

Ricerche sulla familiarità del carcinoma ovarico

II. L'esistenza di una componente idiotipica nella eziopatogenesi del cancro ovarico

A. Serra, A. Soini

Per accertare la presenza di una componente idiotipica nella genesi del cancro ovarico, si è scelta la via più accessibile e rigorosa nelle nostre condizioni di ricerca. Essa consiste nella dimostrazione dell'esistenza di una familiarità neoplastica specifica o generica, cioè nel determinare se ci sia una non casuale concentrazione di neoplasie omotopie od eterotopie tra i consanguinei delle persone affette da cancro ovarico.

Il raggiungimento di tale dimostrazione richiede un'indagine genealogico-statistica (Cresseri, 1958) che, in sostanza, si riduce a valutare criticamente l'incidenza di neoplasie nelle genealogie dei soggetti affetti — il cui insieme costituisce il « campione familiare sperimentale » — confrontandola con quella riscontrata in genealogie di controllo — il cui insieme costituisce il « campione familiare di controllo ».

Precisamente di tale indagine presentiamo qui i risultati.

Materiale e metodi

I CAMPIONI SPERIMENTALE E CONTROLLO

Il campione familiare sperimentale è formato da 138 genealogie relative alle 138 pazienti di cancro ovarico per le quali è stata eseguita l'indagine genealogica (« probande »).

Riguardo alle altre 137 pazienti appartenenti al gruppo dei 275 « casi primari » (Soini e Serra, 1958), per la maggior parte non è stato possibile rintracciare la famiglia, da un piccolo numero è stata rifiutata la collaborazione e alcuni casi si sono dovuti scartare per incompletezza dei dati.

Per assicurare che non sia intervenuta in questa obbligata scelta una selezione dei « casi primari » tale da influire sulle conclusioni a cui mira la presente ricerca, si è analizzato distintamente per il sottocampione formato dai casi di Genova e Vercelli, per il sottocampione di Milano e per il campione totale se il gruppo delle probande ed il gruppo delle « non-probande », cioè delle pazienti non incluse nell'indagine genealogica, sono omogenei per l'età (tabella 1) e per il tipo di neoplasia (tabella 2).

Tab. 1. Distribuzione per età delle probande e delle non probande e verifica della omogeneità dei due gruppi rispetto a tale carattere

| Età | Numero dei soggetti | | | | | | | | |
|---------------|---------------------|------------|--------------|-------------------|-----------|--------------|------------|------------|--------------|
| | Milano | | | Genova + Vercelli | | | Totale | | |
| | prob. | non prob. | casi primari | prob. | non prob. | casi primari | prob. | non prob. | casi primari |
| -29 | 3 | — | 3 | — | — | — | 3 | — | 3 |
| 30-34 | 4 | — | 4 | 1 | — | 1 | 5 | — | 5 |
| 35-39 | 2 | 3 | 5 | 2 | — | 2 | 4 | 3 | 7 |
| 40-44 | 3 | 5 | 8 | 1 | 1 | 2 | 4 | 6 | 10 |
| 45-49 | 10 | 18 | 28 | 3 | 3 | 6 | 13 | 21 | 34 |
| 50-54 | 17 | 21 | 38 | 8 | 4 | 12 | 25 | 25 | 50 |
| 55-59 | 22 | 18 | 40 | 5 | 6 | 11 | 27 | 24 | 51 |
| 60-64 | 17 | 21 | 38 | 4 | 3 | 7 | 21 | 24 | 45 |
| 65-69 | 14 | 8 | 22 | 2 | 5 | 7 | 16 | 13 | 29 |
| 70-74 | 6 | 20 | 26 | 2 | — | 2 | 8 | 20 | 28 |
| 75-79 | 6 | 1 | 7 | 2 | — | 2 | 8 | 1 | 9 |
| 80- | 4 | — | 4 | — | — | — | 4 | — | 4 |
| Totali | 108 | 115 | 223 | 30 | 22 | 52 | 138 | 137 | 275 |
| χ^2 | | 1,605 | | | 0,206 | | | 1,137 | |
| g. l. | | 6 | | | 3 | | | 6 | |
| P | | ∞0,95 | | | ∞0,90 | | | ∞0,97 | |

L'omogeneità è statisticamente provata dai risultati dei tests riportati nelle stesse tabelle. Pertanto il campione dei « casi primari » su cui è stata portata l'inchiesta e, quindi, anche il campione familiare sperimentale si possono ritenere rappresentativi del gruppo totale.

Il campione familiare controllo è rappresentato da 138 genealogie relative a 138 soggetti controllo, cioè donne viventi, sane, approssimativamente della stessa età della probanda e scelte a caso 1) tra persone di diversi rioni cittadini e tra parenti o conoscenti di studenti della Facoltà di Medicina per le probande che risiedevano in Milano, Genova e Vercelli; oppure 2) dalle schede anagrafiche dei Comuni di residenza della probanda qualora queste provenivano da altra località.

Si è ritenuto di ottenere in tal modo un campione corrispondente per condizioni sociali e ambientali a quello sperimentale.

Tab. 2. Distribuzione delle probande (p), delle non probande (np) e dei casi primari (cp) secondo il tipo morfologico della neoplasia ovarica e verifica dell'omogeneità dei gruppi rispetto a tale carattere

| Località | Gruppo | Numero dei soggetti | | | | χ^2 | g.l. | P |
|----------|--------|---------------------|-----------------|---------------------------------|--------|----------|------|-----------------|
| | | carcinoma solido | cisto-carcinoma | tumore maligno non classificato | totale | | | |
| Milano | p | 28 | 35 | 45 | 108 | 2,030 | 2 | 0,50 > P > 0,30 |
| | np | 26 | 58 | 31 | 115 | | | |
| | cp | 54 | 93 | 76 | 223 | | | |
| Genova | p | 3 | 4 | 3 | 10 | 1,431 | 2 | 0,50 > P > 0,30 |
| | np | 6 | 5 | 6 | 17 | | | |
| | cp | 9 | 9 | 9 | 27 | | | |
| Vercelli | p | 9 | 6 | 5 | 20 | 1,431 | 2 | 0,50 > P > 0,30 |
| | np | 2 | — | 3 | 5 | | | |
| | cp | 11 | 6 | 8 | 25 | | | |
| Tutte | p | 40 | 45 | 53 | 138 | 1,325 | 2 | ∞0,50 |
| | np | 34 | 63 | 40 | 137 | | | |
| | cp | 74 | 108 | 93 | 275 | | | |

L'INCHIESTA FAMILIARE ¹

Condotta con gli stessi criteri per i due campioni, essa si estese alle seguenti categorie di parenti: nonni paterni e materni, genitori, zii e zie, fratelli e sorelle, figli e figlie.

Veniva interrogata la probanda o, nel caso che fosse morta, un suo stretto parente su ciascuno dei soggetti sopra indicati per conoscerne 1) il luogo e la data di nascita; 2) l'indirizzo attuale; 3) le malattie da cui fossero stati colpiti; 4) i luoghi e l'anno in cui fossero stati ricoverati per la cura; 5) il medico curante quando non fosse avvenuto il ricovero; 6) il luogo e la data di morte. Frequentemente si interrogarono anche altri parenti onde raggiungere la maggior completezza ed esattezza possibili di tali notizie.

Ottenuti questi dati, per i singoli individui di cui risultava che erano morti per cancro o ne erano stati affetti si richiese ai competenti Uffici comunali copia del certificato di morte, sul quale è segnata anche la causa di morte, o agli Ospedali e medici curanti un certificato che dichiarasse la diagnosi esatta.

¹ Ringraziamo il Dr. Carlo Aicardi, l'allievo Giancarlo Arena e la sig.na Paola Mariatti, Assistente Sanitaria, per il valido contributo dato alla ricerca coadiuvando allo svolgimento dell'inchiesta rispettivamente sui casi di Genova, di Vercelli e di Milano.

L'unico caso per cui l'accertamento anamnestico di cancro non si accordava con gli altri accertamenti si considerò come negativo. I casi per cui mancò — a causa dell'assenza dei documenti — la conferma, furono accettati come certi in base al solo dato anamnestico, ritenendo ragionevolmente sicura la notizia ottenuta con un opportuno interrogatorio da parenti stretti. Ragionevolezza sostenuta da due fatti: 1) per tutti i 64 casi di cancro per cui fu possibile un ulteriore accertamento, la notizia anamnestica fu confermata, ad eccezione di uno (1,57%); 2) per 50 soggetti, scelti a caso dal nostro materiale, i quali all'anamnesi familiare erano stati dati come defunti per cause diverse dal cancro, l'ulteriore accertamento attraverso i certificati di morte fu, in ogni caso, concorde con il dato anamnestico.

Per tale via si ebbero notizie complessivamente su 4658 individui: 2207 parenti delle probande e 2451 delle persone controllo. Tuttavia per 315 soggetti del primo gruppo — di cui 237 appartenenti alla categoria dei nonni — e per 183 del secondo — di cui 141 pure della categoria dei nonni — mancò ogni possibilità di accertare il dato in esame. Perciò il numero totale di individui interessati nell'analisi è di 4160, di cui 1892 appartengono al campione familiare sperimentale e 2268 al campione familiare controllo.

In vista dell'utilità per ulteriori studi sono riportati nelle appendici I e II gli alberi genealogici dei gruppi familiari, rispettivamente sperimentale e controllo, nei quali si hanno almeno due casi di cancro.

Nella tabella 3 è riportata la distribuzione delle genealogie dei due campioni secondo il numero dei casi di cancro in esse presenti.

Vogliamo qui soltanto accennare ad un punto su cui è richiamata l'attenzione sia dagli alberi genealogici presentati sia dalla tabella 3 e, d'altra parte, di notevole peso come conferma alla dimostrazione a cui mira questo lavoro: anche tra le famiglie di controllo è là dove si incontra un caso di cancro che tendono a concentrarsi altri casi.

Tab. 3. Ripartizione delle genealogie secondo il numero dei casi di cancro

| Numero dei casi di cancro ² | Numero delle genealogie | | | |
|--|-------------------------|--------|--------------------|--------|
| | campione sperimentale | | campione controllo | |
| | n | % | n | % |
| 0 | 63 | 45,65 | 82 | 59,41 |
| 1 | 44 | 31,88 | 38 | 27,53 |
| 2 | 15 | 10,87 | 9 | 6,52 |
| 3 | 11 | 7,97 | 6 | 4,36 |
| 4 | 5 | 3,63 | 1 | 0,73 |
| 5 | — | — | 2 | 1,45 |
| | 138 | 100,00 | 138 | 100,00 |

² Ne è esclusa la probanda.

METODO DI ANALISI

Come si è accennato all'inizio, per dare una soluzione al problema della « familiarità neoplastica » specifica o generica del cancro ovarico, si deve esaminare se la frequenza delle neoplasie omotope od eterotope è significativamente maggiore nel campione familiare sperimentale rispetto a quello controllo.

Il metodo statistico che useremo per detto esame è il test χ^2 nelle sue diverse forme, particolarmente adatto per analisi di frequenze.

L'elaborazione statistica dei dati è stata molto facilitata dalla loro perforazione su schede, seguita dalla loro tabulazione mediante l'impiego della selezionatrice a contatori Power-Samas.

Tab. 4. Distribuzione per età dei soggetti maschi appartenenti ai campioni sperimentale (I) e controllo (II) e verifica dell'omogeneità, relativamente a tale carattere, entro le varie categorie di parentela

| Età | Nonni | | Padri | | Zii | | Fratelli | | Figli | |
|-------------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | I | II | I | II | I | II | I | II | I | II |
| - 9 | — | — | — | — | 7 | 30 | 26 | 49 | 9 | 26 |
| 10-14 | — | — | — | — | — | 1 | 5 | 2 | 6 | 11 |
| 15-19 | — | — | — | — | 3 | 3 | 2 | 6 | 7 | 11 |
| 20-24 | 1 | 1 | — | — | 4 | 8 | 4 | 9 | 15 | 25 |
| 25-29 | — | — | 1 | 2 | 8 | 11 | 15 | 12 | 7 | 21 |
| 30-34 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 7 | 9 | 12 | 13 | 20 |
| 35-39 | — | 3 | 3 | 4 | 5 | 10 | 13 | 12 | 21 | 24 |
| 40-44 | 2 | 6 | — | 2 | 4 | 15 | 18 | 14 | 7 | 11 |
| 45-49 | 1 | 8 | 3 | 4 | 12 | 13 | 26 | 51 | 10 | 15 |
| 50-54 | 10 | 12 | 9 | 8 | 18 | 20 | 37 | 40 | 9 | 2 |
| 55-59 | 6 | 10 | 11 | 8 | 19 | 23 | 42 | 43 | — | 1 |
| 60-64 | 17 | 27 | 13 | 13 | 25 | 32 | 30 | 29 | — | 1 |
| 65-69 | 8 | 21 | 17 | 21 | 31 | 44 | 27 | 15 | — | — |
| 70-74 | 17 | 30 | 25 | 25 | 33 | 52 | 17 | 13 | — | — |
| 75-79 | 13 | 19 | 19 | 17 | 23 | 35 | 12 | 8 | — | — |
| 80-84 | 15 | 24 | 14 | 21 | 24 | 24 | 5 | 2 | — | — |
| 85- | 13 | 21 | 10 | 6 | 20 | 16 | 2 | 1 | — | — |
| Totali | 105 | 183 | 127 | 132 | 239 | 344 | 290 | 318 | 104 | 168 |
| χ^2 g. l. | 4,807 9 | 4,368 9 | 18,214 14 | 23,727 14 | 11,171 9 | | | | | |
| P | 0,90 > P > 0,80 | 0,90 > P > 0,80 | ∞0,20 | ∞0,05 | 0,30 > P > 0,20 | | | | | |

I risultati

CONFRONTABILITÀ DEI DATI RILEVATI NEI CAMPIONI SPERIMENTALE E CONTROLLO

È noto che l'omogeneità dei materiali da confrontare è una delle condizioni necessarie per la validità delle conclusioni a cui si giunge sulla base di principi statistici. È importante quindi stabilire se i due gruppi dei familiari delle probande e dei familiari dei controlli si possono considerare omogenei.

Avendo seri motivi — data la scelta dei casi di controllo — per ritenerli tali riguardo alle condizioni sociali ed ambientali, se ne è esaminata l'omogeneità soprattutto nei confronti dell'età, particolarmente correlata con la manifestazione delle

Tab. 5. Distribuzione per età dei soggetti femmine appartenenti ai campioni sperimentale (I) e controllo (II) e verifica dell'omogeneità, relativamente a tale carattere, entro le varie categorie di parentela

| Età | Nonne | | Madri | | Zie | | Sorelle | | Figlie | |
|-------------------|------------------------|------------|------------------------|------------|--------------|------------|------------------------|------------|-------------|------------|
| | I | II | I | II | I | II | I | II | I | II |
| - 9 | — | — | — | — | 6 | 22 | 21 | 41 | 7 | 13 |
| 10-14 | — | — | — | — | 1 | 2 | 2 | 4 | — | 7 |
| 15-19 | — | — | — | — | — | 4 | 5 | 6 | 5 | 17 |
| 20-24 | 1 | 2 | — | 1 | 7 | 4 | 5 | 7 | 14 | 22 |
| 25-29 | — | 2 | — | 2 | 6 | 6 | 7 | 6 | 20 | 20 |
| 30-34 | — | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 9 | 6 | 16 | 14 |
| 35-39 | — | 2 | 4 | 4 | 7 | 5 | 13 | 17 | 15 | 14 |
| 40-44 | 1 | 5 | 2 | 3 | 6 | 6 | 13 | 25 | 9 | 12 |
| 45-49 | 2 | 6 | 3 | 9 | 4 | 18 | 13 | 41 | 5 | 15 |
| 50-54 | 8 | 8 | 7 | 8 | 11 | 19 | 32 | 44 | 3 | 4 |
| 55-59 | 8 | 10 | 9 | 10 | 14 | 13 | 38 | 33 | 1 | 2 |
| 60-64 | 6 | 23 | 16 | 6 | 17 | 26 | 35 | 30 | — | 1 |
| 65-69 | 6 | 22 | 16 | 12 | 30 | 31 | 23 | 23 | — | — |
| 70-74 | 20 | 29 | 25 | 22 | 53 | 32 | 12 | 10 | — | — |
| 75-79 | 23 | 20 | 17 | 22 | 34 | 36 | 13 | 9 | — | — |
| 80-84 | 20 | 29 | 12 | 21 | 32 | 30 | 8 | 2 | — | — |
| 85- | 19 | 19 | 14 | 12 | 7 | 19 | 2 | 2 | — | — |
| Totali | 114 | 178 | 127 | 137 | 242 | 283 | 251 | 306 | 95 | 141 |
| χ^2 g. l. | 18,880 9 | | 13,200 9 | | 31,064 14 | | 27,780 14 | | 11,443 8 | |
| <i>P</i> | 0,05 > <i>P</i> > 0,02 | | 0,20 > <i>P</i> > 0,10 | | ∞0,01 | | 0,02 > <i>P</i> > 0,01 | | ∞0,20 | |

Tab. 6. Confronto tra l'incidenza neoplastica omotopa, eterotopa e generica tra i parenti delle probande e dei controlli

| Sesso | Campione | Numero dei soggetti | Soggetti con neoplasia ovarica | | $\chi^2_{[1]}$ | P | Soggetti con neoplasia di altra sede | | $\chi^2_{[1]}$ | P | Soggetti con neoplasie di ogni sede | | $\chi^2_{[1]}$ | P |
|-----------|--------------|---------------------|--------------------------------|------|----------------|-----------------|--------------------------------------|------|----------------|------------------|-------------------------------------|------|----------------|-----------------|
| | | | n | % | | | n | % | | | n | % | | |
| ♂ ♂ | sperimentale | 955 | — | — | — | — | 55 | 5,76 | 4,343 | 0,05 > P > 0,02 | 55 | 5,76 | 4,343 | 0,05 > P > 0,02 |
| | controllo | 1173 | — | — | | | 44 | 3,75 | | | 44 | 3,75 | | |
| +0 +0 | sperimentale | 937 | 10 | 1,07 | 5,308 | 0,05 > P > 0,02 | 63 | 6,72 | 8,015 | 0,01 > P > 0,001 | 73 | 7,79 | 12,557 | < 0,001 |
| | controllo | 1095 | 2 | 0,18 | | | 42 | 3,84 | | | 44 | 4,02 | | |
| ♂ ♂ + ♀ ♀ | sperimentale | 1892 | — | — | — | — | 118 | 6,24 | 12,703 | < 0,001 | 128 | 6,77 | 16,862 | < 0,001 |
| | controllo | 2268 | — | — | | | 86 | 3,79 | | | 88 | 3,88 | | |

neoplasie. Le tabelle 4 e 5 danno la distribuzione per età, al momento della scomparsa all'osservazione, dei soggetti appartenenti alle categorie dei nonni, padri, zii, fratelli, figli, nonne, madri, zie, sorelle e figlie, con i risultati dei relativi tests di omogeneità. Questa appare ottima o buona per le diverse categorie dei parenti maschi, ad eccezione dei fratelli, per i quali è da considerare sufficiente pur essendo $P_{\infty,0,05}$, poichè una volta su venti sarebbe da attendere per caso una differenza dell'entità osservata. Per le categorie delle parenti invece l'omogeneità è buona soltanto per i gruppi delle madri e delle figlie; sembra mancare per i gruppi delle nonne, delle zie e delle sorelle.

Parecchie considerazioni contrastanti lasciano dei dubbi sull'interpretazione dell'eterogeneità di questi tre gruppi riguardo all'età della scomparsa all'osservazione. C'è infatti — come deve essere, essendo i controlli stati scelti approssimativamente della stessa età delle probande — una elevatissima concordanza tra l'età genealogica delle probande e delle persone controllo ($\chi^2 = 2,498$; g.l. = 9; $P_{\infty,0,98}$). Si sarebbe perciò atteso un accordo anche per l'età genealogica e, di conseguenza, anche per l'età alla scomparsa nelle singole categorie di parenti. La mancanza osservata di tale accordo è quindi da attribuire a cause sistematiche: la più probabile è un errore di accertamento di data; e, sebbene non si vede come mai questo errore sia incorso soltanto per le femmine e particolarmente per il gruppo delle sorelle, dove sarebbe da supporre la massima attendibilità, tale opinione è sostenuta dal fatto che nei gruppi ricordati esiste anche una differenza significativa relativamente all'età genealogica. La grande verosimiglianza di detta causa di errore ci ha indotto, ad ogni modo, a ritenere la successiva analisi ed i confronti concernenti questi singoli gruppi leciti e le conclusioni valide. Tanto più che, come si vede nella stessa tabella 5, la frequenza complessiva dei soggetti scomparsi all'osservazione in età in cui il rischio di morbilità e di mortalità per cancro è sensibile si corrispondono molto bene, anche se — molto probabilmente per errore di accertamento di date, come si è detto — la distribuzione nelle singole classi di età non si corrisponda nei due campioni.

LA FAMILIARITÀ NEOPLASTICA NEL CAMPIONE SPERIMENTALE

La tabella 6 presenta i risultati dell'analisi riguardante la differenza di incidenza neoplastica omotopa, eterotopa e totale nei due campioni di familiari.

Da essa appare che *l'incidenza delle neoplasie in genere è significativamente maggiore nel campione sperimentale*, sia che si considerino i due sessi insieme sia separati. In particolare si osserva per le femmine che tra i parenti delle probande si ha una significativa concentrazione non solo di neoplasie eterotope ma anche omotope.

I risultati di questa analisi generica sono tuttavia da valutare in un quadro di considerazioni più vasto e particolareggiato nello stesso tempo.

I. *La familiarità neoplastica nelle diverse generazioni.* Essendo le nostre ricerche eseguite su campioni di genealogie, è da supporre che se realmente esiste una « familiarità neoplastica » questa si debba riscontrare — soprattutto se è in qualche modo connessa con l'idiotipo — oltre che nella generazione della probanda anche in quelle

che la precedono e la seguono. Per verificare se ciò accade nel nostro caso si è condotta l'analisi i cui dati iniziali ed i risultati sono riferiti rispettivamente nelle tabelle 7 e 8. La generazione seguente a quella della probanda è stata esclusa perchè la maggior parte dei componenti non ha ancora raggiunto l'età di manifestazione.

Tab. 7. Frequenza del cancro nella generazione dei nonni (I), dei genitori (II) e delle probande (III)

| Generazione | Campione | Numero dei soggetti | | | Frequenza del cancro |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|--------|----------------------|
| | | con cancro | senza cancro | totale | |
| I | Sperimentale | 19 | 315 | 334 | 0,060317 |
| | Controllo | 13 | 411 | 424 | 0,030660 |
| | Totale | 32 | 726 | 758 | 0,042216 |
| II | Sperimentale | 70 | 843 | 913 | 0,076670 |
| | Controllo | 55 | 989 | 1044 | 0,052682 |
| | Totale | 125 | 1832 | 1957 | 0,063873 |
| III | Sperimentale | 37 | 518 | 555 | 0,066666 |
| | Controllo | 19 | 553 | 572 | 0,033217 |
| | Totale | 56 | 1071 | 1127 | 0,049689 |
| Totali | | 213 | 3629 | 3842 | 0,055440 |

Alcuni fatti ne sono messi in luce:

1. esiste una differenza significativa tra la frequenza del cancro nelle tre generazioni; e la differenza è nel senso di un aumento, osservabile in ognuno dei due campioni, dalla generazione dei nonni alle altre due;

2. esiste in ogni generazione una differenza netta tra l'incidenza del cancro nel campione sperimentale e in quello controllo, nel senso di una significativa prevalenza tra i familiari della probanda, come indicano i valori di P_1 e — con maggior precisione — di P_2 .

Due considerazioni sorgono logicamente da questi fatti. Il primo, ben in accordo con l'incremento della morbilità e della mortalità per cancro nell'attuale generazione — che comprende soprattutto le due generazioni dei genitori e delle probande — mentre da una parte è una prova della bontà del materiale raccolto, dall'altra indica — in modo almeno generico — che i fattori ambientali hanno un'evidente importanza nell'eziopatogenesi del cancro. A questi infatti si tende in generale ad attribuire

l'aumento registrato nelle statistiche ufficiali. Il secondo, tuttavia, ci sembra un indice non meno evidente dell'influenza di fattori strettamente familiari nella carcinogenesi: influsso che non può essere sottovalutato, pur attribuendo ai fattori ambientali il loro peso. Tanto più che il test maggiormente accurato della tabella 9 per

Tab. 8. Scomposizione del χ^2 (tabella 2 x 6) per l'analisi della variazione della frequenza del cancro nelle tre generazioni

| Componente | g.l. | χ^2 (additivo) | P_1 | χ^2 (non additivo) | P_2 |
|---|------|------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|
| Generazioni I - II - III | 2 | 5,899 | 0,02 > P > 0,01 | 5,899 | 0,02 > P > 0,01 |
| C. sperimentale-c. controllo (I generazione) | 1 | 3,699 | ∞ 0,05 | 4,790 | 0,05 > 0 > 0,02 |
| C. sperimentale-c. controllo (II generazione) | 1 | 5,352 | 0,02 > P > 0,01 | 4,687 | 0,05 > P > 0,02 |
| C. sperimentale-c. controllo (III generazione) | 1 | 6,019 | 0,02 > P > 0,01 | 6,675 | 0,01 > P > 0,001 |
| Totali | 5 | 20,969 | < 0,001 | 22,051 | < 0,001 |

apprezzare la significatività della differenza dell'incidenza complessiva nei due campioni, eseguita combinando e pesando i dati delle tre generazioni (Cochran, 1954) non solo conferma quanto era già stato trovato con il test più approssimativo della tabella 6, ma toglie praticamente ogni probabilità all'ipotesi di una differenza tra le frequenze osservate dovuta al puro caso, raggiungendo il P un valore uguale a 1×10^{-4} .

Tab. 9. Test combinato della differenza di incidenza del cancro nel campione sperimentale e controllo

| Generazione | d_j | \bar{p}_j | \bar{q}_j | $\bar{p}_j \bar{q}_j$ | w_j |
|-------------|-------|-------------|-------------|-----------------------|----------|
| I | 2,97 | 4,2216 | 95,7784 | 404,3381 | 186,8285 |
| II | 2,40 | 6,3873 | 93,6127 | 597,9324 | 487,0577 |
| III | 3,34 | 4,9689 | 95,0311 | 472,2000 | 281,6859 |

$$\frac{\bar{d}}{\text{E.S.}} = \frac{\sum w_j d_j}{\sqrt{\sum w_j \bar{p}_j \bar{q}_j}} = 3,769 \quad P \infty 0,0001$$

II. *La familiarità neoplastica nelle diverse categorie di parenti.* Sebbene i familiari delle probande di ogni generazione portino il loro contributo all'incremento complessivo delle neoplasie osservato nel campione sperimentale rispetto al controllo, non ogni categoria di parenti sembra tuttavia concorrere ad esso con egual misura. Le tabelle 10 e 11 mostrano infatti che, pur essendo in ciascuna classe la deviazione sempre nello stesso senso — cioè della maggior frequenza nel campione sperimentale, cosa

Tab. 10. Confronto tra l'incidenza di neoplasie nelle varie categorie di familiari maschi delle probande e dei controlli

| Categoria dei Familiari | Incidenza delle neoplasie | | | | | | χ^2 | P |
|-------------------------|---------------------------|----|-------|--------------------|----|------|----------|-----------------|
| | campione sperimentale | | | campione controllo | | | | |
| | N | n | % | N | n | % | | |
| Nonni | 158 | 9 | 5,79 | 209 | 7 | 3,35 | 0,699 | 0,50 > P > 0,30 |
| Padri | 131 | 15 | 11,45 | 134 | 10 | 7,46 | 0,809 | 0,50 > P > 0,30 |
| Zii | 288 | 18 | 6,25 | 390 | 16 | 4,10 | 1,185 | 0,30 > P > 0,20 |
| Fratelli | 273 | 13 | 4,76 | 270 | 10 | 3,70 | 1,159 | 0,30 > P > 0,20 |

N = numero totale dei soggetti per cui si hanno notizie certe

n = numero dei soggetti con neoplasia

Tab. 11. Confronto tra l'incidenza di neoplasie nelle varie categorie di familiari femmine delle probande e dei controlli

| Categoria dei Familiari | Incidenza delle neoplasie | | | | | | χ^2 | P |
|-------------------------|---------------------------|----|-------|--------------------|----|------|----------|------------------|
| | campione sperimentale | | | campione controllo | | | | |
| | N | n | % | N | n | % | | |
| Nonne | 157 | 10 | 6,37 | 202 | 6 | 2,97 | 1,663 | 0,20 > P > 0,10 |
| Madri | 132 | 20 | 15,15 | 135 | 11 | 8,15 | 2,542 | 0,20 > P > 0,10 |
| Zie | 292 | 17 | 5,82 | 330 | 18 | 5,45 | 0,001 | 0,98 > P > 0,95 |
| Sorelle | 245 | 24 | 9,80 | 283 | 9 | 3,18 | 8,857 | 0,01 > P > 0,001 |

N = numero totale dei soggetti per cui si hanno notizie certe

n = numero dei soggetti con neoplasia

che è già indizio di un fattore sistematicamente agente — sono soprattutto i gruppi delle sorelle e delle madri quelli in cui l'aumento di frequenza di neoplasie è più sensibile.

La nostra ricerca isolata non permette di dare una completa interpretazione di questo fatto, per cui si richiederebbe il confronto con altre indagini analoghe. Potendosi tuttavia escludere che ciò sia dovuto ad un miglior accertamento dei dati riguardanti le madri e le sorelle, a paragone almeno delle categorie dei padri e dei fratelli, esso suggerirebbe l'ipotesi che una disposizione di particolari tessuti e organi all'insorgere del cancro sia alla base della familiarità neoplastica che si manifesta nelle famiglie delle carcinomatose ovariche.

III. *La localizzazione preferenziale delle neoplasie.* Che in realtà una disposizione generica ma elettiva di organi e tessuti esista sembra del resto ricevere una conferma dall'esame del tipo di neoplasie che si manifestano con maggior frequenza in queste famiglie. Nella tabella 12 sono esposti i dati relativi e nella tabella 13 i risultati dell'analisi statistica.

Tab. 12. Distribuzione dei soggetti dei campioni sperimentale e controllo secondo il sesso ed il carattere in esame

| Campione | Sesso | Numero dei soggetti sani | Numero dei soggetti affetti | | | | | | | | Numero totale dei soggetti |
|--------------|-------|--------------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|------|----------------------|------|----------------|------|----------------------------|
| | | | cancro dell'apparato gastro-enterico | | cancro dell'apparato genito-mammario | | cancro di altra sede | | cancro ovarico | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Sperimentale | ♂ ♂ | 900 | 38 | 3,98 | 6 | 0,63 | 11 | 1,15 | — | — | 955 |
| | ♀ ♀ | 864 | 26 | 2,77 | 30 | 3,20 | 7 | 0,75 | 10 | 1,07 | 937 |
| | ♂♂+♀♀ | 1764 | 64 | 3,38 | 36 | 1,90 | 18 | 0,95 | — | — | 1892 |
| Controllo | ♂ ♂ | 1129 | 24 | 2,05 | 1 | 0,09 | 19 | 1,62 | — | — | 1173 |
| | ♀ ♀ | 1051 | 19 | 1,74 | 17 | 1,55 | 6 | 0,55 | 2 | 0,18 | 1095 |
| | ♂♂+♀♀ | 2180 | 43 | 1,90 | 18 | 0,79 | 25 | 1,10 | — | — | 2268 |

Considerando tali risultati si vede che i tipi neoplastici i quali subiscono un significativo aumento tra i familiari delle probande rispetto ai controlli riguardano l'appa-

Tab. 13. Confronto dell'incidenza delle neoplasie di data sede nei campioni sperimentale e controllo

| Sede | Confronto | χ^2 | g.l. | P |
|--------------------------|--|----------|------|-------------------|
| Apparato genito-mammario | ♂ c. sperimentale - ♂ c. controllo | --- | --- | 0,03 ¹ |
| | ♀ c. sperimentale - ♀ c. controllo | 5,370 | 1 | ∞ 0,02 |
| | ♂♂ + ♀♀ c. sperimentale - ♂♂ + ♀♀ c. controllo | 9,057 | 1 | 0,01 > P > 0,001 |
| Apparato gastro-enterico | ♂ c. sperimentale - ♂ c. controllo | 6,287 | 1 | 0,02 > P > 0,01 |
| | ♀ c. sperimentale - ♀ c. controllo | 2,063 | 1 | 0,20 > P > 0,10 |
| | ♂♂ + ♀♀ c. sperimentale - ♂♂ + ♀♀ c. controllo | 8,515 | 1 | 0,01 > P > 0,001 |
| Altre sedi | ♂ c. sperimentale - ♂ c. controllo | 0,527 | 1 | 0,50 > P > 0,30 |
| | ♀ c. sperimentale - ♀ c. controllo | 0,080 | 1 | 0,80 > P > 0,70 |
| | ♂♂ + ♀♀ c. sperimentale - ♂♂ + ♀♀ c. controllo | 1,058 | 1 | 0,50 > P > 0,30 |

¹ Calcolata con il metodo esatto di Fisher.

rato genito-mammario e l'apparato gastro-enterico; anzi nelle femmine parrebbe esistere una localizzazione preferenziale negli organi dell'apparato genito-mammario, nei maschi invece nell'uno e nell'altro. La stessa constatazione è più particolarmente sottolineata dalla tabella 14, che dà per esteso la localizzazione delle forme neoplastiche trovate nei due campioni.

Tab. 14. Sedi delle neoplasie maligne tra i familiari delle probande e dei controlli

| Sede | Familiari delle probande | Familiari dei controlli |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <i>Apparato gastro-enterico</i> | | |
| cavità orale | 2 | — |
| esofago | 4 | 1 |
| stomaco | 32 | 28 |
| intestino | 13 | 4 |
| fegato | 12 | 9 |
| pancreas | 1 | 1 |
| <i>Apparato genito-mammario</i> | | |
| organi genitali maschili | 6 | 1 |
| mammella | 14 | 7 |
| utero | 16 | 10 |
| ovaio | 10 | 2 |
| <i>Altre sedi</i> | | |
| rino-faringe | 1 | 4 |
| laringe | 4 | 10 |
| polmone | 3 | 1 |
| mediastino | 1 | — |
| cervello | 2 | 3 |
| vescica | 1 | 1 |
| cute | — | 1 |
| ossa | — | 1 |
| linfocarcinoma | 2 | 1 |
| sarcoma | — | 3 |
| non specificato (addome) | 4 | — |
| Tutti i casi | 128 | 88 |

Discussione

Avevamo terminato la prima parte del lavoro (Soini e Serra, 1958) esprimendo l'ipotesi che fattori idiotipici siano coinvolti nell'eziopatogenesi del cancro ovarico: sembravano infatti richiesti per spiegare alcuni aspetti clinici caratteristici di tale forma neoplastica. Se ne attendeva una conferma dall'indagine genealogico-statistica contemporaneamente iniziata.

I risultati di questa indagine, riferiti nella presente nota, portano in realtà tale conferma. Altri però potrebbe discutere sul vero valore di essa. Perciò conviene definire i limiti di validità delle nostre conclusioni.

È indubbio che l'analisi statistica ha posto in evidenza, nel nostro materiale, una concentrazione di neoplasie tra i familiari delle probande significativamente più elevata di quanto si riveli nel campione controllo: concentrazione che è soprattutto a carico di alcune sedi, tra cui anche la ovarica, e di alcune categorie di parenti. Tale fatto non pare si possa porre in discussione.

Quale tuttavia ne è il significato?

Certamente, dato il tipo della ricerca finora condotto, non è ancora possibile affermare l'esistenza di un fattore semplice che si trasmetta secondo le classiche leggi mendeliane. Altri studi e su altre direttrici, nello stesso campo della genetica umana, porteranno in seguito più luce su tale argomento, che si presenta ad ogni modo di un'estrema complessità.

Neppure ci sembra si possa ancora affermare *a rigore* che nelle famiglie delle carcinomatosi ovariche si trasmetta di generazione in generazione un peculiare status predispositivo alle forme cancerose in genere, che — a seconda dei fattori ambientali interferenti — si manifesterebbe in tutte le direzioni o in direzioni preferenziali. Sebbene infatti esistono degli indizi, come si è accennato nel corso del lavoro, per una simile interpretazione, mancano ancora prove sufficienti, che saranno probabilmente acquisite quando un più copioso numero di forme neoplastiche sarà stato studiato.

Soltanto si intende dare come accertato, in base alla ricerca condotta sul nostro materiale, che nelle famiglie dove appare un caso di carcinoma ovarico c'è una generale tendenza al manifestarsi di altre forme tumorali che si localizzano specialmente nell'apparato gastro-enterico e genito-mammario. A quale fattore specifico sia da ascrivere tale tendenza non era nostro scopo esaminarlo in questo lavoro e neppure siamo in grado — allo stato attuale delle ricerche — di formulare al riguardo delle serie ipotesi. Qualunque esso sia, ad ogni modo, è un fattore che agisce nell'ambito del ceppo familiare. Le conoscenze generali su altre forme morbose potrebbero forse orientare verso fattori « idiotipici » nel senso stretto di « ereditari »: ma è semplicemente un orientamento che stimola alla ricerca in tal senso, non un'affermazione.

Conclusione

I punti essenziali delle conclusioni derivanti dalla nostra ricerca genealogico-statistica si possono formulare nel seguente modo:

1. È da ritenere statisticamente provato che tra i familiari di persone affette da cancro ovarico esiste una maggior concentrazione di forme neoplastiche che tra i familiari di persone non affette da cancro scelte a caso nella stessa popolazione.

2. L'aumento di incidenza delle neoplasie è significativo tanto nella generazione delle probande che nelle due precedenti dei genitori e dei nonni.

3. Tale aumento è particolarmente sensibile nelle categorie delle madri e delle sorelle.

4. In detto aumento sono interessate soprattutto le sedi dell'apparato gastroenterico e dell'apparato genito-mammario, tra cui — in particolare — anche l'ovaio.

5. Si può quindi accettare come assodato che nelle famiglie delle carcinomatose ovariche esiste una « familiarità neoplastica » nel senso di una tendenza alla comparsa in esse di altre forme di cancro, sia omotope che eterotope. Familiarità che postula l'esistenza di un fattore eziopatogenetico agente al livello della famiglia.

6. Circa la natura di tale fattore nulla si può affermare in base alla presente ricerca, sebbene l'analogia con altre malattie orienti verso l'ipotesi di fattori ereditari.

Riassunto

In questo lavoro sono riferiti i risultati della indagine genealogico-statistica sulla familiarità del cancro ovarico.

L'analisi statistica riguarda 4160 soggetti, di cui 1892 appartenenti a 138 famiglie di probande (campione sperimentale) e 2268 a 138 famiglie di controllo (campione controllo).

I fatti da questa posti in luce sono:

1. Esiste una concentrazione di forme neoplastiche significativamente maggiore nel campione sperimentale rispetto al controllo.

2. La frequenza delle neoplasie è significativamente maggiore nel campione sperimentale sia nella generazione dei nonni che dei genitori e delle probande.

3. Le categorie dei parenti più colpite sono quelle delle madri e delle sorelle.

4. Le sedi preferibilmente interessate dal cancro appartengono all'apparato gastro-enterico e genito-mammario; tra queste ultime figura in particolare l'ovaio.

Sembra quindi da ritenere come provata la « familiarità neoplastica » del cancro ovarico. Di conseguenza si deve ammettere almeno la concomitanza di un fattore familiare nell'eziopatogenesi del cancro ovarico. Tuttavia nulla si può affermare, in base alla presente ricerca, sulla natura di tale fattore, sebbene sembri sufficientemente fondato l'orientamento verso l'ipotesi della natura ereditaria.

Bibliografia

- COCHRAN W. G.: Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics*, 10, 417-451, 1954.
GRESSERI A.: Metodologia. In GIANFERRARI L. Sul problema genetico delle neoplasie. *Analecta Genetica*, 6, Atti del « II Symposium internationale Geneticae Medicae ». Torino, 1957, 66-74, 1958.
SOINI A. e SERRA A.: Ricerche sulla familiarità del carcinoma ovarico. *A.Ge.Me.Ge.*, VII, 383-395, 1958.
-

APPENDICE I

Alberi genealogici delle famiglie delle probande

N. B. Sono riportati soltanto quelli in cui si trovano almeno 2 casi di cancro oltre la probanda.

I simboli utilizzati sono i seguenti:

- | | | | |
|------------|--|------------|--|
| ● P | = Probanda | ■ ● 2 2 | = Cancro dell'apparato genito-mammario |
| ● O | = Cancro ovarico | ■ ● 3 3 | = Cancro di altra sede |
| ■ ● 1 1 | = Cancro dell'apparato gastro-enterico | ▨ ▨ 4 4 | = Tumore benigno |

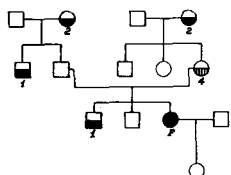


Fig. 1. Famiglia n. 8

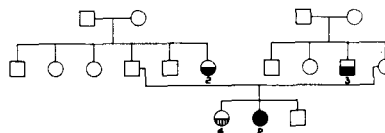


Fig. 2. Famiglia n. 20

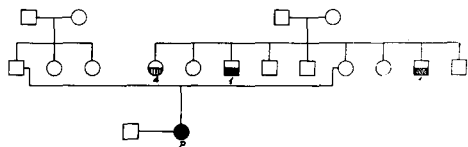


Fig. 3. Famiglia n. 33

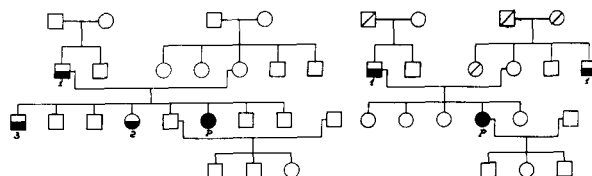


Fig. 4. Famiglia n. 41

Fig. 5. Famiglia n. 52

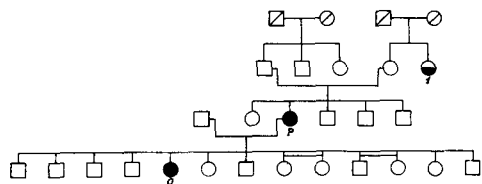


Fig. 6. Famiglia n. 73

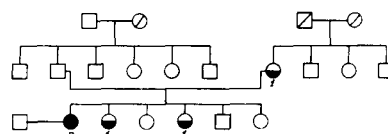


Fig. 7. Famiglia n. 81

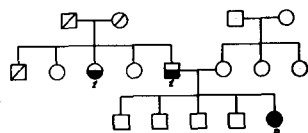


Fig. 8. Famiglia n. 87

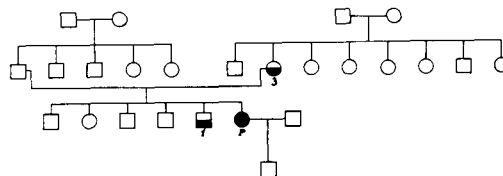


Fig. 9. Famiglia n. 94

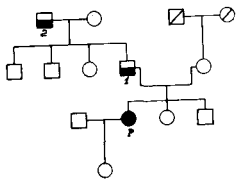


Fig. 10. Famiglia n. 97

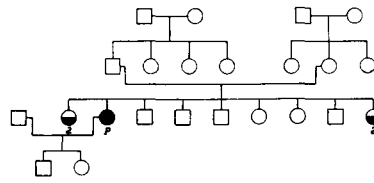


Fig. 11. Famiglia n. 100

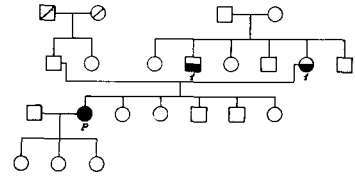


Fig. 12. Famiglia n. 143

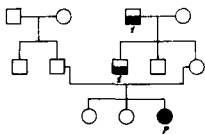


Fig. 13. Famiglia n. 146

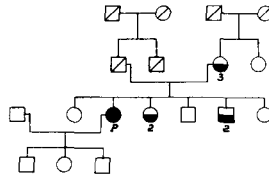


Fig. 14. Famiglia n. 147

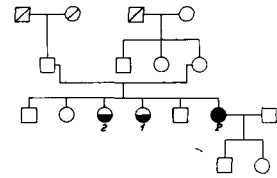


Fig. 15. Famiglia n. 151

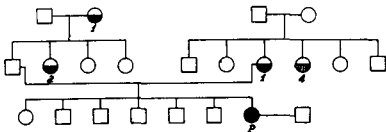


Fig. 16. Famiglia n. 158

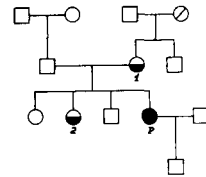


Fig. 17. Famiglia n. 167

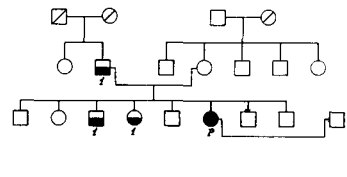


Fig. 18. Famiglia n. 172

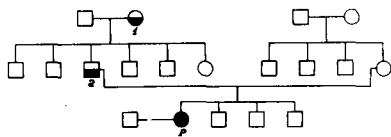


Fig. 19. Famiglia n. 194

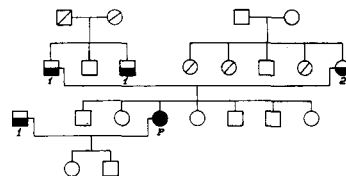


Fig. 20. Famiglia n. 195

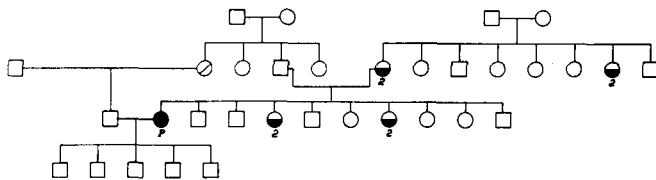


Fig. 21. Famiglia n. 201

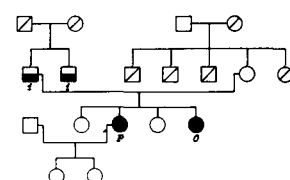


Fig. 22. Famiglia n. 203

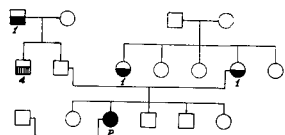


Fig. 23. Famiglia n. 205

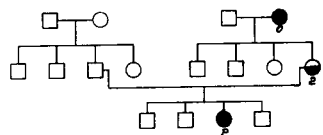


Fig. 24. Famiglia n. 226

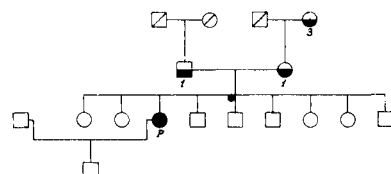


Fig. 25. Famiglia n. 236

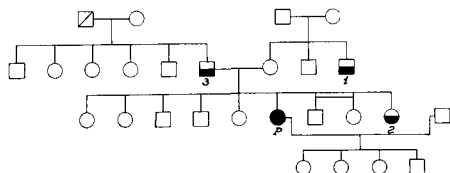


Fig. 26. Famiglia n. 256

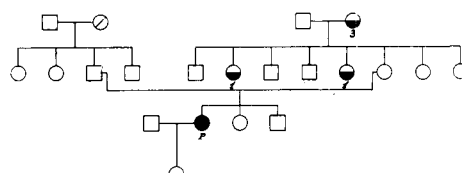


Fig. 27. Famiglia n. 266

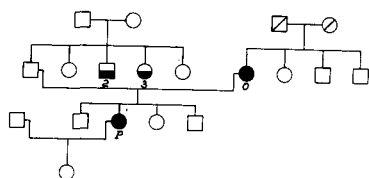


Fig. 28. Famiglia n. 276

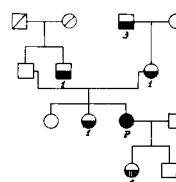


Fig. 29. Famiglia n. 281

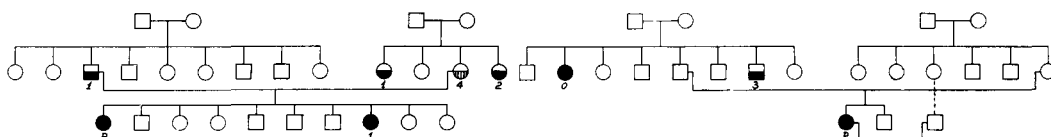


Fig. 30. Famiglia n. 283

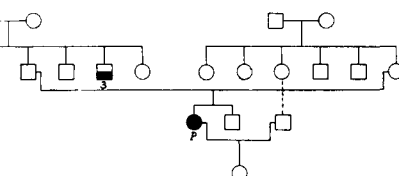


Fig. 31. Famiglia n. 293

APPENDICE II

Alberi genealogici delle famiglie controllo

N. B. Sono riportati soltanto quelli in cui si trovano almeno 2 casi di cancro.

I simboli utilizzati corrispondono a quelli dell'Appendice I.

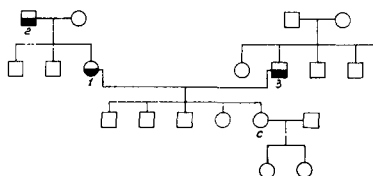


Fig. 1. Famiglia n. 8

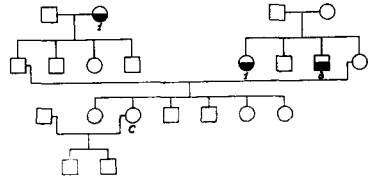


Fig. 2. Famiglia n. 13

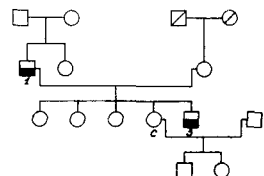


Fig. 3. Famiglia n. 25

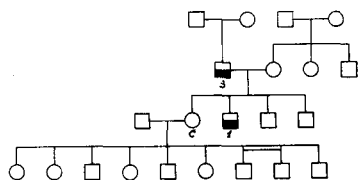


Fig. 4. Famiglia n. 26

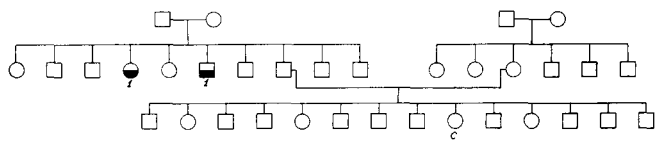


Fig. 5. Famiglia n. 27

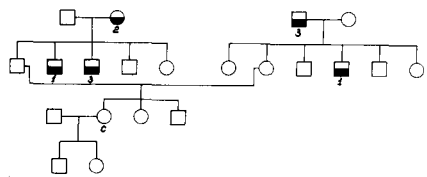


Fig. 6. Famiglia n. 51

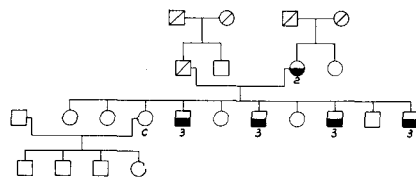


Fig. 7. Famiglia n. 79

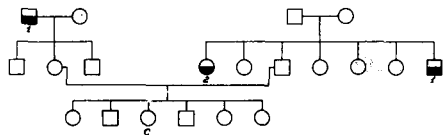


Fig. 8. Famiglia n. 81

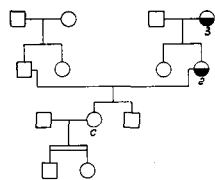


Fig. 9. Famiglia n. 85

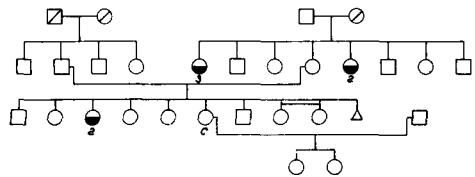


Fig. 10. Famiglia n. 112

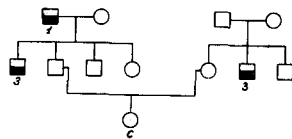


Fig. 11. Famiglia n. 116

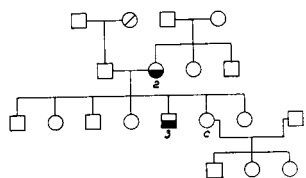


Fig. 12. Famiglia n. 125

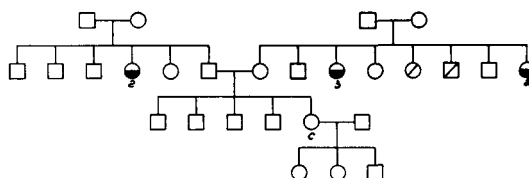


Fig. 13. Famiglia n. 141

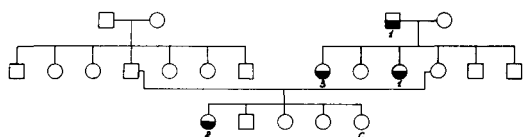


Fig. 14. Famiglia n. 146

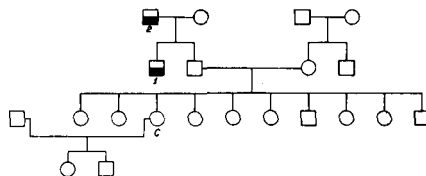


Fig. 15. Famiglia n. 151

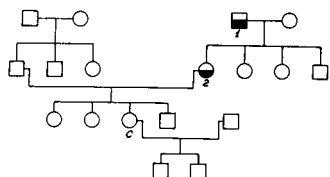


Fig. 16. Famiglia n. 169

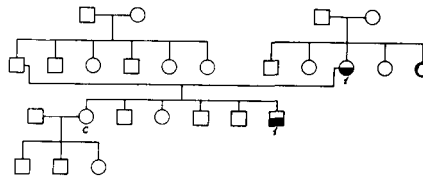


Fig. 17. Famiglia n. 172

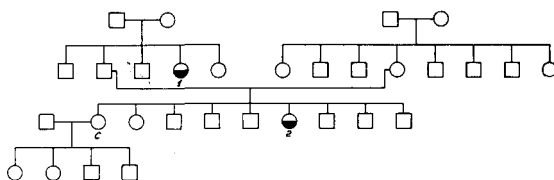


Fig. 18. Famiglia n. 261

RÉSUMÉ

SUMMARY

Les AA. donnent ici les résultats de leur enquête généalogique sur le cancer ovarien.

L'enquête a été étendue à 4160 sujets, dont 1892 appartiennent à 138 familles des probandes (échantillon expérimental) et 2268 à 138 familles des sujets contrôle (échantillon de contrôle).

Les faits suivants ont émergé de cette recherche:

1. Il y a une concentration de cancers dans l'échantillon expérimental significativement plus haute que dans l'échantillon de contrôle.

2. La fréquence des néoplasies est significativement plus élevée aussi dans la génération des probandes que dans les générations des parents et des grand-parents.

3. Les catégories des mères et des sœurs sont les plus atteintes du cancer.

4. Les appareils gastro-entérique et génito-mammaire sont préférentiellement intéressés. L'ovaire même est relativement bien représenté.

Le caractère familial générique du cancer de l'ovaire est donc statistiquement prouvé. Par conséquent on doit postuler la concomitance, au moins d'un facteur familial dans la pathogénèse du cancer ovarien. Rien toutefois peut-on dire, sur la base de cette recherche, de la réelle nature d'un tel facteur, bien qu'il semble suffisamment fondée l'hypothèse de sa nature héréditaire.

The results of a genealogical study of human ovarian carcinoma are presented.

In this investigation 4160 individuals are included: out of these 1892 belong to 138 proband families (experimental sample) and 2268 to 138 control families (control sample).

The following facts clearly emerge:

1. There is a highly significant proportion of cancer cases among relatives of the probands.

2. The incidence of cancer cases is highly significant either in probands' generation or in parents' and grand-parents' generations.

3. The higher frequencies are found in mothers' and sisters' groups.

4. The sites preferably interested pertain to the gastro-enteric and genito-mammalian apparatuses. The ovary is relatively highly represented.

These facts are an evidence of a not casual aggregation of cancer cases in probands' families. Therefore a family factor must be postulated, at least as a co-factor, in the pathogenesis of the ovarian cancer. Nothing however, may be said, on the basis of this research, about the real nature of that factor, even though the orientation towards the hypothesis of its hereditary nature seems sufficiently founded.

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem zweiten Teil wird über die Ergebnisse unserer Familienforschung über Eierstockkrebs berichtet.

Die statistische Analyse bezieht sich auf 138 Proband-Familien (Versuchsmuster) mit 1892 Familienmitglieder, und 138 Kontroll-Familien (Kontrollmuster) mit 2268 Familienmitglieder.

Die Untersuchung hat zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Es besteht eine entscheidend grössere Anhäufung von Krebsverkrankungen im Versuchsmuster im gegensatz zum Kontrollmuster.
2. Die Häufigkeit der Krebsformen im Versuchsmuster ist entscheidend grösser sowohl in der Generation der Grosseitern wie der Eltern wie der Eltern wie auch der Probanden.
3. Die stärker betroffenen Kategorien unter den Verwandten sind diejenigen der Mütter und der Schwestern.
4. Die am Krebs vorzugsweise interessierten Organe gehören dem Magen- und Darmapparat und Zeugungs- und Brustapparat an; unter den letzteren tritt besonders der Eierstock hervor.

Es scheint also bewiesen zu sein, dass der Eierstockkrebs mit einer Anhäufung der Krebserkrankungen im Familienstamm verbunden ist. Es muss folglich das Vorhandensein wenigstens eines Familien-Mitfaktors als Eierkrebserregers angenommen werden. Es kann jedoch, auf Grund vorliegender Untersuchung, über die Natur eines solchen Faktors keine Aussage gemacht werden, wenn auch die Vermutung, er sei vererblicher Natur, als genügend begründet ercheinen mag.