

RADIOTERAPIA ESTERNA E RISCHIO DI MESOTELIOMA: ANALISI DEI DATI DEL SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS PROGRAM (STATI UNITI), 1973-2012

Andrea Farioli¹, Marta Ottone¹, Alessio G. Morganti², Gaetano Compagnone³, Fabrizio Romani³,
Silvia Cammelli², Stefano Mattioli¹ e Francesco S. Violante¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna; ²UO Radioterapia, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna; ³UO Fisica Sanitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna

SUMMARY (*External radiotherapy and risk of mesothelioma: data analysis of Surveillance Epidemiology, and End Results Program, 1973-2012*) - Limited evidence support an association between ionizing radiation exposure and mesothelioma risk. To investigate the impact of radiation-induced mesothelioma among patients treated with external beam radiotherapy (EBRT), we conducted an analysis of data from the US cancer registers. We documented an increased incidence of mesothelioma among EBRT patients compared to non-irradiated (hazard ratio 1.34, 95% confidence interval 1.04-1.74). The cumulative incidence of mesothelioma after 40 years of observation was very low (non-irradiated patients: 32 per 100,000; irradiated patients: 55 per 100,000). Then, the clinical impact of radiation-induced mesothelioma is limited.

Key words: mesothelioma; radiation-induced malignancies; radiotherapy

andrea.farioli4@unibo.it

Introduzione

Evidenze contrastanti associano l'esposizione a radiazioni ionizzanti a un possibile moderato aumento del rischio di mesotelioma (1). I tumori radio-indotti sono un tema di interesse tra i pazienti trattati con radioterapia (2). Uno studio condotto su dati statunitensi ha mostrato un debole aumento dei tassi di incidenza di mesotelioma nei pazienti irradiati per tumori localizzati della prostata rispetto ai pazienti non irradiati (rischio relativo a 10 anni dall'irradiazione: 1,51, intervallo di confidenza (IC) al 95% 1,05-2,42) (3). A oggi non esistono studi sulla relazione dose-risposta tra incidenza di mesotelioma e irradiazione terapeutica. Inoltre, non è noto l'impatto clinico di questi tumori di grande rilevanza poiché frequentemente letali (sopravvivenza mediana pari a 9-11 mesi) (4). Abbiamo quindi

condotto un'analisi dei dati dei registri tumori statunitensi (Surveillance, Epidemiology, and End Results, Program SEER) per valutare l'associazione tra radioterapia e mesotelioma (5).

Materiali e metodi

La descrizione dettagliata dei metodi e dei risultati dello studio è presentata in Farioli *et al.* (5).

In breve, abbiamo analizzato i dati del programma SEER relativi al periodo 1973-2012, selezionando una coorte di pazienti affetti da tumori maligni solidi primari con sede definibile topograficamente (escludendo i tumori che possono colpire sedi corporee diverse, come ad esempio i sarcomi). Sono stati inclusi nello studio solo i siti frequentemente irradiati (>10% dei casi diagnosticati trattati con radioterapia) e con almeno un caso atteso di mesotelioma. Sono stati esclusi i casi di

mesotelioma insorti a età ≥ 85 anni a causa della nota sottonotifica ai registri tumori dopo questa età. Poiché il periodo di latenza minimo per i tumori solidi radio-indotti è di 5 anni (6), abbiamo iniziato il follow up dei pazienti al quinto anno dopo la diagnosi primaria. Il follow up di ogni soggetto è durato fino alla diagnosi di mesotelioma, alla diagnosi di altra seconda neoplasia, al decesso o alla fine dello studio (dicembre 2012). I pazienti sono stati classificati in base al fatto che avessero o meno ricevuto radioterapia esterna (RTE); sono stati esclusi dalla coorte i soggetti trattati con radioterapia diversa dalla RTE (ad esempio, brachiterapia). Per valutare la presenza di una curva dose-risposta, abbiamo ulteriormente classificato i pazienti irradiati in base alla distanza del tumore primario (o dei linfonodi irradiati) dalla sede di insorgenza al mesotelioma. Quindi, abbiamo de- ►

finito diretta l'irradiazione di aree situate entro 3 cm dal mesotelio di interesse e indiretta l'irradiazione di siti a più di 3 cm di distanza (7). Mediante modelli di regressione di Cox multivariabili, abbiamo stimato gli hazard ratio (HR) di mesotelioma in ogni sede, pleurico o peritoneale; l'incidenza cumulativa di mesotelioma è stata valutata adattando modelli di sopravvivenza flessibili non parametrici. Le stime di rischio sono state aggiustate per età, sesso, razza, anno di prima diagnosi, chirurgia del tumore primario e un indicatore ecologico (livello di contea) di esposizione ad amianto. L'analisi statistica è stata condotta con Stata 14.1 SE (Stata Corp, College Station, TX).

Risultati

Abbiamo analizzato i dati relativi a 301 casi di mesotelioma (265 pleurici, 32 peritoneali e 4 in altri siti o sedi non specificate) insorti in 935.637 soggetti affetti da tumori solidi primari. La **Tabella** (Hazard ratio di mesotelioma dopo radioterapia esterna per tumori solidi primari, 2016. [È possibile consultare online la Tabella nella versione estesa del BEN](#)) riporta gli HR di mesotelioma nella nostra coorte in base all'esposizione a RTE. I pazienti che avevano ricevuto RTE hanno mostrato, rispetto ai pazienti non irradiati, un modesto aumento di incidenza di mesotelioma (HR 1,29, IC 95% 1,02-1,63); il rischio relativo maggiore è stato stimato per latenze superiori a 10 anni (HR 1,58, IC 95% 1,10-2,16). Come atteso, le stime generali sono state guidate dai dati sul mesotelioma della pleura, ampiamente più comune di quello peritoneale. Tuttavia, è per quest'ultimo che sono stati osservati i rischi relativi maggiori (HR per irradiazioni dirette e latenze superiori a 10 anni pari a 3,28, IC 95% 1,14-9,43). Tra i mesoteliomi pleurici, non è stata osservata una relazione dose-risposta (i rischi relativi per l'esposizione diretta a RTE sono risultati in linea con quelli per l'esposizione indiretta). L'incidenza cumulativa di mesotelioma stimata nella nostra coorte per un periodo di osservazione di 40 anni è risultata estremamente modesta (pazienti irradiati: 55 casi per 100.000 pazienti; pazienti non irradiati: 32 casi per 100.000 pazienti).

Discussione

Il nostro studio conferma che il rischio di mesotelioma potrebbe essere aumentato nei pazienti che ricevono RTE per tumori solidi. Il rischio relativo au-

menta con il passare del tempo dall'irradiazione ed è più alto per il mesotelioma peritoneale rispetto a quello pleurico; tuttavia l'evidenza statistica a supporto delle associazioni osservate è moderata. Non abbiamo osservato elementi a supporto di una relazione dose-risposta e l'associazione tra RTE e mesotelioma potrebbe ricadere nell'ambito di non-linearità della carcinogenesi radio-indotta. L'incidenza cumulativa di mesotelioma dopo la RTE è estremamente contenuta.

I tessuti posti a 3-10 cm dal fascio della RTE possono ricevere dosi di 1-5 Gy e un aumento di incidenza di neoplasie solide per dosi di radiazioni inferiori a 1 Gy è stato osservato tra i sopravvissuti alle bombe atomiche (6). In aggiunta, nella stessa popolazione, si è osservato che la curva dose-risposta appare lineare solo per dosi inferiori a 2 Gy. Nel complesso, le nostre osservazioni appaiono quindi compatibili con le conoscenze consolidate sulla cancerogenesi radio-indotta.

Il nostro studio presenta molteplici possibili sorgenti di *bias*. Il limite più importante è l'assenza di informazioni dirette sull'esposizione pregressa dei pazienti ad amianto, il più importante determinante della patologia (4). È possibile che il nostro studio abbia sovrastimato la forza dell'associazione tra RTE e mesotelioma a causa del mancato aggiustamento per l'esposizione ad amianto; tuttavia, le analisi di sensibilità riportate in Farioli *et al.* (5) dimostrano che una considerevole differenza dei livelli di esposizione ad amianto tra i pazienti irradiati e quelli non irradiati sarebbe necessaria per spiegare completamente le nostre stime (5). Un ulteriore limite del presente studio è il follow up di durata relativamente limitata per una neoplasia che solitamente insorge dopo lunghi periodi di latenza (4). In aggiunta, i dati SEER potrebbero essere affetti da misclassificazione sull'uso della RTE: alcuni pazienti potrebbero aver ricevuto RTE a distanza dalla diagnosi primaria e tale dato potrebbe non comparire nelle informazioni dei registri tumori. Tale *bias* potrebbe probabilmente aver attenuato le nostre stime di rischio. È altresì possibile che vi sia un certo margine di errore nell'identificazione dei casi di mesotelioma. I registri tumori consultati presentano una buona qualità diagnostica (esame istologico disponibile per l'87% dei casi di mesotelioma), ma mancano le informazioni sugli esami immunocistochimici, attuale standard diagnostico per la patologia studiata.

In conclusione, il nostro studio produce evidenza di un possibile nesso causale tra esposizione a radiazioni ionizzanti e rischio di mesotelioma. Tuttavia, l'impatto clinico del mesotelioma radio-indotto appare estremamente limitato. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009;20:1237-54.
2. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SE, *et al.* Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12(4):353-60.
3. Farioli A, Violante FS, Mattioli S, *et al.* Risk of mesothelioma following external beam radiotherapy for prostate cancer: a cohort analysis of SEER database. *Cancer Causes Control* 2013;24(8):1535-45.
4. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:34.
5. Farioli A, Ottone M, Morganti AG, *et al.* Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med* 2016;5(5):950-9.
6. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-64.
7. Stovall M, Weathers R, Kasper C, *et al.* Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures: use in epidemiological studies. *Radiat Res* 2006;166:141-57.

Comitato scientifico, ISS

A. Bella, C. Donfrancesco, A. Filia, L. Galluzzo, C. Giambi, I. Lega, L. Penna, P. Luzi, M. Maggini, S. Mallone, L. Nisticò, L. Palmieri, P. Barbariol, P. Scardetta, S. Spila Alegiani, A. Tavilla, M. Torre

Comitato editoriale, ISS

P. De Castro, C. Faralli, M. Maggini, A. Spinelli

Istruzioni per gli autori

www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp

e-mail: ben@iss.it