

Ricerche sulla Familiarità delle Neoplasie delle Vie Biliari e del Pancreas

A. Maltarello, P. E. Beolchini, V. Gualandri

Introduzione

Le ricerche di diversi AA. (Videback e Mosbech, 1953; Wolf, 1956, 1958; Macclin, 1960) hanno dimostrato l'esistenza di una familiarità neoplastica, di tipo prevalentemente omotopo, per le neoplasie dello stomaco e del colon. Considerando che le vie biliari ed il pancreas, sviluppandosi da diverticoli del tratto dell'intestino embrionale che diverrà successivamente il duodeno, hanno con lo stomaco ed il colon una analogia di derivazione embriologica, ci è sembrato interessante studiare se anche per le neoplasie delle vie biliari e del pancreas fosse evidenziabile una familiarità neoplastica.

Materiale e metodi

I risultati preliminari di una ricerca su questo argomento sono già stati comunicati in precedenza (Maltarello *et al.*, 1964a; 1964b). I dati presi in considerazione in questo lavoro si riferiscono ad una rielaborazione del vecchio materiale e di altro che abbiamo potuto raccogliere nel frattempo.

Complessivamente si sono considerati 148 casi di neoplasie delle vie biliari e 224 casi di neoplasie del pancreas diagnosticati fra gli assistiti dalle Casse Mutue Coltivatori diretti di diverse Regioni italiane negli anni 1960-1962. In tutti i casi la diagnosi era documentata dal reperto autoptico od operatorio, registrato presso i luoghi di cura in cui il paziente era stato ricoverato.

La modalità adottata per l'accertamento della eventuale familiarità è consistita nel confronto tra le incidenze di neoplasie osservate nei familiari (genitori, fratelli e sorelle, figli e figlie) dei soggetti portatori di neoplasie delle vie biliari o del pancreas e le incidenze osservate nelle corrispondenti categorie di familiari di soggetti sani (per la metodologia, v. rassegna in Morganti e Beolchini, 1961). Dato che i pazienti provenivano da diverse regioni italiane, si è curato che i soggetti sani di controllo presentassero la medesima distribuzione geografica, ciò che è stato in pratica ottenuto appaiando ad ogni paziente un soggetto controllo della stessa residenza.

Neoplasie delle vie biliari

Nella Tab. 1 è indicata la distribuzione per classi di età dei 148 pazienti, distinti secondo il sesso. Si osserva, come è comunemente riconosciuto per questa neoplasia, una significativa maggior incidenza di femmine, che rappresentano circa il 67% di tutti i casi ($\chi^2 = 16,892$; g.d.l. = 1; $P = 0,001$), mentre le distribuzioni per età dei pazienti dei due sessi non differiscono significativamente fra loro ($0,10 > P > 0,05$).

Tab. 1. Distribuzione per classi di età e secondo il sesso dei pazienti affetti da neoplasie delle vie biliari

Classi di età (anni)	♂		♀		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Fino a 39	1	2,0	1	1,0	2	1,4
40-44	1	2,0	0	0,0	1	0,7
45-49	1	2,0	10	10,1	11	7,4
50-54	2	4,1	6	6,1	8	5,4
55-59	7 (1)	14,3	11	11,1	18 (1)	12,2
60-64	6	12,2	17 (1)	17,2	23 (1)	15,5
65-69	8 (1)	16,3	30 (1)	30,3	38 (2)	25,7
70-74	12	24,6	10 (1)	10,1	22 (1)	14,8
75-79	7	14,3	10 (1)	10,1	17 (1)	11,5
80-84	4	8,2	4	4,0	8	5,4
Totale	49 (2)	100,0	99 (4)	100,0	148 (6)	100,0
$\chi^2 = 10,253$;		g. d. l. = 5;		$0,10 > P > 0,05$		

N.B. Tra parentesi è indicato il numero dei casi per i quali non si sono potute raccogliere sufficienti notizie genealogiche.

Per 6 dei pazienti (cfr. Tab. 1) non si sono potute raccogliere sufficienti informazioni genealogiche, per cui il gruppo dei probandi risulta costituito da 142 soggetti. La Tab. 2 riporta le distribuzioni per classi di età dei 1178 familiari dei probandi e dei 1081 familiari dei corrispondenti 142 soggetti sani di controllo. Come appare dai valori di P riportati nella tabella, non esistono significative differenze di distribuzione per età fra i due gruppi, nè considerando le singole categorie di familiari, nè il totale dei familiari.

La Tab. 3 indica la distribuzione secondo la sede delle neoplasie osservate nei familiari, maschi e femmine, dei probandi e dei soggetti di controllo. Si è quindi proceduto al confronto tra l'incidenza di neoplasie osservata nei familiari dei probandi e dei soggetti di controllo. Come appare dai dati riportati nella Tab. 4, sia considerando maschi e femmine separatamente, sia considerando congiuntamente

Tab. 2. Distribuzione per classi di età dei familiari dei probandi affetti da neoplasie delle vie biliari e dei soggetti di controllo

Classi di età (anni)	♂						♀						Totale					
	Padri		Fratelli		Figli		Totale		Madri		Sorelle		Figlie		Totale			
	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C		
Fino a 9	0	0	0	1	6	9	6	10	0	0	0	3	3	9	3	12	9	22
10-19	0	0	0	3	18	16	18	19	0	0	1	0	18	13	19	13	37	32
20-29	0	1	6	9	49	37	55	47	0	1	2	4	50	39	52	44	107	91
30-39	2	1	6	8	82	83	90	92	5	4	14	6	92	66	111	76	201	168
40-49	5	2	32	43	53	54	90	99	4	2	30	18	64	42	98	62	188	161
50-59	9	10	69	60	27	19	105	89	5	8	69	58	25	23	99	89	204	178
60-69	24	20	85	72	1	0	110	92	22	19	68	69	1	0	92	88	202	180
70-79	34	33	37	57	0	0	71	90	35	35	39	41	0	0	74	76	145	166
80-89	24	27	14	11	0	0	38	38	26	32	8	3	0	0	34	35	72	73
90+oltre	6	6	0	1	0	0	6	7	6	2	1	1	0	0	7	3	13	10
Totale	104	100	249	265	236	218	589	538	103	103	232	203	254	192	589	498	1178	1081
χ^2	0,604		10,087		3,413		7,300		1,216		2,663		1,957		8,696		12,834	
g. d. l.	4		6		5		9		4		4		4		7		9	
P	$P > 0,90$		$0,20 > P > 0,10$		$0,70 > P > 0,50$		$0,70 > P > 0,50$		$0,90 > P > 0,80$		$0,7 > P > 0,5$		$0,8 > P > 0,7$		$0,3 > P > 0,2$		$0,2 > P > 0,10$	

Tab. 3. Sede delle neoplasie osservate nei familiari dei probandi affetti da neoplasie delle vie biliari e dei soggetti di controllo

Sede	♂		♀		Totale	
	Prob.	Contr.	Prob.	Contr.	Prob.	Contr.
	Vie biliari	1	1	2	1	3
App. digerente	13	10	15	6	28	16
App. genitale	2	1	4	3	6	4
Mammella	—	—	3	1	3	1
App. respiratorio	3	2	1	2	4	4
App. uropoietico	1	—	—	—	1	—
Sist. scheletrico	—	1	1	1	1	2
Sist. nervoso	—	1	—	—	—	1
Sist. emolinfopoietico	—	—	2	—	2	—
Cute e annessi	1	—	1	1	2	1
Tutte le sedi	21	16	29	15	50	31

i familiari dei due sessi, pur osservandosi nei familiari dei probandi una maggior incidenza di neoplasie, non si raggiungono mai valori significativi di probabilità (P sempre $> 0,05$), nè considerando globalmente le neoplasie di tutte le sedi, nè prendendo in esame le neoplasie dello apparato digerente e delle vie biliari in particolare.

Neoplasie del pancreas

La distribuzione per classi di età dei 224 pazienti, distinti secondo il sesso, è indicata nella Tab. 5; si osserva tra i pazienti un eccesso di maschi (58% circa del totale) e tale diversa distribuzione risulta statisticamente significativa ($\chi^2 = 5,160$; g.d.l. = 1; $0,05 > P > 0,02$), mentre le distribuzioni per età dei pazienti dei due sessi non differiscono significativamente fra loro ($0,50 > P > 0,30$).

Per 16 dei pazienti (cfr. Tab. 5) non si sono potute raccogliere sufficienti notizie genealogiche, per cui il gruppo dei probandi risulta costituito da 208 soggetti.

Nella Tab. 6 è indicata la distribuzione per classi di età dei 1467 familiari dei probandi e dei 1601 familiari dei corrispondenti 208 soggetti sani di controllo. Come appare dai valori di P riportati nella tabella, non esistono significative differenze di distribuzione per età tra i due gruppi, nè considerando le singole categorie di familiari, nè il totale dei familiari.

La Tab. 7 illustra la distribuzione, secondo la sede, delle neoplasie osservate nei familiari dei probandi e dei soggetti di controllo.

Nella Tab. 8 sono indicati i risultati dei confronti tra la incidenza di neoplasie osservate nei familiari dei probandi e quella osservata nei familiari dei soggetti di controllo. Come appare dai dati riportati nella tabella, pur osservandosi nei familiari dei probandi una maggior incidenza di neoplasie (particolarmente di quelle dell'apparato digerente), tali differenze non raggiungono mai valori significativi di probabilità (P sempre $> 0,05$), nè per i maschi, nè per le femmine, nè per i familiari dei due sessi considerati congiuntamente.

Neoplasie delle vie biliari e del pancreas considerate congiuntamente

Ricordando, come abbiamo già detto, l'affinità dell'origine embrionaria delle vie biliari e del pancreas, ci è sembrato interessante studiare congiuntamente i dati familiari, relativi alle neoplasie delle due sedi. Dalla Tab. 9 si rileva che nei familiari dei probandi esiste un significativo eccesso di neoplasie di tutte le sedi ($P = 0,01$), che risulta legato ad una significativamente maggiore incidenza di neoplasie dell'apparato digerente ($0,02 > P > 0,01$) ed in particolare ad un numero di neoplasie delle vie biliari e del pancreas molto più elevato di quello che si osserva per i familiari dei soggetti di controllo.

I dati attualmente disponibili sul comportamento delle neoplasie delle vie biliari e del pancreas nei gemelli considerano congiuntamente le neoplasie delle due sedi (Harvald e Hauge, 1963). Questi AA. hanno osservato 4 coppie di gemelli MZ (che

Tab. 4. Confronto tra le incidenze di neoplasie osservate nei familiari dei probandi affetti da neoplasie delle vie biliari e dei soggetti di controllo

Campioni	Neoplasie di tutte le sedi		Neoplasie dell'apparato digerente		Neoplasie delle altre sedi	
	n.	%	n.	%	n.	%
♂	Prob. 589	3,5	14 (1)	2,4	7	1,1
	Contr. 583	2,7	11 (1)	1,9	5	0,8
♀	Prob. 589	4,9	17 (2)	2,9	12	2,0
	Contr. 498	3,0	7 (1)	1,4	8	1,6
♂♀	Prob. 1178	4,2	31 (3)	2,6	19	1,6
	Contr. 1081	2,9	18 (2)	1,7	13	1,2

$\chi^2 = 0,405$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 0,143$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 0,741$ g. d. l. = 1
 $0,70 > P > 0,50$ $P \sim 0,70$ $0,50 > P > 0,30$
 $\chi^2 = 2,070$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 2,098$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 0,902$ g. d. l. = 1
 $0,20 > P > 0,10$ $0,20 > P > 0,10$ $0,50 > P > 0,30$
 $\chi^2 = 2,705$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 2,047$ g. d. l. = 1 $\chi^2 = 0,238$ g. d. l. = 1
 $P \sim 0,10$ $0,20 > P > 0,10$ $0,70 > P > 0,50$

Fra parentesi neoplasie delle vie biliari.

Tab. 5. Distribuzione per classi di età e secondo il sesso dei pazienti affetti da neoplasie del pancreas

Classi di età (anni)	♂		♀		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Fino a 39	2	1,6	0	0,0	2	0,9
40-44	1	0,8	3	3,2	4	1,8
45-49	6	4,6	3	3	9	4,0
50-54	12 (2)	9,3	9	9,5	21 (2)	9,5
55-59	31 (2)	24,0	12 (1)	12,6	43 (3)	19,3
60-64	17	13,2	20 (3)	21,1	37 (3)	16,5
65-69	21 (1)	16,3	17 (2)	17,9	38 (3)	16,7
70-74	14	10,9	15 (1)	15,7	29 (1)	12,9
75-79	18 (1)	13,9	12 (1)	12,5	30 (2)	13,4
80-84	3	2,3	2	2,1	5	2,3
85-89	3 (1)	2,3	1 (1)	1,1	4 (2)	1,8
90-oltre	1	0,8	1	1,1	2	0,9
Totale	129 (7)	100,0	95 (9)	100,0	224 (16)	100,0

$\chi^2 = 7,086$; g. d. l. = 6; $0,50 > P > 0,30$

Tra parentesi è indicato il numero dei casi per i quali non si sono potute raccogliere sufficienti notizie genealogiche.

Tab. 6. Distribuzione per classi di età dei familiari dei probandi affetti da neoplasie del pancreas e dei soggetti di controllo

Classi di età (anni)	♂						♀						Totale					
	Padri		Fratelli		Figli		Totale		Madri		Sorelle				Figlie		Totale	
	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C			P	C	P	C
Fino a 9	0	0	1	5	13	14	19	0	0	0	4	7	9	14	13	21	27	40
10-19	0	0	6	3	29	40	43	0	4	5	5	5	29	46	33	51	68	94
20-29	1	1	16	13	56	79	93	2	3	10	11	11	44	61	56	75	129	168
30-39	1	4	19	15	78	82	101	1	1	21	17	17	73	80	96	98	194	199
40-49	8	13	46	48	62	51	116	8	6	46	45	45	43	49	97	100	213	212
50-59	14	15	82	78	24	25	120	9	14	103	75	8	8	18	120	107	240	225
60-69	28	35	84	115	1	1	114	25	41	85	100	0	0	3	110	144	224	295
70-79	61	50	51	62	0	0	112	73	68	59	65	65	0	1	132	134	244	246
80-89	44	47	8	9	0	0	52	34	31	12	24	24	0	0	46	55	98	111
90-oltre	5	3	0	1	0	0	5	8	5	0	2	2	0	0	8	7	13	11
Totale	162	168	313	349	264	292	739	161	169	344	351	206	272	711	792	1450	1601	

χ^2 4,091 5,168 5,483 15,484 5,965 12,268 5,928 10,384 10,308
g. d. l. 4 7 5 8 5 7 5 9 9
P 0,5>P>0,3 0,7>P>0,5 0,5>P>0,3 0,1>P>0,05 0,5>P>0,2 0,1>P>0,05 0,5>P>0,3 0,5>P>0,3 0,5>P>0,3 ~0,3

Tab. 7. Sede delle neoplasie osservate nei familiari dei probandi affetti da neoplasie del pancreas e dei soggetti di controllo

Sede	♂		♀		Totale	
	Prob.	Contr.	Prob.	Contr.	Prob.	Contr.
	Pancreas	1	—	1	—	2
App. digerente	18	15	14	8	30	22
App. genitale	2	1	4	6	6	7
Mammella	—	—	3	4	3	4
App. respiratorio	2	3	1	1	3	4
App. uropoietico	1	—	—	—	1	—
Sist. scheletrico	2	1	5	1	7	2
Sist. nervoso	2	2	1	1	3	3
Sist. emolinfopoietico	1	1	—	—	1	1
Cute e annessi	—	2	2	—	2	2
Tutte le sedi	29	25	31	21	60	46

Tab. 8. Confronto tra le incidenze di neoplasie osservate nei familiari dei probandi affetti da neoplasie del pancreas e dei soggetti di controllo

Campioni	Neoplasie di tutte le sedi		Neoplasie dell'apparato digerente		Neoplasie delle altre sedi	
	n.	%	n.	%	n.	%
♂	Prob. 739	3,9	19 (1)	2,6	10	1,3
	Contr. 809	3,1	15	1,9	10	1,2
♀	Prob. 711	4,3	15 (1)	2,1	16	2,2
	Contr. 792	2,6	8	1,0	13	1,6
♂♀	Prob. 1450	4,1	34 (2)	2,3	26	1,8
	Contr. 1601	2,3	23	1,4	23	1,4

$\chi^2 = 0,569$ g. d. l. = 1
 $0,50 > P > 0,30$
 $\chi^2 = 2,783$ g. d. l. = 1
 $0,10 > P > 0,05$
 $\chi^2 = 3,254$ g. d. l. = 1
 $0,10 > P > 0,05$

$\chi^2 = 0,620$ g. d. l. = 1
 $0,5 > P > 0,30$
 $\chi^2 = 2,321$ g. d. l. = 1
 $0,20 > P > 0,10$
 $\chi^2 = 2,946$ g. d. l. = 1
 $0,10 > P > 0,05$

$\chi^2 = 0,005$ g. d. l. = 1
 $P > 0,90$
 $\chi^2 = 0,447$ g. d. l. = 1
 $P \sim 0,50$
 $\chi^2 = 0,407$ g. d. l. = 1
 $0,70 > P > 0,50$

Fra parentesi neoplasie del pancreas.

Tab. 9. Confronto tra le incidenze di neoplasie osservate nei familiari dei probandi con neoplasie del pancreas o delle vie biliari e nei familiari dei soggetti di controllo

Numero dei familiari (♂ e ♀)	Tutte le sedi		Apparato digerente (compresi pancreas e vie biliari)		Altre sedi	
	n.	%	n.	%	n.	%
Prob. 2628	110	4,2	65*	2,5	45	1,7
Contr. 2682	77	2,8	41**	1,5	36	1,3
χ^2	6,371		5,581		0,976	
g. d. l.	1		1		1	
P	P = 0,01		0,02 > P > 0,01		0,50 > P > 0,30	

* 7 familiari con neoplasie delle vie biliari o del pancreas (=0,3%).
 ** 2 familiari con neoplasie delle vie biliari o del pancreas (=0,1%).

risultavano tutte discordanti) e 28 coppie DZ, 7 delle quali erano concordanti per la presenza di una neoplasia in entrambi i membri della coppia, ma discordanti per la sede. Il numero delle osservazioni gemellari è comunque troppo limitato perchè si possa trarre da questi dati una qualche conclusione.

Conclusioni

Dai dati esaminati non è risultata l'esistenza di una familiarità, nè omotopa nè eterotopa, sia per le neoplasie delle vie biliari, sia per quelle del pancreas, studiate separatamente.

Considerando congiuntamente i dati relativi alle neoplasie delle due sedi, ciò che è giustificato dalla loro affine origine embrionaria, è risultata una incidenza significativamente maggiore di neoplasie dell'apparato digerente tra i familiari dei probandi.

Riassunto

Gli Autori hanno eseguito una ricerca intesa a stabilire se esista una familiarità per le neoplasie del pancreas e delle vie biliari. Sono stati presi in considerazione i familiari di 142 probandi affetti da neoplasie delle vie biliari, di 208 probandi affetti da neoplasie del pancreas e di un numero corrispondente di soggetti sani di controllo.

Sulla base dei dati esaminati non è risultata l'esistenza di una familiarità, nè omotopa nè eterotopa, sia per le neoplasie delle vie biliari, sia per quelle del pancreas, studiate separatamente. Esaminando congiuntamente i dati relativi alle neoplasie delle due sedi, ciò che è giustificato dalla loro affine origine embrionaria, è risultata una incidenza significativamente maggiore di neoplasie dell'apparato digerente tra i familiari dei probandi.

Bibliografia

- HARVALD B., HAUGE M. (1963). Heredity of cancer elucidated by a study of unselected twins. *J.A.M.A.*, **186**: 749-753.
- MACKLIN M. T. (1960). Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. *J. Nat. Cancer Inst.*, **24**: 551-571.
- MALTARELLO A. *et al.* (1964). Ricerche sulla familiarità neoplastica nella popolazione rurale italiana. 1° - Neoplasie del pancreas. Atti II Congr. Naz. Medicina Rurale, 507-509, Roma.
- *et al.* (1964). Ricerche sulla familiarità neoplastica nella popolazione rurale italiana. 2° - Neoplasie delle vie biliari. Atti II Congr. Naz. Medicina Rurale, 510-512, Roma.
- MORGANTI G., BEOLCHINI P. E. (1961). La familiarità neoplastica. In L. Gedda: *De Genetica Medica*, III, 381-404. Ed. Istituto Mendel, Roma.
- VIDEBAEK A., MOSBECH J. (1954). The aetiology of gastric carcinoma elucidated by a study of 302 pedigrees. *Acta Med. Scand.*, **149**: 137-159.
- WOLF C. M. (1956). A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach. *Amer. J. Hum. Genet.*, **8**: 102-109.
- (1958). A genetic study of carcinoma of the large intestine. *Amer. J. Hum. Genet.*, **10**: 42-47.
-

SUMMARY

The AA. have undertaken a study on the familial occurrence of cancer cases in the families of 142 patients with cancer of the biliary ducts, and of 208 patients with cancer of the pancreas, in comparison with the families of equal numbers of healthy persons (controls). On the basis of the collected data, neither for the cases of cancer of the pancreas nor for the cases of cancer of the biliary ducts, a higher incidence of cancer (both same site or all sites) than in the families of the controls has been observed. On the contrary, a significantly higher incidence of cancer of the digestive system has been demonstrated in the families of the two groups of cancer patients taken together.

RÉSUMÉ

Recherche ayant pour but d'établir l'éventuelle familiarité des néoplasies intéressant le pancréas et les voies biliaires. On a pris en considération les familles de 142 probands atteints de néoplasies des voies biliaires et de 208 probands atteints de néoplasies du pancréas, ainsi qu'un nombre correspondant de sujets sains de contrôle. Vis-à-vis des données examinées, on a pu exclure la familiarité soit homotope que hétérotope dans les deux classes de néoplasies. Examinant les données concernant les deux néoplasies réunies, ce qui paraît permis par l'affinité d'origine embryonnaire, on a trouvé une incidence significativement plus élevée de néoplasies intéressant l'appareil digestif chez les familles des candidats.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. führten eine Untersuchung durch um festzustellen, ob eine Familienhäufigkeit der Neoplasien der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege besteht.

Untersucht wurden die Angehörigen von 142 Probanden mit Neoplasien der Gallenwege, von 208 Probanden mit Neoplasien des Pankreas sowie eine entsprechende Anzahl gesunder Kontrollpersonen.

Die beiden genannten Neoplasien wurden separat untersucht und für keine von beiden ergaben die Erhebungen Anhaltspunkte für das Bestehen einer sei es homotopen, als auch heterotopen Familiengebundenheit. Bei gemeinsamer Untersuchung der Erhebungen dieser beiden Neoplasiearten — die ihres gleichen embryonalen Ursprungs wegen gerechtfertigt ist zeigte sich gegenüber den Kontrollpersonen ein bedeutend höheres Vorkommen von Neoplasien des Verdauungsapparates bei den Angehörigen der Probanden.