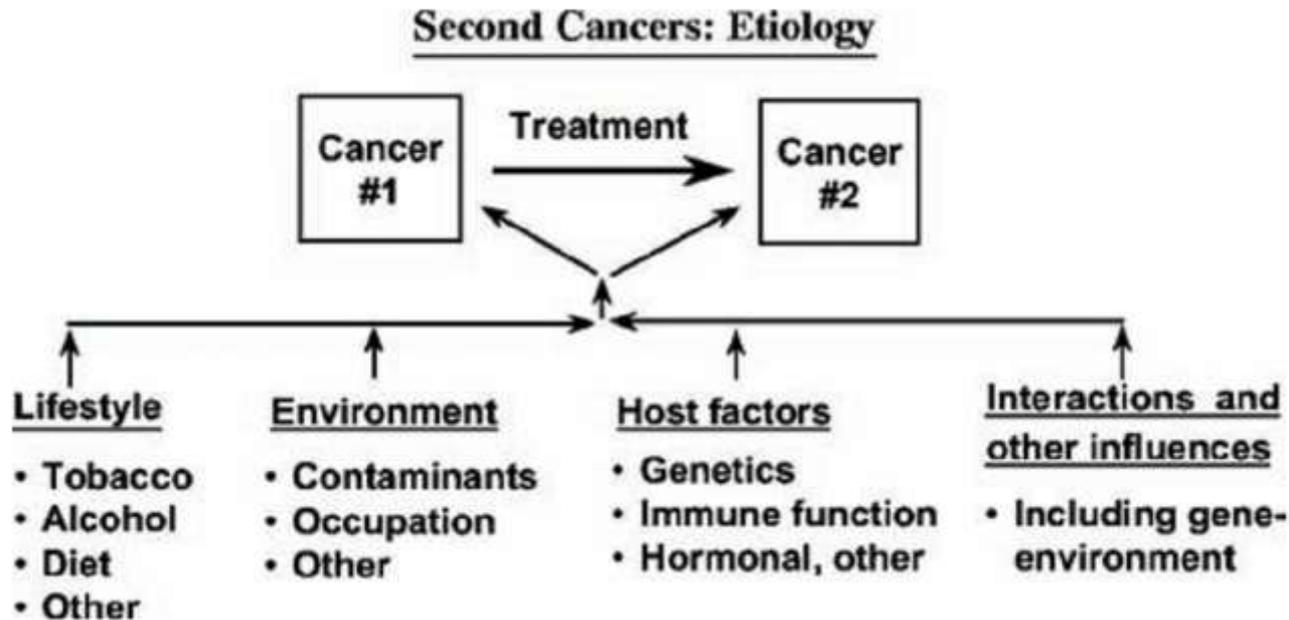
# Dati dal SEER

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
<b>Relative risks (O/E ratios)</b>														
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*
<b>Absolute excess risks (EARs)</b>														
	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

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Eziologia dei secondi tumori



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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# 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 Maddams<sup>1</sup>, D. Maxwell Parkin<sup>2</sup> and Sarah C. Darby<sup>3</sup>

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*



# Scopo dello studio

Obiettivi:

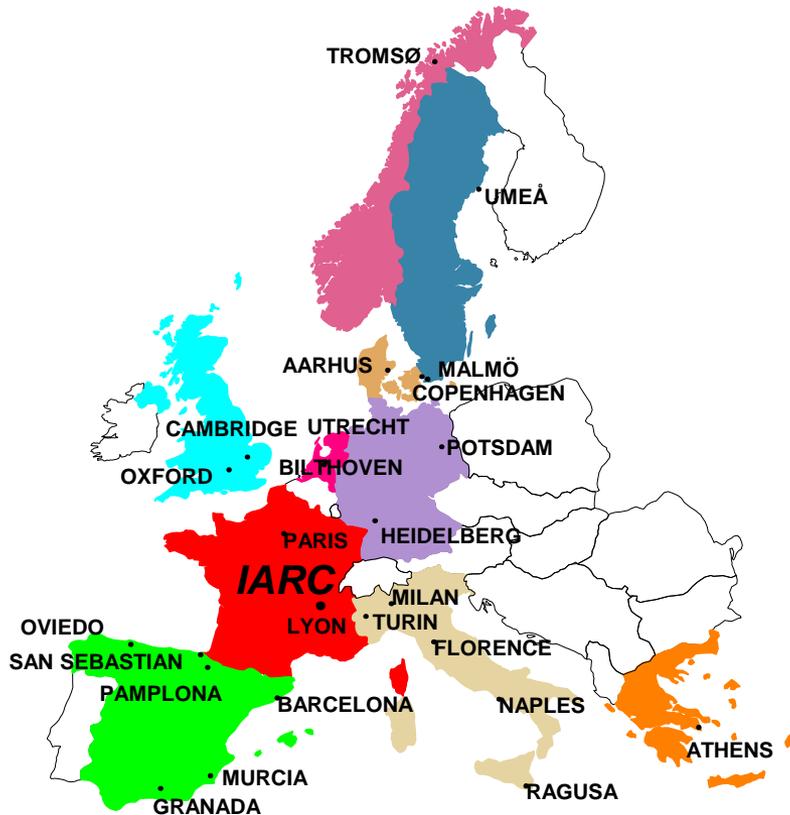
Stimare l'incidenza di secondi tumori dopo tumore della mammella in una grossa coorte europea

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# 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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Regole per l'identificazione dei secondi tumori

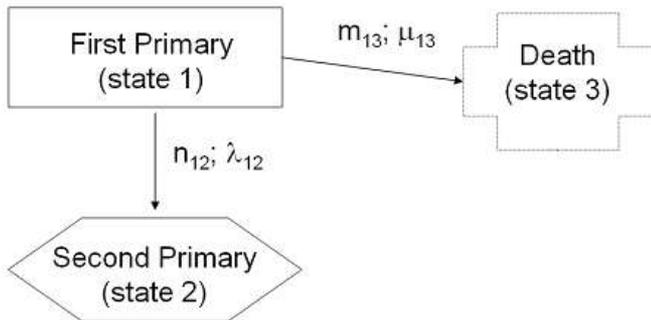
1. recognition of the existence of two or more primary cancers does not depend on time;
2. a primary cancer is one that originates in a primary site or tissue and is not an extension, nor a flare-up, nor a metastasis;
3. only one tumor of the same histological type shall be recognized as primary, for 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;

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

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# 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

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Risultati: 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 <sup>¶</sup>	4510	7794452	193	111	2.48	1.42
Northern Europe <sup>§</sup>	4897	9628767	256	198	2.66	2.06

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

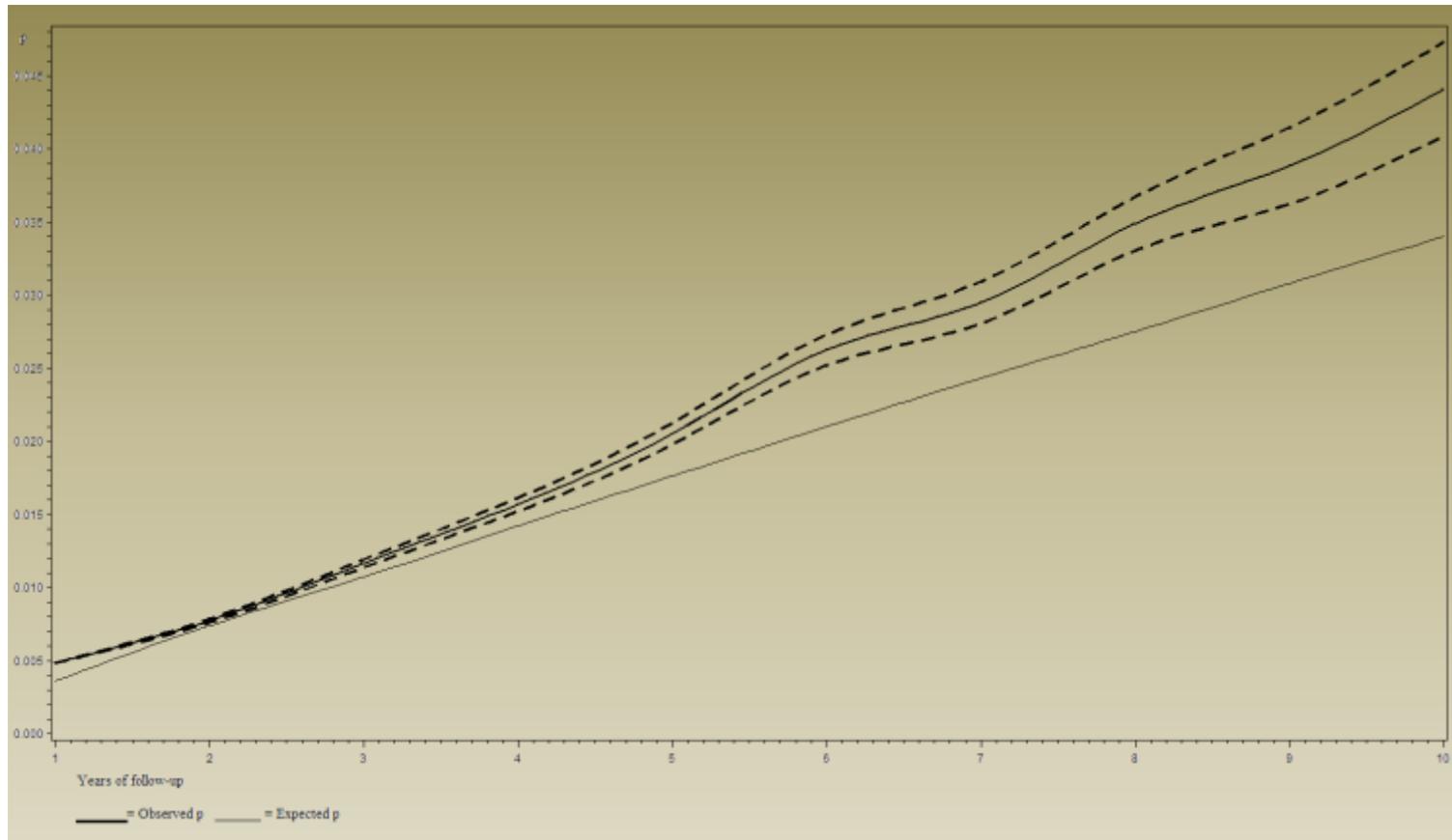
# Risultati: Standardized Incidence Ratio

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

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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Risultati: Andamento nel tempo



*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Risultati: Modelli di Cox

	Adj HR	95% CI		P Trend
<b>Age at first tumor</b>	1.04	1.03	1.06	<0.01
<b>BMI</b>				
Normal weight	Ref			0.11
Overweight	1.10	0.88	1.38	
Obese	1.44	0.96	1.74	
<b>Smoking status</b>				
Never	Ref			0.05
Former	0.96	0.76	1.22	
Current	1.33	1.04	1.70	

	Adj HR	95% CI		P
<b>Education</b>				
Primary	Ref			0.03
Secondary	0.85	0.68	1.07	
High	0.72	0.53	0.98	
<b>Menopausal</b>				
Pre	Ref			
Post	0.69	0.48	0.98	
<b>Full-term Pregnancy</b>				
Never	Ref			
Ever	0.68	0.53	0.87	

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

# 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 lo stile di vita)
- L'aggressività del tumore (pT3+) è il fattore di rischio più forte per lo svilupparsi di secondi tumori → possibile effetto della terapia

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*

# Progetti futuri

- Ricerca dei dati sulle terapie effettuate nelle donne con tumore della mammella della corte italiana per poter studiare in maniera diretta l'associazione tra terapie e secondi tumori
- Analisi genetiche ed epigenetiche 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

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

[www.cpo.it](http://www.cpo.it)

Grazie per l'attenzione!

Carlotta Sacerdote  
[Carlotta.sacerdote@cpo.it](mailto:Carlotta.sacerdote@cpo.it)

*Sacerdote et al, I secondi tumori primari dopo il tumore della mammella.*



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte