ANNALI DI STATISTICA

Anno 93 Serie VIII - Vol. 14

STATISTICA MEDICA

ATTI DEL SECONDO SIMPOSIO

ROMA 27-28 OTTOBRE 1963

ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

ROMA 1964

A.B.E.T.E. - AZIENDA BENEVENTANA TIPOGRAFICA EDITORIALE
(Ord. n. 7/307 del 14-2-64 - c. 1.400)

ALL'On. Prof. *A L D O M O R O*
PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
R O M A

Il volume che ho l'onore di presentarLe contiene gli « Atti del 2° Simposio di Statistica Medica », promosso da questo Istituto con il patrocinio del Ministero della Sanità.

L'iniziativa di tale Simposio, tenutosi a Roma nell'ottobre dello scorso anno e dedicato a « La statistica nelle ricerche sui tumori » rientra nel programma di collaborazione che l'Istituto centrale di statistica, nel quadro dei suoi compiti istituzionali, ha stabilito con gli Istituti Universitari e con gli altri Enti interessati, al fine di promuovere e favorire gli studi statistici nel campo della medicina.

Il volume si articola in due parti: la prima è dedicata alle relazioni sull'utilizzazione del metodo statistico nelle ricerche sui tumori delle popolazioni umane, sulla valorizzazione dei dati clinici e terapeutici, sulla impostazione del piano degli esperimenti e l'analisi dei risultati; la seconda contiene le comunicazioni raggruppate secondo l'argomento trattato. Sono riportati, altresì, gli interventi dei partecipanti nel corso della discussione.

Le numerose relazioni e comunicazioni, presentate da illustri docenti e studiosi, attestano il successo dell'iniziativa e rappresentano motivo di soddisfazione per questo Istituto che non mancherà di promuovere in futuro analoghi incontri allo scopo di contribuire al progresso della scienza medica.

Roma, 20 novembre 1964

IL PRESIDENTE
DELL'ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA
Giuseppe de Meo

INDICE

RELAZIONI *Pag*

INTERVENTI

SESSIONE 3 – L'IMPIEGO DEL METODO STATISTICO NELLE RICERCHE SUI TUMORI NELLE POPOLAZIONI UMANE

RELAZIONI

INTERVENTI

SESSIONE 4 – IL CRITERIO STATISTICO NELLA VALUTAZIONE DEI DATI CLINICI E TERAPEUTICI SUI TUMORI

RELAZIONI

INTERVENTI

PARTE SECONDA

SESSIONE 5 – COMUNICAZIONI

A – PROBLEMI DI CARATTERE TEORICO-METODOLOGICO

B – INDAGINI BASATE SU DATI DELLE STATISTICHE DELLA MORTALITÀ E DELLA MORBOSITÀ

C – INDAGINI BASATE SU DATI DELLE RILEVAZIONI CLINICHE

D - QUESTIONI TECNICHE E ORGANIZZATIVE

CHIUSURA DEL SIMPOSIO

COMITATO D'ONORE

On. Prof. Avv. GIOVANNI LEONE
Presidente del Consiglio dei Ministri - *Presidente del Comitato*

On. Avv. ANGELO RAFFAELE IERVOLINO
Ministro della Sanità

On. Dott. UMBERTO DELLE FAVE
Ministro del Lavoro e della Previdenza Sociale

Prof. GIUSEPPE UGO PAPI
Rettore Magnifico dell'Università di Roma

Prof. ALDO CIMMINO
Preside della Facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Roma

Prof. ANTIGONO DONATI
Preside della facoltà di scienze statistiche, demografiche e attuariali dell'Università di Roma

Prof. PIETRO VERGA
Presidente della Società italiana di cancerologia

Prof. EUGENIO MAURIZIO
Presidente della Società italiana di medicina sociale

Prof. GIOVANNI L'ELTORE
Presidente della Società italiana di statistica medico-sanitaria

Prof. GUSTAVO DEL VECCHIO
Presidente della Società italiana di economia, demografia e statistica

Prof. GIUSEPPE DE MEO
Presidente dell'Istituto centrale di statistica

Prof. MARCELLO BOLDRINI
Membro del Consiglio superiore di statistica

Prof. RAFFAELE D'ADDARIO
Membro del Consiglio superiore di statistica

Prof. LIVIO LIVI
Membro del Consiglio superiore di statistica

SEGRETERIA TECNICA E ORGANIZZATIVA

Prof. VINCENZO PACILIO

Dott. FRANCO GIUSTI

Dott. ANTONIO FAGGIANI

Dott. RENATO GUARINI

Dott. MARCELLO NATALE

DISCORSI INTRODUTTIVI

Prof. GIUSEPPE DE MEO - *Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica*

È per me motivo di grande soddisfazione porgere un deferente saluto alle illustri personalità del Governo e agli eminenti cultori di medicina e di statistica che hanno voluto onorare con la loro presenza questo secondo Simposio di Statistica Medica.

Un cordiale saluto desidero altresì rivolgere all'eletta schiera dei giovani studiosi delle discipline mediche che hanno accolto l'invito di partecipare al Simposio recandovi anche il contributo di interessanti comunicazioni scientifiche, frutto di loro recenti esperienze nel campo medico e statistico.

Questo secondo Simposio segue a due anni di distanza dal primo che ebbe luogo nel giugno 1961: l'interruzione trova la sua ragione nell'impegnativo lavoro che l'Istituto ha dovuto affrontare in questo intervallo di tempo per l'elaborazione dei dati dei tre censimenti eseguiti nello stesso anno.

Mi si consenta di ricordare che i frutti di quel primo Simposio si ritrovano già nel piano del Censimento generale della popolazione che contempla fra l'altro la rilevazione dei dati necessari per lo studio della fecondità della donna, studio che risponde ad una esigenza vivamente affermata, specialmente dai biologi e dai cultori di genetica umana, in occasione di quel Simposio.

L'iniziativa, da parte dell'Istituto, di dar vita ad una programmata serie di Simposi di statistica medica e sanitaria si ricollega a proposte formulate in occasione di un Seminario organizzato a Ginevra nell'estate del 1960 per iniziativa congiunta delle Nazioni Unite e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il primo Simposio aveva il fine di studiare il contributo che le statistiche correnti nei vari Paesi possono dare alle ricerche nel campo della genetica umana e sugli effetti che alcuni fattori del progresso tecnico — quali ad esempio l'impiego dell'energia nucleare nel campo della difesa e delle applicazioni civili — possono determinare nel campo della morbosità e delle malformazioni.

Gli elevati interventi al predetto Simposio misero in luce le importanti e in molti casi insospettate possibilità di impiego delle consuete fonti stati-

stiche sulla morbosità e sulla mortalità nello studio degli accennati fenomeni. E si ebbe così nuova conferma che, come scriveva Angelo Messedaglia or è quasi un secolo, « anche sotto il freddo involucro delle cifre, fra quelle schiere in apparenza tanto impassibili di numeri che formano l'ordito dei documenti statistici, palpita pur sempre la vita e possono ascondersi i più formidabili problemi dell'umanità ».

Il dialogo, che in quell'occasione più direttamente si iniziò fra cultori di medicina e cultori di statistica, è proseguito e si è sviluppato un po' ovunque e comincia a dare i suoi benefici frutti per il felice incontro che si è determinato fra la richiesta di dati da parte dei medici e l'adeguamento della rilevazione e della metodologia statistica rivolte a soddisfare tale richiesta.

Il crescente interesse dei ricercatori sperimentali alle indagini statistiche aventi per oggetto i fenomeni della vita è l'espressione di una tendenza che in questi ultimi tempi è andata rapidamente sviluppandosi nel campo della biologia ed in particolare della genetica umana, sull'esempio di quanto in precedenza era andato verificandosi nel più specifico campo della sperimentazione e della genetica agraria. Ad esempio, la necessità di verificare l'influenza dell'impiego di certe quantità e qualità di fertilizzanti sulla produzione di determinati prodotti agricoli ha dato luogo a nuovi metodi statistici di impostazione del piano degli esperimenti nei quali le tecniche della sperimentazione di laboratorio vengono trasferite sul piano della sperimentazione aziendale effettuata in condizioni corrispondenti a quelle della concreta pratica colturale, nelle date condizioni ambientali.

Queste nuove tecniche possono trovare speciali applicazioni nel campo della medicina e della biologia umana, sebbene in questo campo la sperimentazione si svolga in condizioni enormemente più sfavorevoli. Non occorre, invero, qui ricordare che la sperimentazione medica, pur avendo per oggetto l'uomo e la sua salute, nella generalità dei casi deve avvalersi come materiale sperimentale non di uomini ma di animali inferiori; e da ciò consegue che i risultati ottenuti debbono essere estrapolati — con tutti i rischi che tale estrapolazione comporta — alla specie umana.

Ma questo grave inconveniente della sperimentazione medica può essere almeno in certa misura attenuato facendo ricorso all'analisi statistica dei fenomeni attinenti agli aspetti biologici e patologici delle popolazioni umane. Di qui l'utilità dell'intervento della statistica tradizionale, affidata in tutti i Paesi civili a organi tecnicamente e scientificamente idonei alla impostazione delle varie rilevazioni di interesse generale sia nel campo medico sia nel campo economico e sociale.

L'impiego della statistica nelle ricerche che si svolgono nel campo della medicina e della biologia umana, come del resto in altri campi, non costituisce d'altra parte un fattore per così dire esogeno alla ricerca, ma si configura piuttosto come parte integrante della stessa ricerca scientifica. Ricerca che, quando sia modernamente intesa, non può non avvalersi del me-

todo adatto allo studio dei fenomeni di massa quali sono appunto i fenomeni connessi con la vita umana. Ciò non significa affatto che dal punto di vista medico non abbia grandissimo rilievo la considerazione del singolo caso individuale, ma vuol dire piuttosto che proprio la conoscenza — acquisita attraverso l'impiego della ricerca statistica — delle leggi empiriche che regolano i fenomeni della vita umana può fornire al medico un prezioso ed insostituibile aiuto nell'espletamento del suo arduo e nobilissimo compito.

Questi legami per così dire costituzionali tra statistica e medicina sono divenuti sempre più stretti e palesi nelle più avanzate ricerche mediche e biologiche di cui interessanti e promettenti esempi sono anche forniti nelle dotte relazioni e nelle comunicazioni presentate a questo Simposio.

Questa positiva esperienza incoraggia a proseguire sulla strada iniziata: estendendo via via la sfera di osservazione dei fenomeni e cercando di dare la priorità a quelli di più scottante attualità per il loro riflesso umano e sociale qual'è appunto l'argomento cui specificamente è dedicato l'attuale Simposio.

I desiderata che saranno formulati dagli eminenti cultori di discipline mediche nel corso di questo Simposio avranno per l'Istituto il valore di un programma ideale da realizzare con la maggior possibile sollecitudine consentita dai mezzi disponibili.

Con ciò esso è consapevole di adempiere ai suoi fini istituzionali, fra i quali rientra quello di contribuire al progresso degli studi statistici, e per tale via, al miglioramento delle condizioni di vita della popolazione, miglioramento che costituisce la stessa ragion d'essere dei pubblici ordinamenti di un libero Paese.

Prof. SALADINO CRAMAROSSA - *Direttore Generale dei Servizi dell'Igiene Pubblica e Ospedali del Ministero della Sanità*

Onorevole Sottosegretario, Signor Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica, Signori, sono lieto di porgere a Loro tutti il saluto cordiale e bene augurante del Ministro della Sanità, Senatore Angelo Raffaele Jervolino, e dell'Amministrazione Sanitaria, che desiderano a mio mezzo esprimere all'illustre prof. Giuseppe de Meo ed a tutti coloro che con Lui hanno curato l'organizzazione di questo Simposio il più vivo compiacimento per la felice iniziativa di riunire qui oggi cultori così altamente qualificati della statistica medica e della oncologia per discutere insieme un argomento di così grande interesse scientifico e pratico, qual'è quello concernente « La Statistica nelle ricerche sui tumori ».

I progressi conseguiti in questi ultimi anni nel campo della oncologia clinica e sperimentale sono così promettenti da far ritenere di piena attualità questo incontro e sommamente profittevoli, sia per lo studioso di statistica che per il medico che si è dedicato all'appassionante e tormentoso problema della lotta contro i tumori, i risultati delle discussioni cui esso darà certamente luogo.

L'importanza della metodologia statistica nella investigazione biologica, fino a pochi anni fa riconosciuta, nel settore della medicina, quasi esclusivamente dai cultori dell'igiene pubblica e della medicina preventiva in genere, si è oggi affermata in molte altre branche della scienza e della pratica medica come uno dei fondamentali strumenti per la corretta soluzione ed interpretazione di molti problemi che nello studio di esse s'incontrano e per riconoscere nell'andamento seriale di alcuni fenomeni collettivi, quando si disponga, ben inteso, di larga messe di dati, ciò che vi è di caratteristico.

Il Ministero della Sanità, che conosce le numerose cause di errore che pregiudicano lo studio dei tumori maligni, che purtroppo si sono ormai stabilmente insediati al terzo posto del quadro nosologico della morbosità e della mortalità, e che sa quanto sia urgente riguadagnare il tempo perduto in detto campo, per mancanza fino ad ora di un efficace coordinamento sia nelle rilevazioni clinico-statistiche che nello svolgimento delle ricerche di laboratorio, apprezza il valore scientifico e socio-economico di questo Simposio e pertanto ne seguirà i lavori con la diligenza e l'interesse che la loro importanza meritano.

Con questa assicurazione e nel desiderio di non ritardarne ulteriormente l'inizio, formulo per la buona riuscita di esso il più fervido augurio.

On. Crescenzo Mazza - *Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio dei Ministri*

Se il prof. Cramarossa ha ritenuto opportuno esimersi dall'entrare negli argomenti tecnici, immaginate come debba sentirmi io, laico in statistica e suddiacono di medicina. Pertanto, mi limiterò a portarVi il saluto personale del Presidente del Consiglio e quello del Governo, i quali auspicano che dai Vostri lavori possa scaturire, nel campo dello studio sui tumori, una scintilla per il bene dell'umanità.

Qualche giorno fa non avrei mai pensato di avere l'onore e la gioia di essere fra Voi, perchè i miei calcoli — permettete anche a me di fare un calcolo statistico — mi facevano prevedere la presenza qui, prima, del Pre-

sidente del Consiglio, che aveva espresso questo desiderio, poi del Ministro della Sanità, quindi del Ministro del Lavoro, per cui assegnavo a me probabilità zero. Invece la Provvidenza, non so se quella Divina o. . . quella umana, ha voluto che io avessi la gioia somma di essere fra Voi e ne sono particolarmente felice.

Parte Prima

RELAZIONI

SESSIONE 1

UTILIZZAZIONE DELLE STATISTICHE NEGLI STUDI SUI TUMORI

PRESIDENTE

Prof. GIUSEPPE DE MEO - *Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica*

Prof. ANTONIO TIZZANO
Direttore dell'Istituto d'Igiene dell'Università di Napoli

LA STATISTICA NELLO STUDIO DEI TUMORI

« Il cancro nell'uomo è un esperimento il cui inizio è ignoto ed il cui risultato finale è espresso nella statistica della mortalità per cancro ».

CRAMER (1947)

1. – Lo studio statistico dei tumori non si differenzia sostanzialmente da quello delle altre malattie. Più precisamente, attraverso lo studio statistico ci si può proporre, da un lato, di chiarire gli aspetti più propriamente epidemiologici, dall'altro, di chiarire questioni eziologiche sull'influenza di determinati fattori ovvero di studiare l'effetto di diverse terapie: nel primo caso si può parlare di statistica epidemiologica; negli altri due casi di statistica eziologica e rispettivamente di statistica terapeutica.

Mi propongo nella presente esposizione di passare in rassegna alcune delle principali modalità per l'applicazione dei metodi statistici allo studio dei tumori.

Particolarmente negli studi sul cancro, l'utilizzazione dei metodi statistici segue due direzioni principali: questi metodi facilitano, anzitutto, le ricerche sperimentali e cliniche sul cancro e, in secondo luogo, servono di base agli studi epidemiologici. Le indicazioni statistiche fornite da questi studi sul cancro umano hanno un valore scientifico in sè stesse, indipendentemente dalle indicazioni fornite con altri mezzi di indagine. Soltanto notizie sulla frequenza dei casi nuovi di tumori maligni nell'uomo permetteranno di determinare in quale misura i numerosi fattori cancerogeni attualmente noti raggiungono valori significativi per l'uomo. L'utilità di queste notizie dipende da parecchie condizioni: grado di esattezza dei dati, eliminazione corretta dei fattori parassiti suscettibili di introdurre un errore sistematico, fiducia che si può accordare ai metodi statistici adoperati ed omogeneità dei risultati di studi differenti. A condizione che sia tenuto debitamente conto degli elementi anzidetti, la scoperta di correlazioni tra la frequenza dei casi nuovi di una certa forma di cancro in diversi gruppi di popolazione ed alcune caratteristiche della loro storia e del loro ambiente segna un progresso delle nostre conoscenze, progresso che non si deve trascurare nell'esplorazione dell'eziologia di quella forma di cancro.

2. – Dalla pubblicazione dei lavori classici di Pott sul cancro degli spazzacamini nel 1775 gli studi consacrati all'eziologia del cancro sono divenuti sempre più numerosi. Pott aveva già non solo descritto le manifestazioni cliniche e la eziologia di questa varietà di cancro, ma anche indicate alcune misure preventive. Più di 140 anni, tuttavia, trascorsero prima che il cancro fosse provocato sperimentalmente e che il corpo medico avesse pienamente compreso l'importanza degli studi statistici e sperimentali. A questo riguardo è interessante notare che, dopo i lavori di Young e Russell, che dimostrarono nel 1926 l'esistenza di un rapporto causale tra il consumo di alcool e la frequenza del cancro della parte superiore del tubo digerente, praticamente nulla fu compiuto per confermare questa importante scoperta.

3. – Punto iniziale di tutta la ricerca sul cancro è l'esperienza medica sull'uomo affetto da cancro.

Questa trova la sua base numerica nella rilevazione diagnostica degli ammalati di cancro in una popolazione (*statistiche della morbosità*); dei curati chirurgicamente o con mezzi medici per cancro (*statistiche ospedaliere*); dei morti per tumori (*statistiche della mortalità*) ed infine nei rilievi anatomopatologici (*statistiche dei Settorati*).

4. – Non si ha più il diritto, attualmente, di dubitare che alcuni studi riguardanti l'eziologia dei tumori possano condurre alla scoperta di nuovi metodi profilattici.

L'effetto cancerogeno di alcuni fattori ha potuto essere messo in evidenza sia sperimentalmente che statisticamente: è questo il caso per la resina, i coloranti a base di anilina, il catrame, le sostanze radioattive ed i raggi X. Più spesso, sono stati incriminati fattori diversi, senza alcuna prova scientifica. Si è affermato che un parto favorisce la comparsa del cancro del collo dell'utero, che la frequenza del cancro dello stomaco in Svezia ed in Cecoslovacchia era tre volte più grande che in Inghilterra, che il cancro della mammella era quasi inesistente nelle donne giapponesi, che il cancro era molto più frequente tra gli italiani delle provincie settentrionali che tra gli italiani del Sud; che in India, dove convivono nella stessa terra e con lo stesso clima, milioni di ebrei, maomettani ed indù, il cancro del pene non si osserva affatto tra gli ebrei, nei quali la circoncisione viene eseguita subito dopo la nascita; ha un'incidenza del 2,9 % tra i maomettani nei quali la circoncisione viene praticata nell'infanzia (tra i 3 ed i 14 anni); e, infine, tra gli indù, nei quali la circoncisione non viene eseguita, si ha un'incidenza del 26,7 % di tutti i tumori.

Fin quando queste ipotesi non saranno sottoposte alla prova rigorosa dell'esperienza e alla analisi statistica, non avranno alcun valore pratico ed i ricercatori che si dedicheranno a studi statistici sul cancro dovranno sempre superare difficoltà molto considerevoli.

5. – La maggior parte delle statistiche del cancro sono basate sull'analisi delle schede di morte. Ora, si hanno motivi per dubitare, talvolta, dell'esattezza delle diagnosi che figurano su questi documenti. In tal modo Clemmesen, Capo del servizio di registrazione del cancro a Copenhagen, ha potuto stabilire che la maggiore proporzione, in Svezia in confronto con l'Inghilterra, dei casi di cancro dello stomaco si spiegava in parte con il fatto che in alcune provincie svedesi gli atti di morte sono compilati da ecclesiastici. D'altro lato, è impossibile stabilire statistiche dei casi di cancro con qualche probabilità di trarne conclusioni utili in mancanza di statistiche demografiche adeguate.

Un confronto statistico è privo di significato scientifico se i dati non sono classificati secondo il sesso, le classi di età, i gruppi professionali ed etnici della popolazione o secondo altre caratteristiche proprie alle questioni studiate. Nella maggior parte dei casi è impossibile disporre di tali dati. Infine, la ricerca sperimentale troppo raramente sostiene l'analisi statistica.

In queste condizioni, numerose interessanti constatazioni statistiche sono condannate a restare nel loro stato di ipotesi.

6. – Comincerò la mia esposizione con le *statistiche della mortalità*. Purtroppo ancora non è stato realizzato l'accordo generale sulla definizione statistica del termine *cancro*, in relazione alle categorie che figurano nel *Manuale di classificazione statistica internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte*. Invero, nelle nomenclature internazionali delle malattie e cause di morte che hanno preceduto il « Manuale » suddetto, la malattia di Hodgkin, la leucemia e l'aleucemia, la micosi fungoide (rispettivamente classificate sotto i numeri 201, 204, 205 della revisione del 1948) al pari di alcune altre malattie meno frequenti, di scarsa importanza numerica, che figurano sotto i numeri di codice 200-205, non erano considerate come affezioni neoplastiche. Al fine di far scomparire ogni incertezza sulla definizione statistica del cancro, ferma restando la comparabilità delle statistiche future con quelle anteriori, il Sottocomitato degli esperti dell'O. M. S. per la registrazione dei casi di cancro e la loro presentazione statistica, nella sua prima sessione tenuta a Parigi dal 6 al 10 marzo 1950, raccomandò:

a) che il totale delle morti dovute al cancro fosse stabilito sulla base dei numeri di codice 140-205 della classificazione statistica internazionale (1948);

b) che si indicassero egualmente, al fine di consentire il confronto con le statistiche precedenti, i sottogruppi seguenti:

1) cancro, non compresa la malattia di Hodgkin, la leucemia e l'aleucemia: n. 140-205, eccettuati i numeri 201 e 204,

2) malattia di Hodgkin: n. 201,

3) leucemia ed aleucemia: n. 204.

7. – Occorre rilevare, a questo punto, che nell'attuale classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte, sorgono alcuni problemi. Tra questi, si possono citare, particolarmente: *a*) l'insufficienza di particolari per alcune localizzazioni; *b*) l'inclusione di localizzazioni secondarie nelle stesse sottosezioni delle localizzazioni principali; *c*) la difficoltà di presentare i dati statistici, quando sulle schede di morte il cancro è riportato ad altre cause; *d*) una certa mancanza di precisione nelle definizioni delle diverse localizzazioni, dovuta al fatto che la classificazione dei tumori si basa sia sulla localizzazione anatomica, sia sulle caratteristiche istologiche.

8. – Nel 1951 il *Subcommittee of the Statistics Committel* dell'*American Cancer Society*, ha pubblicato un « Manuale » della nomenclatura e della codificazione dei tumori. Questo manuale presenta una classificazione dei tumori secondo la varietà istologica ed il grado di malignità e contiene un ampio indice alfabetico dei termini inglesi attualmente utilizzati per descrivere l'istogenesi nei neoplasmi. Se, da un lato, l'elaborazione di questo manuale, primo sforzo serio di preparazione di un codice fondato sulla istologia ai fini di studi statistici, costituisce un progresso importante verso lo stabilimento di un sistema generale di classificazione dei tumori, dall'altro, si debbono sottolineare le difficoltà che hanno incontrato gli autori di tale manuale. Esse provengono, in parte, dal fatto che non ci si può fondare su alcuna classificazione il cui valore sia riconosciuto in maniera generale, ma sono soprattutto da riportare alla mancanza di uniformità nell'impiego della nomenclatura istologica attuale. Alcuni patologi utilizzano lo stesso termine istologico per designare tumori che differiscono per le loro localizzazioni primitive e che, per questo fatto, dovrebbero essere oggetto di descrizioni istologiche differenti; per effetto di questa pratica si è stati purtroppo costretti a ricorrere a termini anatomici per consentire la differenziazione di questi tipi di tumore nella classificazione istologica.

In seguito, l'Unione internazionale contro il cancro (U.C.C.) si è incaricata di proseguire i lavori relativi a questo manuale. Dopo l'approvazione del progetto definitivo da parte del « Simposio sulla nomenclatura dei tumori umani », durante il VI Congresso internazionale del cancro di San Paolo (Brasile) nel 1954, l'Unione ha rinviato questo documento all'O.M.S. per la distribuzione, l'esame e le osservazioni. Nel corso del secondo semestre 1956, l'O.M.S. distribuì alcune migliaia di esemplari del codice.

Evidentemente, sarà possibile esprimere una opinione sul valore del codice solo dopo parecchi anni di applicazione.

9. – In occasione della 7ª revisione della Classificazione statistica internazionale, che ebbe luogo a Parigi nel 1955 ed entrò in vigore il

1° gennaio 1958, la sola variazione importante subita dal capitolo dei tumori è stata l'adozione di una serie di suddivisioni a quattro cifre, secondo la localizzazione anatomica della lesione per parecchie sedi di tumori maligni. Queste modificazioni seguivano molto da vicino la classificazione con suddivisioni a quattro cifre, secondo la localizzazione anatomica, proposta nel secondo rapporto del Sottocomitato per la registrazione dei casi di cancro ed approvata dal Comitato di esperti delle statistiche sanitarie nel suo terzo rapporto. L'applicazione del capitolo dei tumori solleva ancora alcune difficoltà ed in particolare:

a) le disposizioni relative alla classificazione delle sedi multiple non sono uniformi per tutte le rubriche;

b) per alcuni tipi di tumore non si sa bene se la classificazione si debba fare secondo la localizzazione anatomica o secondo la natura istologica del tumore;

c) le liste delle varietà istologiche che figurano nella classificazione internazionale e che debbono essere classificate sia come maligne sia come benigne, quando questo carattere non è specificato, non sono del tutto soddisfacenti;

d) l'inclusione di tumori secondari (cioè le rubriche 156, 165 e 198) nel gruppo stesso delle rubriche che riguardano i tumori maligni — e che per la maggior parte si riferiscono alle sedi primitive — ha determinato alcuni inconvenienti.

10. – Un progetto di *Nomenclatura istologica dei tumori umani*, inoltre, è stato stabilito, in inglese, latino, francese e spagnolo, dal Comitato per la nomenclatura dei tumori dell'Unione internazionale contro il cancro. Questa nomenclatura, accompagnata da una lista di riferimenti a illustrazioni istologiche di ciascun tipo di tumore che figurano in manuali largamente utilizzati, è destinata a servire agli studi anatomo-patologici e non agli studi statistici e, sotto le sue forme di progetto, è stata distribuita agli anatomo-patologi ed alle istituzioni che si interessano del cancro, con osservazioni, critiche e suggerimenti.

11. – Tornando alle statistiche della mortalità e volendo, ora, esprimere un parere sul loro valore nello studio dei tumori, si deve osservare che tali statistiche non consentono di misurare in maniera sicura la frequenza globale del cancro, nè quella dei casi nuovi, in quanto i tassi di sopravvivenza variano con i diversi tipi di tumore. Solo per alcuni tipi, aventi un elevato quoziente di letalità, quali il cancro del polmone e dello stomaco, i dati relativi alla mortalità forniscono indicazioni corrette sulla estensione del problema, almeno in una misura corrispondente al grado di esattezza delle diagnosi riportate sulle schede di morte. Inoltre si deve ricordare che il valutare la frequenza del cancro solo in base ai dati sulla mortalità può determinare grandi errori anche per un'altra causa. Frequen-

temente accade, infatti, che le diagnosi riportate sulle schede di morte non sono sempre esatte e si deve quindi tener conto degli errori diagnostici. Questo fatto fu già messo in particolare rilievo nel 1925, da quel grande statistico italiano che larga parte della sua attività scientifica dedicò allo studio delle statistiche mediche e biologiche ed in particolare alle statistiche dei tumori: Alfredo Niceforo. Si può dire che il numero dei morti per t. m., quale risulta dalle statistiche delle cause di morte, è in effetti inferiore alla realtà. Molto spesso vengono indicate nelle schede di morte malattie per così dire *mascheranti*, quali marasma senile o senilità, ulcera gastrica, ecc., mentre si tratta, in realtà, di una morte per cancro, ovvero, ancora, molte morti dovute al cancro vengono classificate tra altre cause (uremia, emorragie, ecc.), che sono soltanto la causa finale di un processo neoplastico.

Tuttavia, i dati sulla mortalità sono una buona fonte di indicazioni, soprattutto quando essi sono classificati secondo l'età, il sesso, la razza ed altri caratteri demografici; del resto essi sono stati largamente adoperati per descrivere la situazione del cancro nella collettività considerata. Essi poi presentano il vantaggio di poter essere regolarmente consultati dove funziona normalmente un servizio di statistica dello Stato Civile.

12. – Solo uno studio sistematico, con metodi uniformi, della morbosità può fornirci dati attendibili che consentano di giungere a conclusioni adeguate. Il primo sistema impiegato a tal fine è stata la rilevazione degli infermi che esistevano ad un determinato momento. Nel Baden, durante gli anni 1904 e 1905, si richiese a tutti i medici ed a tutti gli Ospedali l'invio di dati riguardanti tutti i cancri e sarcomi osservati durante l'intero anno. Nel 1904 risposero il 61 % dei medici ed Istituti consultati; nel 1905 solo il 45 %.

In Italia, negli anni 1923 e 1925, fu svolta un'ampia rilevazione a cura della Lega nazionale per la lotta contro il cancro.

13. – Un altro metodo è quello della *denuncia obbligatoria sul modello delle denuncie di malattie infettive*, che però presenta un grande inconveniente in quanto il minimo di notizie utili delle quali si ha bisogno per ciascun caso di cancro supera largamente i dati normalmente forniti nelle denuncie di malattie infettive. Dati sull'età, sul sesso del malato e sulla localizzazione primitiva del cancro sono indispensabili; d'altro lato, è molto utile avere anche altre notizie: tipo istologico, modo di diagnosi e natura del caso (caso nuovo, ricaduta o ripresa evolutiva). D'altra parte, la denuncia obbligatoria ha il vantaggio di dare notizie che si rischierebbe di non poter ottenere in altro modo, a causa del loro carattere confidenziale.

14. – Le *inchieste speciali sul cancro* consistono nel procurarsi notizie in una zona determinata di popolazione nota, attraverso medici esercenti

all'Ospedale o in clientela, su tutti i casi di cancro diagnosticati, trattati o osservati nel corso di un periodo dato. Si può ricordare, ad es., l'inchiesta eseguita sulla distribuzione del cancro in 10 grandi città degli Stati Uniti d'America. Le stesse zone sono state studiate due volte: la prima inchiesta considerava i casi di cancro diagnosticati, trattati o osservati dal 1937 al 1939; la seconda si riferiva agli anni dal 1947 al 1949. La tecnica delle inchieste è stata oggetto di un'altra applicazione negli Stati Uniti in occasione dello studio sulla morbosità per cancro nello Stato di Jowa. In Europa si può citare l'inchiesta già ricordata eseguita in Italia nel 1923-1924, sotto gli auspici della Lega italiana per la lotta contro i tumori e lo studio eseguito nel Dipartimento del Loir-et-Cher (Francia) sulla comparsa di nuovi casi nel 1951 e nel 1952.

15. – Si possono, poi, ottenere statistiche del cancro, tratte da inchieste sulla morbosità delle famiglie, da studi sulla morbosità ospedaliera, da dati delle assicurazioni sociali, dagli schedari delle compagnie di assicurazione sulla vita, dalle rilevazioni riguardanti l'assenteismo e dalle osservazioni cliniche dei medici pratici.

In generale, la quantità di osservazioni che si ottengono normalmente sul cancro, a partire da queste fonti, è insufficiente. In occasione di inchieste nelle famiglie, o l'informatore non sa se ha un tumore o, anche, se lo sa, non può dare le notizie mediche precise che richiede lo studio del cancro, cioè la localizzazione primitiva, il tipo istologico, il metodo di diagnosi. Le statistiche di morbosità ospedaliera, a parte il loro carattere selettivo, hanno l'inconveniente di essere stabilite per uscite piuttosto che per persone, per cui un individuo affetto da cancro può figurarvi parecchie volte, il che determina una sopravalutazione.

Egualmente, le statistiche delle assicurazioni sociali (INAM, INADEL, ENPAS, ecc.), che sono stabilite principalmente per la gestione delle prestazioni di assicurazioni sociali, in generale non forniscono indicazioni sufficienti sulla morbosità.

Le osservazioni compiute in Inghilterra hanno mostrato che gli schedari dei medici pratici sono una fonte di diagnosi degna di fede, ma hanno l'inconveniente di non fornire regolarmente altre notizie oltre la diagnosi. In complesso, si può dire che ogni inchiesta o metodo di registrazione, che non è espressamente adattato al cancro, non fornisce le notizie necessarie. Tuttavia, ognuna di queste fonti, se è da sola insufficiente, può costituire la base di un'inchiesta speciale sul cancro.

16. – Il metodo migliore, però, per avere dati sulla frequenza dei tumori è quello della istituzione di un *registro dei tumori*. Fin dal secolo XIX erano tenuti, per uso interno, registri dei tumori nei quali si raccoglievano le notizie relative ai cancerosi di un ospedale o gruppi di ospedali. La registrazione dei casi di tumore è un sistema consistente nel te-

nere un registro centralizzato nel quale sono registrati i malati di un intero territorio: Paese, Stato federato o altra grande regione ben delimitata.

Le possibilità di raccogliere notizie sicure si sono considerevolmente migliorate, via via che si sviluppavano i mezzi diagnostici e la standardizzazione dei metodi diagnositici, per cui in parecchi paesi sono stati creati sistemi centralizzati di registrazione dei casi di tumore.

In *Danimarca*, per iniziativa del dott. Clemmesen, nel 1942 è stato inaugurato il Registro del cancro.

In *Inghilterra e Galles* dal 1945 funziona un registro del cancro negli Ospedali e si è stabilita una indagine geografica nel distretto di Oxford.

In *Francia* l'*Institut National d'Hygiène* ha stabilito nel 1943 una *Enquête permanente* sul cancro, al fine di intraprendere particolarmente studi longitudinali di cancerosi ed ha stabilito una inchiesta geografica, già ricordata, nel Dipartimento di Loir-et-Cher.

In *Norvegia* la registrazione del cancro data al 1952, in *Finlandia* e nel *Belgio* al 1953, ed in *Islanda* e nei *Paesi Bassi* al 1954. In *Austria* la registrazione dei casi di tumori è iniziata recentemente; piani per la istituzione di registri di cancro sono in preparazione in *Svezia* ed in *Germania*.

Per quanto riguarda l'*Italia*, ricorderò che, ad opera e per iniziativa del Prof. Anglesio, è stato creato un servizio di registrazione dei tumori limitatamente al Piemonte.

Fuori di Europa un registro del cancro è stato creato in *Nuova Zelanda* nel 1948. Negli *Stati Uniti d'America* parecchi Stati hanno adottato questo sistema, ad esempio il Massachussetts (1927), il Connecticut e lo Stato di New York (1940), al di fuori della città di New York, la California (1947) e la Pensilvania (1948). Un centro di registrazione dei casi di cancro è stato aperto in *Israele* nel 1954.

Il registro è stato creato ed è finanziato dall'Amministrazione Centrale in Inghilterra e Galles, in Francia e in Nuova Zelanda. Il registro dei Paesi Bassi è tenuto dall'Associazione nazionale contro il cancro. Nei Paesi scandinavi la gestione ed il finanziamento delle registrazioni sono assunte congiuntamente dalle Associazioni nazionali contro il cancro e dalle Autorità sanitarie. Negli Stati Uniti questa registrazione è assicurata dai Servizi di Sanità degli Stati.

17. – Nei registri del cancro si trovano le indicazioni necessarie per valutare i risultati del trattamento e per confrontare l'efficacia di differenti metodi di trattamento. Studi particolareggiati di tal genere possono essere convenientemente fatti solo in istituzioni particolari o in gruppi di istituti che collaborino sulla base di principi fissati di comune accordo. Le cartelle di registri centrali del cancro che raccolgono dati provenienti da diversi ospedali, dispensari e gabinetti medici sono meno adatte a tal fine, poichè questi dati sono eterogenei sotto parecchi aspetti: stadio clinico, tipi di malati, scelta ed applicazione del trattamento, ecc.

I registri del cancro che coprono vasti territori non sono adatti per lo studio particolareggiato di alcuni aspetti della terapia del cancro, ma forniscono una base per il calcolo dei quozienti di sopravvivenza dei malati per grandi categorie di trattamento e per stadi del tumore.

Ricorderò ad esempio lo studio del *General Register Office* di Inghilterra e Galles sui quozienti di sopravvivenza, durante cinque anni, per diverse localizzazioni del cancro, in base ai dati del Registro nazionale del cancro. Uno studio analogo figura nell'analisi completa dei dati del Registro del cancro dello Stato del Connecticut (Stati Uniti di America), per gli anni 1935-1954. Studi sul trattamento e la sopravvivenza sono stati eseguiti anche in Francia dall'*Institut National d'Hygiène.*

18. – Oltre ai quozienti di sopravvivenza ora ricordati, in base ai dati riportati sui registri, si può calcolare anche il quoziente di guarigione apparente.

Indicheremo con V il numero di malati che si sa che sono viventi; di questi V_0 non presentano segni evidenti della malattia, V_c sono affetti da cancro; V_x quelli nei quali la presenza del cancro è incerta; con D il numero dei pazienti dei quali il decesso è noto e di questi, D_0 non presentano segni apparenti della malattia al momento del decesso, D_c sono affetti da cancro e D_x quelli nei quali la presenza del cancro era incerta al momento del decesso; con P infine, il numero di pazienti perduti di vista alla fine del periodo di osservazione (anno).

Il *quoziente grezzo di sopravvivenza* si ottiene, dividendo il numero di persone note come viventi, al termine del periodo considerato, per il numero totale delle persone che erano viventi all'inizio di questo periodo:

$$T\,S_{grezzo} = \frac{V}{V + D + P}$$

Esistono naturalmente diversi modi di correzione del quoziente grezzo che consentono di tener conto della mortalità naturale. Si può particolarmente indicare il seguente: il *quoziente corretto di sopravvivenza* si ottiene dividendo il quoziente grezzo, definito precedentemente, per la probabilità che si ha in una popolazione, la cui composizione per età è simile a quella dei pazienti che compongono il gruppo studiato, di non morire nel corso del periodo considerato per una qualunque causa diversa dal cancro della localizzazione in questione.

Generalmente, per la maggior parte delle localizzazioni questa probabilità (P_r) non è sensibilmente differente dalla probabilità *di non decesso* che tiene conto di tutte le cause di decesso possibili:

$$T\,S_{corr} = \frac{T\,S_{grezzo}}{P_r}$$

Il *quoziente grezzo di guarigione apparente* durante il primo anno a partire dal punto iniziale si ottiene dividendo il numero di persone viventi che non presenta segni della malattia al termine di dodici mesi, per il numero totale di persone che erano viventi all'inizio di questo periodo.

$$T\,G_{grezzo} = \frac{V_o}{V + D + P}$$

Per periodi di 2, 3, 4 e 5 anni il denominatore della frazione è lo stesso di quello che è stato utilizzato alla fine del primo anno; ma per i periodi consecutivi di un anno, dopo 5 anni, è sostituito dal numero di persone viventi che non presentano segni della malattia all'inizio dell'anno considerato.

Esistono anche diversi metodi per correggere il quoziente grezzo di guarigione apparente. Si può particolarmente indicare il seguente: il quoziente *corretto di guarigione apparente* durante il primo anno si ottiene modificando il quoziente grezzo prima definito, al fine di tener conto dei pazienti il cui stato, alla fine del periodo, era incerto, come anche della durata di vita, durante la quale nel corso dei dodici mesi considerati le persone decedute sono state indenni da segni della malattia.

$$T\,G_{corr} = \frac{V_o\left(1 + \frac{V_x}{V_o + V_c}\right) + \frac{D_o}{2}\left(1 + \frac{D_x + P}{D_o + D_c}\right)}{V + D + P}$$

Per i periodi consecutivi al primo anno, sarà opportuno procedere come nel caso del quoziente grezzo.

Inoltre, i dati statistici riguardanti i risultati terapeutici debbono essere presentati in maniera chiara e senza ambiguità. A tal fine sono molto utili le rappresentazioni grafiche, ed in particolare gli istogrammi ideati dall'Istituto nazionale di igiene in Francia.

È ovvia l'importanza che riveste ai fini dei calcoli dei quozienti suddetti il poter stabilire l'*inizio della malattia nel tempo*. Nella maggior parte degli studi sulla morbosità per cancro, in particolare di quelli che sono basati sui registri del cancro, un caso di cancro è considerato come tale a partire dalla data della prima diagnosi o all'inizio del trattamento o della registrazione. Quando le statistiche sono completate dai dati dei registri di morte, questi casi supplementari sono giunti generalmente alle statistiche nell'anno di morte. Questo procedimento non è del tutto soddisfacente per stabilire statistiche di frequenza dei casi nuovi, in particolare secondo l'età, e si è ritenuto che la data di comparsa dei primi sintomi — sebbene possa essere soggetta a notevoli variazioni — darebbe forse una migliore approssimazione della data reale d'inizio della malattia. Si può dire che la questione è molto complessa e richiede ancora un lungo studio.

19. – A seconda che la rilevazione dei dati è più o meno completa, i registri del cancro si possono utilizzare o meno per studiare la frequenza dei casi nuovi di cancro di diverse localizzazioni in una popolazione data.

I registri del cancro permettono ancora di eseguire studi epidemiologici relativi al sesso, all'età, alla razza, alla situazione matrimoniale, alla professione, ecc., come anche a questo o quel presunto fattore carcinogeno.

Le notizie riportate nei registri del cancro possono ugualmente chiarire studi genetici riguardanti le possibili relazioni tra caratteri ereditari e la comparsa di tipi particolari di tumore.

I malati iscritti nei registri (trattati e non trattati) costituiscono una popolazione che, se seguita, si presta a studi statistici longitudinali sul cancro.

20. – I registri del cancro possono rendere grandi servizi alla lotta contro il cancro ed all'organizzazione delle cure mediche ed anzi, talvolta, essi sono stabiliti anzitutto a questo fine.

Essi forniscono un mezzo per ritrovare il malato, per trattarlo o sorvegliare il suo stato, il che permette di assicurare la continuità dei servizi medici e facilita il lavoro per stabilire le cure del medico curante. I registri del cancro sono particolarmente vantaggiosi nel luogo stesso ove sono assicurati questi servizi, e cioè negli ospedali o al centro anticanceroso.

I registri più sviluppati, che coprono vasti territori, consentono di fare la tabulazione e l'analisi di diversi fattori importanti per la lotta contro il cancro, quali, ad es., proporzione di malati che seguono un dato trattamento, stadio al quale la diagnosi è stata posta, intervallo tra la data dei primi sintomi e quella della diagnosi, periodo di attesa prima del trattamento, tipo e luogo del trattamento.

I registri del cancro, infine, costituiscono archivi nei quali si possono consultare serie di casi per ricerche cliniche.

21. – I metodi di registrazione e gli accorgimenti speciali, relativi alla tenuta del registro variano secondo gli scopi assegnati al sistema. Si possono distinguere tre grandi gruppi tra i vari sistemi di registrazione che esistono attualmente:

1) registrazione di tutti i casi ospedalizzati, completata, talvolta, dalla registrazione dei decessi, senza accorgimenti particolari per la sorveglianza regolare dei casi. Tra i sistemi di questo gruppo si può ricordare il registro del cancro in Danimarca, che è principalmente destinato a fornire indicazioni sulla morbosità e valutazioni sulla differenza di frequenza dei casi nuovi. Il registro costituisce egualmente una fonte di archivi per le ricerche cliniche e anatomo-patologiche ed un quadro per gli studi di sorveglianza dei casi;

2) registri che prevedono non solo la registrazione dei casi in vista di studi sulla frequenza dei casi nuovi, ma anche la sorveglianza permanente dei malati. Come esempi di questo sistema, si possono citare i registri che esistono in Inghilterra e Galles, in Nuova Zelanda e, negli Stati Uniti d'America, nel Connecticut;

3) sistemi di registrazione che sono destinati non allo studio della frequenza dei casi nuovi, ma alla sorveglianza permanente di una serie limitata di casi. Talvolta la registrazione è seguita solo in centri anticancerosi specializzati. Si può ricordare, ad esempio, l'*enquête permanente sur le cancer* in Francia, che è un casellario centralizzato di tutti i malati trattati negli Ospedali francesi del cancro. Questi ammalati sono seguiti ogni anno per almeno dieci anni.

22. – Un registro del cancro non ha alcun valore in se stesso. Esso si giustifica solo se risponde veramente al suo oggetto o se si può constatare che esso fornisce indicazioni utili o assicura un servizio utile.

È evidente che un registro dei cancerosi per Ospedali o gruppi di Ospedali si giustifica pienamente, perchè esso risponde ai bisogni di questi Istituti. All'estero numerosi Ospedali o Centri anticancerosi, che assicurano la diagnosi, il trattamento e la sorveglianza dei casi di cancro, hanno aperto e tengono un registro di questo genere.

Il problema è differente se si tratta di un registro centrale che riceve indicazioni sui casi a partire da fonti molto diverse. Questo registro può ancora rendere utili servizi alle istituzioni che comunicano le indicazioni, ma mira soprattutto a consentire gli studi statistico-epidemiologici prima ricordati. I servizi che rende il registro centrale debbono giustificare il lavoro che richiedono la trasmissione continua di dati da parte degli ospedali e centri informatori e la tenuta del casellario centrale.

Prima di decidere la creazione di un registro del cancro occorre valutare i seguenti punti:

1) *Oggetto del registro.* Sarà il registro uno strumento destinato a facilitare il controllo dei servizi medici e le ricerche sul cancro?

2) *Campo coperto.* Il campo coperto da un registro dipende dal suo oggetto: può essere un Ospedale o un gruppo di Ospedali, per i registri locali, o anche una regione, uno Stato federato o un Paese intero, per i registri corrispondenti. La scelta tra un'applicazione che si estende ad un intero Paese ed un'applicazione limitata ad una parte determinata di questo dipende, tra l'altro, dal tipo di organizzazione dei servizi medici e dalla estensione del Paese. Un'organizzazione medica di tipo centralizzato facilita la creazione ed il funzionamento di un sistema nazionale sia nei piccoli Paesi che nei grandi Paesi. Nei Paesi molto grandi un'applicazione estesa a tutto il territorio nazionale rischia di essere meno economica e meno vantaggiosa e si ottengono, talvolta, più facilmente le informazioni necessarie limitando il campo coperto dal registro ad una regione più ristretta.

3) *Fonti dei dati.* Le notizie riportate nei registri del cancro si fondano sulle indicazioni fornite, sia obbligatoriamente (ad es. in Norvegia) sia facoltativamente, dagli Ospedali e dai Dispensari anticancerosi.

A questi dati si aggiungono spesso quelli delle schede di morte in cui il cancro è indicato come causa di morte. Si tratta allora di cancerosi che erano sfuggiti alla registrazione durante la loro vita o di persone nelle quali la diagnosi di cancro è stata posta per la prima volta nel momento della morte.

4) *Localizzazioni da considerare.* Norma comune è di includere i tumori maligni di tutte le categorie. In alcuni casi si registrano i tumori senza tener conto del loro carattere maligno o non, ad esempio il papilloma della vescica ed i tumori endocranici. Allora si debbono distinguere le forme sicuramente maligne dalle altre.

5) *Notizie da raccogliere.* Il registro rischia di fallire se vi si fa figurare un numero troppo grande di dati. Le notizie più frequenti sono le indicazioni personali sui malati — età, sesso, razza, stato civile, professione, luogo di nascita, luogo di residenza, ecc. — e i dati sul cancro: data di comparsa dei primi sintomi, stadio clinico al momento della diagnosi iniziale, diagnosi isto-patologica, tipo di trattamento praticato, constatazioni fatte al momento degli esami di controllo, risultati finali della terapia. Secondo i bisogni speciali ai quali risponde il registro, vi si possono aggiungere altre indicazioni, quali ad esempio l'esistenza di un cancro in gemelli o in parenti prossimi.

6) *Persone responsabili del registro dei casi di cancro.* La persona responsabile della sorveglianza e del funzionamento di un registro sul cancro deve conoscere allo stesso tempo gli aspetti medici e gli aspetti statistici del cancro ed essere capace di assicurarsi la collaborazione permanente degli Istituti informatori.

7) *Utilizzazione dei dati.* È necessario procedere all'analisi dei dati accumulati nel registro del cancro per determinare l'efficacia di questi registri e per orientare i lavori di registrazione.

La pubblicazione di studi che utilizzano i dati che figurano nel registro susciterà l'interesse delle persone che forniscono le notizie.

L'esperienza mostra che la miglior maniera di conservare l'interesse e la buona volontà degli Istituti informatori consiste nel dar la prova dell'utilità delle notizie fornite da essi.

8) *Importanza del registro del cancro nelle ricerche generali sul cancro.* Un registro del cancro non deve essere soltanto uno strumento statistico indipendente dalle altre ricerche sul cancro. I servizi di registrazione del cancro, per essere efficaci, debbono lavorare in stretta collaborazione con i servizi di ricerca sui vari aspetti sul cancro (biologia, clinica, laboratorio, anatomia patologica) e stimolare gli studi pratici sull'epidemiologia del cancro o parteciparvi.

23. – Nel campo dei tumori, il *metodo epidemiologico*, che si basa essenzialmente sulla statistica, serve a studiare la comparsa dei casi di cancro in quanto essi costituiscono non casi clinici individuali, ma gruppi di casi che si producono in una popolazione data. Gli elementi che si prendono ordinariamente in considerazione nelle ricerche epidemiologiche sul cancro sono i seguenti:

a) esistenza di tendenze, quale ad esempio, l'aumento sensibile della mortalità per cancro polmonare nel corso di questi ultimi anni;

b) gruppi razziali ed etnici;

c) differenze per sesso, ad es. nel cancro della mammella e nel cancro del polmone;

d) differenze per età, quale ad esempio la distribuzione caratteristica per età per le diverse forme di cancro;

e) attività genito-ormonale, quale ad esempio nel cancro della mammella e dell'utero;

f) luogo di residenza, quale ad esempio la differenza di frequenza dei casi nuovi tra due regioni di un Paese o tra due Paesi;

g) suolo ed acqua;

h) fattori professionali;

i) regime alimentare;

l) inquinamenti atmosferici;

m) radiazioni ionizzanti;

n) abitudini personali, quali, ad es., il consumo di alcool e di tabacco;

o) situazione economico-sociale e regime di vita.

24. – Le *fonti* di dati per gli studi epidemiologici sono le seguenti:

1) statistiche di mortalità;

2) statistiche di morbosità, cioè le diverse specie di statistiche di frequenza dei nuovi casi;

3) studi pratici destinati a raccogliere notizie che le fonti correnti di dati sulla mortalità e sulla morbosità non forniscono normalmente.

25. – Gli studi pratici possono riguardare forme particolari di cancro e comprendere la ricerca dei fattori responsabili possibili (ad es. le recenti ricerche sull'eziologia del cancro polmonare) o anche sulla distribuzione delle varie forme di cancro nelle zone che presentano caratteri speciali peristatici o altri, che possano essere in correlazione con la frequenza in queste zone dei nuovi casi di alcuni tipi di cancro.

La tecnica adoperata negli studi pratici può essere prospettiva o retrospettiva.

Negli studi prospettivi si sceglie un dato gruppo di popolazione, che si segue progredendo nel tempo al fine di determinare la frequenza dei nuovi casi di una particolare forma di cancro in questo gruppo in confronto con la popolazione generale o con un gruppo controllo. Nel

metodo retrospettivo si studia, risalendo nel tempo, un gruppo di persone nelle quali è stata diagnosticata la forma di cancro che è oggetto di studio, al fine di determinare se queste persone presentino una caratteristica che le distingua da quelle che non sono affette dalla malattia considerata.

Nelle due forme di studio occorre scegliere con molta cura un gruppo controllo adatto, al fine di eliminare le possibili fonti di errore sistematico. Ad esempio, negli studi riguardanti una forma particolare di cancro tra i malati di un Ospedale, il gruppo controllo potrebbe essere un campione scelto a caso nella popolazione non ospedalizzata o un gruppo di malati dello stesso Ospedale affetti da altre forme di cancro o ancora un gruppo di malati qualunque dell'Ospedale.

Ho passato in breve rassegna solo alcuni punti riguardanti l'uso dell'indagine statistica nello studio dei tumori maligni e sono sicuro di essere stato incompleto e lacunoso. Ma questi cenni mostrano largamente l'importanza che riveste l'analisi ed il metodo statistico nello studio dei tumori.

RIASSUNTO

L'A. passa in rassegna le più importanti rilevazioni statistiche nel campo dei tumori mettendo in evidenza l'importanza dei dati statistici nello studio dell'etiologia e dell'epidemiologia. Dopo aver esaminato le statistiche della mortalità, che non consentono di misurare in maniera sicura la frequenza globale dei tumori per il differente tasso di sopravvivenza delle varie neoplasie e per gli errori diagnostici, l'A. passa a considerare le rilevazioni dei malati, dai censimenti alle inchieste speciali, dalla denuncia obbligatoria alla rilevazione degli ospedalizzati, e si sofferma su quello che considera il metodo migliore, l'istituzione del registro dei tumori.

RÉSUMÉ

L'Auteur examine les enquêtes statistiques les plus importantes dans le domaine des tumeurs en soulignant l'importance des données statistiques pour l'étude de l'étiologie et de l'épidémiologie. Après avoir examiné les statistiques des décès, qui ne permettent pas de mesurer d'une façon certaine la fréquence totale des tumeurs à cause du different taux de survie des diverses néoplasies et des erreurs de diagnostic, il expose les possibilités de relevés des malades: recensements, enquêtes spéciales, déclaration obligatoire, dénombrement des hospitalisés. Il indique enfin la méthode qu'il estime la meilleure, c'est-à-dire l'établissement d'un régistre des tumeurs.

SUMMARY

The Author lists the most important statistical surveys on neoplasms, emphasizing the importance of statistical data for the study of etiology and epidemiology. After having examined mortality statistics, which do not allow the correct evaluation of the total frequency of neoplasms, owing to the different survival rates of the various types and faulty diagnosis, the Author examines the various ways of surveying such — from Census data to special enquiries — but considers the best method to be the establishing of a cancer register.

Prof. DIEGO DE CASTRO
Direttore dell'Istituto di Statistica dell'Università di Torino

LE VARIAZIONI NEL TEMPO DELLA MORTALITÀ PER TUMORI SECONDO LA LORO LOCALIZZAZIONE

1. La presente relazione pone soltanto le basi per la ricerca di ulteriori prove in sostegno di una tesi non conforme alla sensazione che comunemente si ha circa l'attuale diffondersi del cancro. Tutti sanno che il suo aumento deriva anche dall'accrescersi dell'età media di morte e nessuno ignora che una parte dell'aumento stesso è pure dovuta al miglioramento delle diagnosi. Tuttavia, l'impressione generale è quella che una grande parte del diffondersi della terribile malattia sia da ascriversi ad ignote cause cancerogene dalle quali noi siamo colpiti più di quanto lo fossero le generazioni passate. Queste cause sarebbero date dalle sigarette, dallo « smog », dalla pavimentazione in catrame, da sostanze che ingeriamo con gli alimenti, ecc. Si pensa cioè che l'umanità odierna sia più soggetta al cancro di quanto lo fosse quella che ci ha preceduto. Ai due fattori prima citati — invecchiamento della popolazione e miglioramento delle diagnosi – si dà, invece, di solito un peso poco rilevante, mentre, a nostro parere, ad essi spetta la parte maggiore nell'aumento della malattia.

Il problema va, quindi, scisso in due parti: *a*) un aspetto è quello del continuo accrescersi della mortalità per cancro, quale risulta dalle statistiche, sia in cifra assoluta che, talvolta, in cifra relativa alla popolazione; su di esso nulla vi è da rilevare, dovendosi semplicemente prendere atto di quanto risulta sulle pubblicazioni ufficiali; *b*) l'altro aspetto concerne la eventuale maggiore predisposizione della popolazione odierna al cancro o la moltiplicazione delle cause che lo provocano ai giorni nostri, rispetto ad un lontano, recente o recentissimo passato. Su tale aumento delle cause, del quale tutti, coscientemente o incoscientemente, siamo convinti — tanto è vero che andiamo a ricercare affannosamente le cause stesse — pare, invece, che vi sia qualcosa da dire. Ed è su questo secondo punto che si soffermerà, in particolare, la presente relazione. Si soffermerà, cioè, sul problema della corrispondenza o meno tra l'aumento statisticamente regi-

strato dei tumori e quello reale, considerando gli effetti prodotti dall'invecchiamento della popolazione e dal miglioramento delle diagnosi.

2. Prima di riportare i dati che sembrano appoggiare la tesi qui sostenuta, conviene accennare alla tesi stessa. Essa consta nell'affermazione che l'umanità attuale è soggetta alla morte per cancro quasi nella stessa proporzione in cui lo era quella passata e che, se nuove cause cancerogene possono essersi aggiunte, altre, invece, sono state probabilmente eliminate sì che, forse, il loro influsso si compensa. Comunque, non negando affatto l'esistenza e l'aumento di certe cause cancerogene, si sostiene che è ad esse spettante solo in piccola parte l'aumento massiccio della mortalità generale per cancro (1).

Bisogna perciò, prima di tutto, vedere come si debbano interpretare i dati statistici, esaminando quale valore e quale portata essi abbiano, quanto possano e sappiano rispecchiare la realtà.

La presente relazione sostiene i punti che seguono:

a) una parte nota dell'aumento della mortalità per cancro — circa il 40 % dalla prima metà del secolo, secondo il Chiassino (2) — è dovuta all'invecchiamento della popolazione. Si può eliminare l'effetto della mutata composizione per età della popolazione stessa con il metodo dei quozienti standardizzati e ciò sarà fatto nel corso delle ulteriori elaborazioni delle quali si parlerà alla fine della relazione. La causa di una parte dell'incremento è, dunque, evidentissima.

In passato, infatti, molte persone morivano già nelle prime età, uccise dalla diarrea infantile, dalla difterite, dalla poliomielite, ecc.; altre incappavano successivamente nella tubercolosi, nel tifo, nella sifilide, nelle polmoniti, nelle setticemie di tutti i tipi, ecc. Oggi, quasi tutti riusciamo a superare tali malattie e giungiamo fino a quelle che ci colpiscono vicino alla vecchiaia e che la scienza non è riuscita a debellare: il cancro e le malattie cardiovascolari. Pochi riescono ad evitarle. Ma, se il cancro non fosse una così orrenda malattia, dovremmo rallegrarci e non dolerci che tante persone muoiano di questo male, perchè ciò significa che sono diventate vecchie; infatti, il morire, in maggior numero, per tumori costituisce un progresso e non un regresso negli sviluppi umani, in quanto vuol dire che

---

(1) Secondo il Di Macco (*Patodisposizione e cancerogenesi* in Neoplasie, vol. 14, n. 1, 1963, p. 24) le cause cancerogenetiche possono essere divise in fattori fisici (cause meccaniche e cause radianti), chimici, biologici e ambientali. L. Ajello (*Le lesioni e gli stati precancerosi dal punto di vista anatomo-patologico e della profilassi sociale* — Estratto da « Lezioni sui tumori maligni e sulla loro diagnosi precoce », Pagano, Genova, 1960) elenca, esamina e classifica una lunga serie di cause dei tumori.

Ben lungi dall'escludere che nuove cause agiscano e che vecchie cause di cancerogenesi si siano estese e rinforzate, in questo lavoro si sostiene soltanto, come già si diceva, che il grande aumento del cancro non è dovuto ad esse, anche se all'aumento stesso possono in piccola parte contribuire.

(2) G. Chiassino: *Sulla mortalità da tumore maligno in Italia*, in Studi e monografie della S.I.E.D.S., n. 10, Roma, 1962.

non si è morti da bambini, da giovani o appena adulti di difterite, di tubercolosi, di tifo o di polmonite, perchè la scienza è riuscita a salvarci fino a farci cadere in una tarda morte che, per ora, è inevitabile.

Se, domani, saranno vinti il cancro e le malattie cardiovascolari, l'umanità proseguirà oltre, fino al limite fisiologico della vita. Se ragioneranno come noi ragioniamo ora, i nostri lontani posteri dovranno essere impressionati e lamentarsi per il fatto che tanta gente morirà di vera e propria « senilità » (non di quella che, oggi, così si definisce), raggiungendo, in massa, età alle quali, ai nostri giorni, pochi fortunati riescono ad arrivare;

b) l'altra parte dell'aumento della mortalità per cancro, che non è dovuta all'invecchiamento della popolazione, spetta, in grande misura, al miglioramento delle diagnosi. Si tratta, quindi, di un aumento apparente della mortalità, dovuto ad un trasferimento di cause di morte da altre voci a quella dei tumori maligni.

Mentre, per la prima parte — per l'invecchiamento cioè della popolazione — è facile dare la prova con il semplicissimo calcolo statistico al quale si è accennato, per questa seconda, le prove sono molto meno semplici. Ma esistono numerosi sintomi che fanno intravvedere l'effetto dei grandi progressi della diagnostica medica nell'apparente aumento dei tumori, sintomi di cui passeremo a trattare — come si diceva — prima di esaminare i quozienti corretti secondo la composizione per età della popolazione.

Lo scopo di questa relazione è quello di cercar di dimostrare non *il fatto* che le statistiche dei tumori maligni hanno scarsissimo valore per confronti nel tempo, nello spazio e tra cause di morte per le varie localizzazioni del cancro, ma la *ragione* per cui hanno così poco valore.

« In definitiva sembra si possa dire che le statistiche delle cause di morte, come sono fatte attualmente, non costituiscono uno strumento di analisi sufficientemente fine per scoprire le variazioni della mortalità per cancro » ... « il valore delle statistiche delle cause di morte per cancro, per una analisi della mortalità durante un lungo periodo di tempo, sembra molto dubbio ». Tali affermazioni ufficiali fatte dall'O. N. U. (1) basterebbero, di per se stesse, ad eliminare ogni discussione sulla inutilità delle

(1) *Etat et évolution récente de la mortalité dans le monde*, in Bulletin démographique des Nations Unies n. 6, 1962, New York, 1963, pag. 94. Lo scarso valore delle statistiche della mortalità per cancro è cosa ben nota da decenni e condivisa da molti dei partecipanti al Simposio. Si veda, in merito, M. Barberi, *Problemi metodologici nello studio dei tumori maligni nelle popolazioni umane*, in Annali della Sanità Pubblica, vol. XXIV, nn. 2-3, maggio-giugno 1961, pag. 246. G. Di Macco: *Patodisposizione e carcinogenesi*, cit., pag. 29; a pag. 32 cita W. Gemuend: *Wesen und Entstehung der Krebs-Disposition*, Verlag Gmelin, München, 1930, che già allora lamentava la fallacia delle statistiche sul cancro; a pag. 50 parla dell'aumento del cancro dovuto ai progressi della scienza e della medicina ed all'invecchiamento della popolazione.

L. Ajello (*Le lesioni*, cit., pag. 7 e segg.) divide i tumori in: neoplasie disontogenetiche, ormonali, dismetaboliche, infiammatorie, displasiogene e lamenta che, nella classificazione internazionale, non si tenga conto di questi differenti tipi di tumori. Si veda anche Idem: *Discussiosne alle relazioni « Sui tumori del bambino »*, in Minerva Pediatrica, Anno V, n. 11, giugno 1953.

odierne statistiche di morte per cancro; ma, nella relazione ora citata, non si è cercato di dimostrare, numericamente, il perchè della incomparabilità.

Resta un'ultima osservazione da fare, che dovremmo mettere alla fine del lavoro e che, invece, premettiamo. Essa è affiorata per merito del Berkson, è stata ripesa da me durante la riunione dell'Istituto Internazionale di Statistica a Parigi nel 1961 ed è contenuta in un mio studio ancora in corso di stampa negli atti di quel Congresso (1).

Da vari dati contenuti in lavori del Dean (2) e del Berkson (3) e dalle cifre ufficiali del Sud Africa e del Regno Unito risulta che la mortalità per quelle malattie che, con larga approssimazione, si possono definire costituzionali, è molto differente tra la popolazione bianca indigena e gli immigrati dal Regno Unito. Il tasso di mortalità di questi ultimi è molto simile a quello che esiste, per le citate malattie, nei paesi di origine degli immigrati. L'esistenza di tassi differenti di mortalità per singole malattie tra immigrati e popolazione locale, mi fu, allora, confermata per Israele dal prof. Bachi dell'Università di Gerusalemme.

Per quanto riguarda il cancro al polmone, la frequenza dei tumori di questo tipo è risultata, in Israele, massima per gli individui provenienti dall'Europa, minore per i provenienti dall'Asia, ancora minore per quelli provenienti dall'Africa, pur vivendo gli immigrati nelle stesse condizioni ambientali. Per i provenienti dall'Europa, nei gruppi di età superiori ai 60 anni, il cancro al polmone era 3,5 volte più frequente che nei soggetti provenienti da altri paesi. Negli ebrei immigrati in Israele dallo Yemen il cancro polmonare era invece raro; altissimo era nelle donne provenienti dall'Europa (4).

Sembra dunque che, in ciascun paese, la popolazione passi, generazione per generazione, attraverso una selezione condotta dalle varie malattie, le quali hanno differentemente operato nel tempo e nelle diverse zone del mondo e che essa mantenga, quindi, una « costellazione » di cause di morte costituzionali propria del paese di nascita. Tale « costellazione » permane, ovunque gli emigrati si spostino (5).

---

(1) D. DE CASTRO: *Smoking and lung cancer.* 33rd Session International Statistical Institute, Paris, 1961.

(2) G. DEAN: *Lung cancer among white South Africans*, in British Medical Journal, 2, 1959, pp. 52-57.

IDEM: *The comparative mortality between the South-African born white population and white immigrants. Lung cancer, multiple sclerosis and other diseases*, in Bulletin de l'Institut International de Statistique, Tome XXXIX, 3e Livraison, Paris, 1962, pp. 451-455.

(3) J. BERKSON: *Difficulty of interpretation of the « association » of death rates and phisical factors*, Bulletin de l'Institut International de Statistique, Tome XXXIX, 3e Livraison, Paris, 1962, pp. 425-436.

IDEM: *Smoking and cancer of the lung.* Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 35, 1960, pp. 67-85.

(4) Si tratta di una indagine fatta dal RAKOWER nell'Ospedale universitario di Hassah e citata da G. DI MACCO - *Patodisposizione e cancerogenesi*, in Neoplasie, vol. 14, n. 1, 1963, pag. 30.

(5) Uno studio è in corso, nel mio Istituto, per vedere se questo fenomeno si verifichi anche per gli immigrati meridionali in Torino.

Per quanto concerne quelli inglesi del Sud Africa, la situazione fu, allora, da me schematizzata nello specchietto riportato qui di seguito.

Prosp. 1 – MORTALITÀ PER CAUSE NEL SUD AFRICA E NEL REGNO UNITO TRA I MASCHI BIANCHI IN ETÀ DA 45 A 64 ANNI

CAUSE DI MORTE	SUD AFRICANI		POPOLAZIONI	
	Nativi	Immigrati	Sud Africa	Regno Unito
Cancro del polmone . . .	minore	maggiore	minore	maggiore
Cancro del colon e del retto	minore	maggiore	minore	maggiore
Malattie coronariche . . .	maggiore	minore	maggiore	minore
Tutte le cause	maggiore	minore	maggiore	minore

È facile constatare il parallelismo tra le due serie: gli inglesi portano con sè la mortalità della loro patria, i Sud Africani hanno la propria.

Il differente livello, dunque, della mortalità per cancro in diversi paesi, quando non si tratterà più di differenze di diagnosi o di composizione per età della popolazione, dovrebbe essere, in futuro, determinato dalla differente selezione, attuata dalle diverse malattie, attraverso le quali sono passate le singole generazioni. Ciò potrà valere per interi Stati o parti di uno stesso Stato, nelle quali le condizioni di tenore di vita e di igiene sociale siano state diverse (1).

3. Si tratta, ora, di cercare le prove per vedere se è possibile sostenere che l'aumento della mortalità per cancro, che non sia dovuto all'invecchiamento della popolazione, sia dovuto, in assai larga misura, alla maggiore precisione delle diagnosi ed al conseguente trasferimento delle cause di morte da alcune altre voci a quella dei tumori maligni.

La prima obbiezione che potrà essere fatta a questa affermazione è quella che esistono statistiche, presso gli Istituti di anatomia patologica, dalle quali risulta un aumento nel tempo del numero dei tumori. Le autopsie sono fatte su cadaveri che si potrebbero definire « scelti a caso », cadaveri cioè di persone decedute negli ospedali e altrove per le più varie cause di morte, persone per le quali si desidera avere un preciso referto sulle cause di morte stesse. Se il cancro risulta aumentato nel campione casuale costituito da quei morti, dovrebbe essere aumentato anche nell'universo; questa è la tesi che normalmente viene sostenuta. Una statistica di tal genere è stata elaborata, ad esempio, dall'Istituto di Anatomia Pato-

(1) Un concetto differente, ma che ha una certa analogia con quanto qui sostenuto, è stato espresso da G. L'ELTORE. Egli suppone l'esistenza di un ciclo temporale evolutivo della malattia cancerosa; raggiunto un massimo, l'incidenza del cancro si stabilizzerebbe e le successive modificazioni sarebbero determinate soltanto dal miglioramento delle diagnosi e dall'aumento dell'età della popolazione.

logica dell'Università di Torino; essa copre più di una settantina d'anni ed è stata pubblicata sulla rivista « Il Cancro »; però non è stata tentata la rettifica delle diagnosi. Infatti, la domanda che spontaneamente si affaccia è quella se, nei lontani tempi, la ricerca fosse così precisa come adesso, se vi fossero, allora, mezzi per decidere sulla malignità di un tumore, analoghi a quelli che oggi esistono. Almeno per un settore, quello del cancro del polmone, la risposta è stata data dal Willis (1), un patologo inglese, il quale ha riveduto accuratamente, uno per uno, i referti necroscopici esistenti nelle *Transactions of the Pathological Society of London*, per gli anni 1881-1900. Egli trovò, nell'anno 1888, sette casi di carcinoma bronchiale; di essi, uno solo era stato diagnosticato per tale, in quell'epoca. Per tutto il periodo determinò 34 casi, che erano certamente, o quasi certamente, di carcinoma bronchiale, non diagnosticati per tali. Dopo aver studiato le stesse fonti per gli anni 1931-60, egli concluse: « noi riteniamo che il modesto incremento del cancro del polmone nelle autopsie ... indichi il reale tasso di incremento nell'incidenza di questa malattia; noi dobbiamo quindi, con tutta chiarezza, inferire che, nella decuplicazione del tasso di mortalità rilevato, il 95 % dell'incremento è dovuto a migliori diagnosi ».

Se questa constatazione si potesse applicare a tutte le specie di cancro ed a tutti i Paesi, il problema dell'aumento dei tumori, come frutto del miglioramento delle diagnosi, otterrebbe già la sua definitiva risposta; perchè il rimanente 5 % sarebbe più che spiegato con l'invecchiamento della popolazione.

4. Vediamo ora quali possano essere le prove, sia pure indirette, che l'aumento in questione è frutto, almeno per la maggior parte, del miglioramento delle diagnosi.

a) Come è noto, esistono alcune specie di cancri che dimostrano una mortalità decrescente o praticamente ferma, anche prendendo i quozienti in valore grezzo, cioè senza standardizzarli per tener conto dell'invecchiamento della popolazione (2). Per quanto concerne l'Italia, posse-

(1) R. A. WILLIS: *The incidence and histological types of pulmonary carcinoma with comments on some fallacies and uncertainties*, in Medical Journal of Australia, 1, 1961, pp. 433-440.

(2) Per il presente lavoro sono stati calcolati i quozienti di mortalità negli anni per i quali si disponeva di cifre attendibili. È noto che la classificazione delle cause di morte è stata più volte cambiata, anche in anni recenti, e che, pur senza mutare la classificazione, è stata modificata la raccolta delle voci, le quali diventano sempre più analitiche. Per le diverse cause di morte i dati non cominciano, perciò, tutti nello stesso anno. Non di raro le possibilità di procedere a raggruppamenti secondo le vecchie voci sono piuttosto scarse e dubbie. I quozienti sono stati calcolati prendendo la popolazione presente a metà intervallo. Per il calcolo della popolazione presente, fino al 1951, sono stati usati i dati riportati dall'*Annuario di Statistiche Demografiche 1951*, che conteneva i dati retrospettivi. Successivamente, riportando i detti Annuari solo la popolazione residente, si è calcolata la popolazione presente a metà anno, facendo la semisomma della popolazione presente alla fine dell'anno precedente e di quella dell'anno considerato e rilevando i dati dall'*Annuario statistico italiano*. Per i quozienti specifici di mortalità per classi di età, si è usata la popolazione residente, pur disponendo di quella presente nel 1936 e nel 1951. Infatti, per il 1960, si possono trovare soltanto i dati della popolazione residente, divisa per classi di età, espressi in percentuale.

diamo i quozienti per una lunga serie di anni; essa, talvolta, comincia con il 1933, talvolta con il 1942 o con il 1951 o con altre date che le statistiche esistenti ci permettono di prendere come inizio. In questo gruppo non abbiamo incluso, nel prospetto 2, i dati per il cancro dello stomaco del quale parleremo a parte.

b) Per altre specie di tumori, la mortalità si presenta con un non forte aumento e, qualora si usino i quozienti standardizzati, eliminando l'effetto della modificazione per età della popolazione, le serie, a loro volta, si dimostrano quasi statiche.

c) Esistono, infine, dei tumori per i quali l'incremento è fortissimo.

Possiamo esaminare la situazione nel prospetto 2. La domanda che si può porre a questo punto è: perchè vi sono dei tumori la cui mortalità decresce o rimane costante, altri per i quali la mortalità aumenta poco, altri ancora che dimostrano un forte incremento della loro incidenza?

Le cause di morte riportate nel prospetto 2 sono state scelte in relazione al fatto che si trattasse, da un lato, di tumori maligni visibili e noti, come tali, da secoli o, per contro, di tumori di difficile diagnosi (1). È facile vedere come i tumori del primo tipo siano quelli che dimostrano una costanza o un lieve aumento, mentre quelli interni e di diagnosi difficile — tumori un tempo ignoti o facilmente classificabili per altre malattie — hanno i maggiori incrementi.

Differente dagli altri è il caso del tumore della mammella, noto anche esso da secoli o, forse, da millenni, che presenta un notevole e continuo accrescimento di mortalità. È stato osservato, da qualche medico che, forse, oggi, si fa risalire la mortalità dovuta ad eventuali tumori metastatici ad un originario cancro della mammella, dal quale proviene la metastasi; in passato, probabilmente, era citato come causa di morte il tumore metastatico. Altri ritengono che si tratti di un vero e proprio aumento dovuto a squilibri ormonici originati dal minor uso dell'allattamento materno (2).

Conviene ancora rilevare che, nelle voci riportate, si riscontra frequentemente una stasi o un decremento della mortalità per i tumori male definiti (« altri tumori », « altre parti », « altri non specificati »), rispetto a quelli aventi una sede precisamente indicata nel gruppo al quale appartengono.

---

(1) Tale classificazione evidentemente è molto arbitraria e non ha nulla di scientifico. Bisognerebbe usare, ad esempio, quella proposta dall'AJELLO (*Le lesioni*, cit., pag. 7) e, nell'ambito di essa, esaminare le voci una per una, a seconda che si tratti di tumori facilmente diagnosticabili o meno. Si potrebbe, forse, constatare che i tumori di origine disontogenetica sono meno variabili degli altri.

(2) L'AJELLO (*Le lesioni*, cit., pag. 9) è dell'opinione che l'uso di prodotti ormonici provochi cancri negli organi della sfera sessuale femminile. Il cancro della mammella si verificherebbe, con maggior frequenza, nelle classi sociali elevate, nelle nubili, nelle sterili e nelle poco fertili; sarebbe stato dimostrato che l'allattamento al seno costituisce una specie di immunità nei confronti del cancro e tale protezione sarebbe tanto più spiccata quanto più lungo è stato il periodo di allattamento (indagine di RIGONI-STERN).

Prosp. 2 – MORTALITÀ PER ALCUNI TUMORI IN ITALIA

(Quozienti grezzi per 100.000 abitanti presenti)

TUMORI (N. di classificazione) (a)	ANNI				
	1933	1936	1942	1951	1960
Tumori con mortalità decrescente o costante					
140.	—	—	0,40	0,38	0,41
141.	—	—	0,89	0,73	0,86
144.	—	—	—	0,69	0,67
173.	—	—	—	0,05	0,05
190-191	2,05	2,39	1,90	2,12	1,81
Tumori con mortalità in non forte accrescimento					
140-148	3,14	3,44	3,18	3,03	3,77
171-174	6,98	7,55	6,91	8,12	9,12
178-179	—	—	0,41	0,49	0,58
194.	—	—	0,54	0,53	0,77
Tumori con mortalità in forte accrescimento					
157.	1,02	1,24	1,15	2,05	3,58
162.	—	—	—	0,54	4,69
163.	—	—	—	5,88	10,14
160-163.	2,50	2,91	4,20	8,49	17,90
170.	—	5,52	6,14	7,67	9,95
177.	—	—	1,36	2,76	4,82
193.	—	—	0,61	0,56	1,64
195.	—	—	—	0,02	0,09

(a) Classificazione internazionale dei tumori: 140 - T. m. delle labbra; 141 - T. m. della lingua; 142 - T. m delle ghiandole salivari; 143 - T. m. del pavimento della bocca; 144 - T. m. di altre e non specificate parti della cavità boccale; 145 - T. m. dell'orofaringe; 146 - T. m. del nasofaringe; 147 - T. m. dell'ipofaringe; 148 - T. m. del faringe s. a. i.; 150 - T. m. dell'esofago; 151 - T. m. dello stomaco; 152 - T. m. dell'intestino tenue, compreso il duodeno; 153 - T. m. dell'intestino grosso, non compreso il retto; 154 - T. m. del retto; 155 - T. m. primitivo delle vie biliari e del fegato; 156 - T. m. del fegato secondario o non specificato; 157 - T. m. del pancreas; 158 - T. m. del peritoneo; 159 - T. m. di organi non specificati dell'apparato digerente; 160 - T. m. del naso, dell'orecchio medio e dei seni accessori; 161 - T. m. del laringe; 162 - T. m. primitivo dei bronchi e della trachea, t. m. del polmone specificato come primitivo; 163 - T. m. del polmone non specificato come primitivo o secondario; 164 - T. m. del mediastino; 170 - T. m. della mammella; 171 - T. m. del collo dell'utero; 172 - T. m. del corpo dell'utero; 173 - T. m. di altre parti dell'utero (compreso il corionepitelioma); 174 - T. m. dell'utero s. a. i.; 175 - T. m. dell'ovaio, della tromba e del legamento largo; 176 - T. m. degli altri e non specificati organi genitali della donna; 177 - T. m. della prostata; 178 - T. m. del testicolo; 179 - T. m. degli altri e non specificati organi genitali dell'uomo; 180 - T m. del rene; 181 - T. m. della vescica e degli altri organi urinari; 190 - Melanoma maligno della pelle; 191 - Altri tumori maligni della pelle; 192 - T. m. dell'occhio; 193 - T. m. del cervello e delle altre parti del sistema nervoso; 194 - T. m. della ghiandola tiroide; 195 - T. m. delle altre ghiandole endocrine; 196- T. m. delle ossa (compreso il mascellare); 197 - T. m. dei tessuti connettivo e muscolare; 198 - T. m. dei gangli infatici secondario o non specificato; 199 - Altre localizzazioni di tumori maligni e non specificate; 200 - Linfosarcoma e reticolo-sarcoma; 201 - Malattia di Hodgkin; 202 - Altre forme di linfomi (reticulosi); 203 - Mieloma multiplo (plasmocitoma); 204 - Leucemie ed aleucemie; 205 - Micosi fungoide; 210-228 - Tumori benigni in sede definita; 229 - T. b. in sede non definita; 230-238 - Tumori di natura non specificata in sede definita; 239 - Tumori di natura non specificata in sede non definita.

Se vogliamo considerare, per alcuni Paesi (per i quali l'indagine è facile e possibile), le morti per le localizzazioni di cancro considerate nel prospetto 2, otteniamo lo schema riportato nel prospetto 3. Per quanto esso sia sommario, è chiaramente visibile il fatto che i cancri di difficile diagnosi crescono in tutti i paesi, sviluppati e poco sviluppati.

I cancri di diagnosi facile sembrano decrescere nei paesi che hanno statistiche buone e crescere nei paesi nei quali le statistiche non sono ancora molto attendibili.

Prosp. 3 – DIMINUZIONE (—) O AUMENTO (+) DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER ALCUNI TUMORI NEGLI ULTIMI ANNI IN ALCUNI PAESI

PAESI	ANNI CONSIDERATI	TUMORI (N. di classificazione) (a)																
		Con mortalità decrescente o costante					Con mortalità in non forte accrescimento				Con mortalità in forte accrescimento							
		140	141	144	173	190 191	140 148	171 174	178 179	194	157	162	163	160 163	170	177	193	195
U. S. A.. . .	(1941-59)	—	—	0	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
Canadà . . .	(1950-60)	?	?	?	?	?	—	+	?	?	?	+	+	+	+	+	?	?
Svezia . . .	(1952-59)	+	+	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inghil. e Galles	(1931-61)	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	0
Francia . . .	(1952-61)	?	?	?	?	?	?	—	?	?	?	+	+	?	+	+	?	?
Israele . . .	(1950-60)	?	?	?	—	+	+	—	?	?	?	+	+	+	+	+	?	?
Giappone . .	(1955-60)	—	+	0	+	+	+	—	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ungheria . .	(1955-61)	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spagna . . .	(1952-60)	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	+	—	?

(a) Vedi nota al prospetto 2.

5. Passiamo ora a considerare il fenomeno che potrebbe essere definito come lo « slittamento delle diagnosi ». Esso consta nel riversarsi entro la voce « tumori maligni » di altre cause di morte, man mano che la possibilità di un migliore e più preciso accertamento della vera ragione del decesso si fa strada, in seguito ai progressi della medicina, dell'organizzazione sanitaria e della cura che mettono i medici nella compilazione del certificato di morte.

Si tratta di prendere in esame, limitandosi, per ora, ai quozienti grezzi, quelle cause di morte che possono contenere, tra i propri dati, anche casi di tumori maligni.

Le cause di questo tipo sono, evidentemente, moltissime. Ecco quelle che più ci interessano:

a) tumori maligni in sede non definita;

b) tumori benigni in sede definita e non definita;

c) tumori di natura non specificata, nelle due sedi definita e non definita;

d) senilità;

e) cause mal definite o sconosciute.

Abbiamo tutti i quozienti grezzi dal 1933 al 1960. Per ragioni di sintesi, riportiamo i dati relativi all'inizio ed alla fine del periodo considerato nel prospetto 4.

PROSP. 4 – VARIAZIONE TRA IL 1933 E IL 1960 DELLA MORTALITÀ PER ALCUNE CAUSE DI MORTE IN ITALIA

(*Quozienti grezzi per 100.000 abitanti*)

CAUSE DI MORTE	QUOZIENTI GREZZI		INDICI 1960	
	1933	1960	1933 = 100	1951 = 100
Tumori maligni in sede definita	62,50	145,01	232,01	132,09
Tumori maligni in sede non definita	14,66	5,24	35,74	123,29
Totale tumori maligni	77,16	150,25	194,73	131,76
Tumori benigni in sede definita	1,72	1,18	68,60	79,73
Tumori benigni in sede non definita	0,58	0,02	3,45	33,33
Totale tumori benigni	2,30	1,20	52,17	77,92
Tumori di natura non specificata in sede definita	0,20	3,51	1.755,00	69,37
Tumori di natura non specificata in sede non definita	0,36	0,83	230,56	52,53
Totale tumori di natura non specificata	0,38	4,34	1.142,11	65,36
Senilità (inclusa psicosi senile)	90,33	43,42	48,07	58,33
Cause mal definite o sconosciute.	2,36	1,45	61,44	13,74

Se prendiamo come base la situazione esistente nel 1933, i tumori maligni sono cresciuti di quasi due volte e mezza, quando si consideri la sede definita; ma l'indice è soltanto di 194,73, se li consideriamo nel loro complesso, in quanto la voce « tumori maligni in sede non definita » si sta svuotando. Come si può credere ad una diagnosi di tumore maligno, se il medico non ha nemmeno indicato sulla scheda di morte in quale organo esso si trovi?

Sono fortemente diminuiti i tumori benigni in sede definita e sono ridotti ad esigua cifra quelli in sede non definita. Si dovrebbe pensare che quel tumore il quale, un tempo, era definito benigno, oggi possa essere definito maligno, date le maggiori possibilità di indagine. È facile anche pensare, in questa occasione, all'aumento fortissimo dei cancri della prostata, tanto facilmente confondibili, in passato, con la non maligna e molto comune ipertrofia.

I tumori di natura non specificata in sede definita e non definita, vanno rapidamente diminuendo dal 1951. Ci si può domandare quale fiducia si possa avere in una scheda nella quale si parla di un tumore che si ignora se sia maligno o meno (e questo è possibile), ma che, per di più, non si sa o non si dice dove sia collocato.

Dato lo svuotamento delle voci incerte, non sembra azzardato, perciò, affermare che, in sede di classificazione delle cause di morte per tumore, si riscontri, da parte dei medici, una sempre maggiore precisione, la quale fa sì che la ricerca della malignità dei tumori stessi diventi più perfetta e

che quelli benigni e quelli di natura non specificata si riversino nei maligni. Se prendiamo in blocco tutti i tumori, comunque siano stati classificati, troviamo un quoziente grezzo di 79,84 nel 1933 e di 155,79 nel 1960, che dà un indice di 195,13 molto più basso di quello di 232,01 (1933 = 100), che si ottiene per i soli tumori maligni in sede definita e circa pari a quello dei tumori maligni in genere (sede specificata e non specificata) che è di 194,73. Si vede, dunque, chiaramente, uno slittamento di casi dalle varie categorie nelle quali sono classificati i tumori ed un loro riversamento in quella dei tumori maligni in sede specificata.

Rimane il problema della morte per senilità (psicosi senile compresa). Nel 1933, per tale causa di morte, morivano circa 38 mila persone e ne morivano circa 50 mila nel periodo della guerra, quando le statistiche erano molto imperfette, sebbene, dal 1942 in poi, la senilità fosse e sia presa in considerazione solo per l'età di 65 anni ed oltre. I morti compresi in questa voce, sono, oggi, circa 20 mila. Il tasso di mortalità, da allora, è pressocché dimezzato. Ci si può domandare quale senso abbia questa causa di morte: che cosa significa morire per senilità, quando non ci si riferisca a quelle tardissime età, vicine al limite fisiologico della vita, per le quali vale la similitudine della lucerna che si spegne?

Sembra chiaro che questa voce poco di diverso contenga da quella delle « cause mal definite o sconosciute », la quale, a sua volta, nell'ultimo decennio, va rapidamente riducendosi.

Se senilità significa (voce 794): « astenia, atrofia, debolezza cardiaca, marasma, degenerazione, cuore senile », non sembra dubbio che, esclusa la debolezza cardiaca e il cuore senile, gli altri sintomi corrispondano a quelli che si manifestano quando esista un cancro, se ne conosca o meno la localizzazione. È lecito, quindi, pensare che molte morti per tumore di persone anziane che il medico visita in extremis o, talvolta, quando sono già trapassate, possano passare nella voce « senilità ».

Forse analoghi ragionamenti possono essere formulati per quanto concerne la voce « cause mal definite e sconosciute ».

Proviamo ora a vedere (prosp. 5) che cosa avvenga quando si confrontino, nel corso del tempo, le cause di morte che certamente sono costituite da tumori maligni (serie crescente) messe assieme a quelle che, in maggiore o minor misura, includono tumori (serie decrescente).

Mettendo insieme queste varie cause, risulta che esse — senza che si tenga conto della mutata composizione della popolazione — sono aumentate del 16 % dal 1933 e sono diminuite del tre e mezzo per cento se si prende come anno di raffronto il 1951.

Si può concludere, quindi, che quelle cause di morte che o includono sicuramente i tumori o possono includerne per una certa parte, dimostrano solo un lieve aumento rispetto a 30 anni fa e, negli ultimi anni, lievemente decrescono o, almeno, sono costanti.

Prosp. 5 – MORTALITÀ COMPLESSIVA PER TUMORI MALIGNI IN SEDE DEFINITA E NON DEFINITA, TUMORI BENIGNI, TUMORI DI NATURA NON SPECIFICATA, SENILITÀ, CAUSE MAL DEFINITE O SCONOSCIUTE IN ITALIA

(Quozienti per 100.000 abitanti)

ANNI	QUOZIENTI GREZZI	INDICI	
		1933 = 100	1951 = 100
1933	172,53	100,00	83,27
1940	208,31	120,74	100,54
1944	258,80	150,00	124,90
1951	207,20	120,09	100,00
1952	205,82	119,30	99,33
1953	197,38	114,40	95,26
1954	186,99	108,38	90,25
1955	189,04	109,57	91,24
1956	200,00	115,92	96,53
1957	195,65	113,40	94,43
1958	190,82	110,60	92,09
1959	192,89	111,80	93,09
1960	200,00	115,92	96,53

Se passiamo a considerare la voce senilità alla luce delle statistiche estere e se facciamo la stessa cosa per le altre voci incerte, che possono includere tumori, notiamo subito come, nei Paesi aventi una buona organizzazione medica e ospedaliera, la situazione si presenti ben diversa che negli Stati sottosviluppati o poco sviluppati. Un primo quadro risulta nel prospetto 6.

Le osservazioni che possono essere fatte sono le seguenti: 1) in pratica sono sparite le morti per tumori benigni ed in particolare quelle per tumori benigni in sede non definita; 2) salvo rare eccezioni, sono pochissimi i tumori maligni in sede non definita; 3) i tumori di natura non specificata in sede definita sono relativamente pochi, ma esistono e possono esistere; 4) gli stessi tumori, ma in sede non definita, stanno scomparendo; 5) la senilità sembra ridursi al minimo nei Paesi ove esistono buone diagnosi, con l'eccezione della Svezia (fanno anche eccezione la Francia e l'Irlanda); nei Paesi nei quali la mortalità per cancro è bassissima la senilità è altissima; eppure in tutti quegli Stati le popolazioni sono molto più « giovani » di quelle che, altrove, in zone molto progredite, hanno un'età media alla morte elevata, ma un tasso di senilità basso.

A buon senso, si comprende l'esistenza di una correlazione inversa tra morti per senilità e morti per tumori e si può presumere una correlazione diretta tra morti per tumori ed attrezzatura medico-ospedaliera; mentre deve esistere una correlazione inversa tra la senilità e l'accennata attrezzatura. Usando dell'indice di correlazione di Spearman (r_s), perchè era poco consigliabile quello di Bravais-Pearson (r), sono stati ottenuti

Prosp. 6 – MORTALITÀ PER TUMORI E PER ALCUNE CAUSE DI MORTE IMPRECISE ATTORNO AL 1960 IN ALCUNI PAESI

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PAESI	CAUSE DI MORTE (Numeri di classificazione) (a)											
	140-205	140-205 (escl. 199)	199	210-228	229	210-229	230-238	239	230-239	794	304	795
Stati Uniti d'America (1959) . . .	147,3	140,4	6,9	1,4	0,0	1,4	1,3	0,1	1,40	1,5	0,2	7,3
Svezia (1959) . . .	163,0	—	—	—	—	—	—	—	—	24,86		
Canadà	130,1	97,8	32,3	—	—	1,7	—	—	—	3,3		4,3
Inghilterra e Galles (1961)	216,4	212,0	0,4	—	—	1,7	—	—	1,10	16,5		15,4
Ungheria (1961) . .	172,7	171,0	1,7	1,30	0,05	1,35	3,24	0,02	3,26	36,3		1,7
Belgio (1959) . . .	216,0	162,6	53,4	—	—	3,60				8,1	—	5,4
Israele	91,2	63,4	27,8	—	—	1,0	—	—	4,60	5,3	—	18,5
Giappone	100,4	98,1	2,3	0,77	0,02	0,79	3,73	0,53	4,26	59,4	—	1,4
Italia	*150,3*	*145,0*	*5,3*	*1,18*	*0,02*	*1,20*	*3,51*	*0,83*	*4,34*	*43,4*		*1,5*
R. A. U. - Egitto .	29,1	—	—	—	—	—	—	—	—	262,1		—
Costarica	48,1	—	—	—	—	—	—	—	—	266,7		—
Venezuela	60,8	—	—	—	—	—	—	—	—	264,7		—
Ceylon	22,3	—	—	—	—	—	—	—	—	180,4		—
Irak	7,7	—	—	—	—	—	—	—	—	176,4		—
Giordania	10,4	—	—	—	—	—	—	—	—	160,9		—
Tailandia	8,4	—	—	—	—	—	—	—	—	469,7		—
Grecia	99,1	—	—	—	—	—	—	—	—	162,9		—
Polonia	88,9	—	—	—	—	—	—	—	—	152,9		—
Portogallo	95,3	—	—	—	—	—	—	—	—	162,0		—
Yugoslavia.	80,6	—	—	—	—	—	—	—	—	256,0		—

(a) Vedi nota al prospetto 2. Altri numeri della classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte: 794 - Senilità; 304 - Psicosi senile; 795 - Cause mal definite e sconosciute.

i seguenti risultati per 30 Stati, per i quali, attorno al 1960, si disponeva di dati sulle pubblicazioni ufficiali:

correlazione tra morti per tumori maligni e senilità: $r_s = 0{,}6074 \pm 0{,}1543$

correlazione tra morti per tumori maligni e numero degli abitanti per medico: $r_s = 0{,}7510 \pm 0{,}1543$

correlazione tra morti per senilità e numero degli abitanti per medico: $r_s \quad 0{,}5965 \pm 0{,}1543$

correlazione tra morti per tumori maligni e numero degli abitanti per letto d'ospedale: $r_s = 0{,}7722 \pm 0{,}1857$

correlazione tra morti per senilità e numero degli abitanti per letto di ospedale $r_s = 0{,}7148 \pm 0{,}1857$

Dunque, dove esistono pochi medici e pochi letti d'ospedale la mortalità per tumori maligni è bassa e quella per senilità è alta; man mano

che aumentano di numero i medici ed i letti, la gente cessa di morire per vecchiaia e muore per tumore maligno. Pare troppo ovvia la influenza delle diagnosi migliori perchè valga la pena di parlarne.

Ad abundantiam, nei riguardi della senilità, si possono aggiungere ancora alcuni dati. Si sa che i tumori maligni sono cresciuti fino a raggiungere un livello molto elevato in vari Paesi; in altri stanno ancora aumentando; le variazioni che ha avuto, invece, il tasso di morte per senilità, in alcuni Stati per i quali si dispone di dati riferentisi ad epoche abbastanza lontane, dimostrano tutte un costante decremento: 1) in Francia le morti per senilità e cause indeterminate erano il 37,7 % delle morti nel 1925 e sono il 14,2 % nel 1961 (1); 2) nell'Inghilterra e Galles, nel periodo 1848-72, nella classe di età 65-74 anni si notavano 935 maschi e 890 femmine per 100.000 morti per senilità o cause sconosciute, nel 1956-57 ve ne erano rispettivamente 12 e 9; per la classe 75 anni ed oltre, nei due citati periodi, le morti sono: 8.184 maschi e 8.374 femmine per 100.000 nel 1848-72, e rispettivamente 406 e 422 nel 1956-57; 3) negli Stati Uniti d'America, nel periodo 1900-1904, per le stesse classi di età si hanno 317 maschi e 344 femmine morti per 100.000 (classe 65-74) e 1.992 e 2.037 (classe 75 ed oltre); le cifre si riducono, nel 1955-57, a 46 e 22 per la prima classe ed a 113 e 63 per la seconda; 4) per alcuni Paesi abbiamo raccolto i quozienti dei morti per 100.000 abitanti per senilità nel 1927 e negli anni attorno al 1960. Ecco la diminuzione dei quozienti stessi:

Prosp. 7 – MORTALITÀ PER SENILITÀ IN ALCUNI PAESI

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PAESI	ANNI		PAESI	ANNI	
	1927	1960		1927	1960
Germania	129,0	76,8	Inghilterra.	57,9	16,5
Belgio	143,7	8,1	Ungheria	256,0	36,3
Cecoslovacchia . .	191,1	27,4	Bulgaria.	130,0	85,3
Danimarca	150,0	13,9	Grecia	173,3	162,9
Finlandia	74,0	21,0	Australia	59,0	8,7
Svezia	188,6	19,2	U. S. A..	11,0	1,5
Olanda	52,0	32,8	Nuova Zelanda . .	58,6	7,3
Svizzera.	49,0	14,8	Giappone	109,0	59,4

È facile notare che nei Paesi aventi una organizzazione medico-sanitaria poco progredita (Grecia, Bulgaria) la diminuzione dei quozienti è meno sensibile.

(1) Dati tratti da INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES: *Décès attribués aux cancers – Aperçu rétrospectif. Années* 1906-1961, Paris, 1963.

Del resto, poteva anche essere inutile perdersi nella dimostrazione che la voce « senilità » si va svuotando e turba l'andamento delle altre voci perchè, nel prima citato studio dell'O.N.U., ufficialmente si rileva che: « Alle età elevate le variazioni del contenuto della voce senilità attenuano molto il significato delle variazioni dei tassi di mortalità dovuti alle altre malattie » (1).

6. Non v'è dubbio che pure da altre cause di morte avvengano slittamenti verso il settore dei tumori; ma è molto difficile fare più che semplici supposizioni, per le quali non è possibile raggiungere una prova convincente.

Un caso tipico è dato dal cancro dello stomaco, il quale è importante sotto due aspetti: quello della « saturazione » delle diagnosi e quello dello slittamento di esse.

Come è noto, in moltissimi Paesi, la mortalità per il cancro dello stomaco è in regresso, almeno negli ultimi tempi. È noto, altresì, che la probabilità di sopravvivenza, dopo l'operazione, ha fatto ben scarsi progressi ed è molto bassa dopo i 5 anni dall'operazione stessa; si tratta, dunque, di una vera e propria diminuzione dell'incidenza delle diagnosi di morte per cancro dello stomaco o, per lo meno, di una loro stasi negli ultimi tempi.

Per quanto riguarda lo slittamento da altre voci, esso non è molto probabile. È presumibile che, nelle morti non precedute da interventi chirurgici o da esami radiologici, qualche ulcera passi per tumore o viceversa; infatti, anche i quozienti grezzi della mortalità per ulcera gastrica sono in lieve diminuzione dagli anni prebellici ed immediatamente postbellici e statici nell'ultimo periodo.

Per quanto riguarda la « saturazione » delle diagnosi, sembra che ci troviamo in un campo nel quale, da anni, la diagnosi è esatta: il male è conosciuto da tutti; ha sintomi noti e ben riscontrabili con i raggi; è, spesso, diagnosticato attraverso operazione. Perciò il cancro dello stomaco — per cui muoiono, in Italia, circa 17 mila persone all'anno — non aumenta, anzi, se teniamo conto della modificata composizione per età della popolazione, diminuisce. Dalla serie di dati, che comincia nel 1933, stralciamo alcuni anni (prosp. 8).

È facile notare, nei quozienti grezzi, un netto aumento fino attorno al 1950, al quale corrisponde anche un incremento del quoziente standardizzato nel 1951. Verso tale epoca, le diagnosi, in Italia, dovrebbero aver raggiunto la quasi-completezza; infatti, per il periodo successivo, i quozienti grezzi sono circa stazionari. Per quanto concerne i quozienti standardizzati, possiamo dire che, se la popolazione italiana avesse, oggi, la composizione per età che aveva nel 1936, la incidenza del cancro dello stomaco sarebbe minore di quella che si riscontrava in quell'anno lontano.

---

(1) *Etat et évolution récente de la mortalité, etc.*, cit., pag. 111.

Prosp. 8 – MORTALITÀ PER TUMORE MALIGNO DELLO STOMACO E DEL DUODENO IN ITALIA

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

ANNI	QUOZIENTI GREZZI SULLA POPOLAZIONE PRESENTE	QUOZIENTI GREZZI SULLA POPOLAZIONE RESIDENTE	QUOZIENTI STANDARDIZZATI CON LA POPOLAZIONE RESIDENTE DEL 1936
1933	25,56	—	—
1936	27,86	27,84	27,84
1942	29,07	—	—
1947	30,31	—	—
1951	33,16	32,55	29,39
1953	34,03	—	—
1956	34,03	—	—
1957	34,18	—	—
1958	33,67	—	—
1959	33,90	—	—
1960	34,98	33,76	27,19

Per quanto concerne i Paesi esteri si possono esaminare i seguenti dati concernenti tale tipo di cancro.

Prosp. 9 – MORTALITÀ PER TUMORE MALIGNO DELLO STOMACO E DEL DUODENO IN ALCUNI PAESI

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PAESI	ANNI	QUOZIENTI	ANNI	QUOZIENTI
Francia : M.	1952	*36,6*	1961	*33,0*
F.	1952	*28,6*	1961	*24,9*
U. S. A.	1951	*15,4*	1959	*11,9*
Ungheria	1955	*42,2*	1961	*45,5*
Spagna	1952	*23,4*	1960	*27,6*
Israele	1950	*13,4*	1960	*13,9*
Canadà	1950	*20,9*	1960	*16,1*
Giappone	1955	*41,8*	1960	*45,8*
Inghilterra e Galles	1951	*33,3*	1961	*29,9*

I pochi dati sembrano confermare che si tratti di questione di diagnosi, nel senso che nei Paesi in cui la rilevazione è ormai completa il cancro dello stomaco cala; in quelli nei quali la rilevazione è in via di perfezionamento, tale tipo di cancro cresce.

È lecito domandarsi, a questo punto, perchè le cause cancerogene che tanto si invocano ed incolpano non abbiano agito proprio in questo settore, nel quale dovrebbero portare i loro danni tutti gli artefatti prodotti alimentari dei quali l'umanità odierna si nutre. E siccome il fenomeno è,

come si diceva, comune a vari Paesi, sembra che esso costituisca un esempio che conferma l'ipotesi dell'influenza delle diagnosi (1).

7. Ho accennato a quello che potrebbe essere chiamato il processo di saturazione della voce « tumori maligni ». Se è vero il concetto — che continuiamo a mantenere come ipotesi di lavoro — secondo cui l'aumento dei tumori è, in gran parte, ascrivibile all'invecchiamento della popolazione ed al miglioramento delle diagnosi, dobbiamo aspettarci tre risultati: *a*) che il divario tra i Paesi i quali hanno una popolazione giovane ed una ancora non buona organizzazione sanitaria ed i Paesi che hanno una popolazione vecchia ed una organizzazione sanitaria buona vada diminuendo nel corso del tempo, in seguito al congiunto effetto dell'invecchiamento demografico e del miglioramento delle diagnosi; *b*) che, quando le diagnosi siano perfette, si giunga ad un momento nel quale l'aumento dei tumori debba derivare dal solo invecchiamento della popolazione e questo aumento possa, eventualmente, essere compensato dal fatto che si prolunga la vita a più persone che in passato; *c*) che quando si tratti di classi di età nelle quali l'invecchiamento non gioca, se l'organizzazione sanitaria permette diagnosi esatte, la mortalità per tumore debba essere già statica, trattandosi anche di tumori sui quali le cause cancerogene d'ordine esogeno nulla possono influire.

Per quanto concerne il punto *a*), valga l'esempio dell'Italia meridionale la quale si sta accostando a quella settentrionale nei riguardi della mortalità per tumore.

Riportiamo dal Chiassino (2) il prospetto che segue, molto significativo in proposito.

Prosp. 10 – INCREMENTO PERCENTUALE ANNUO TRA IL 1955 E IL 1959 DELLA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI NELLE REGIONI ITALIANE

REGIONI	INCREMENTO PERCENTUALE ANNUO	REGIONI	INCREMENTO PERCENTUALE ANNUO
Piemonte e Valle d'Aosta	*1,55*	Lazio	*1,56*
Lombardia	*1,49*	Abruzzi e Molise	*4,95*
Trentino-A. Adige	*0,69*	Campania	*2,89*
Veneto	*2,40*	Puglia	*3,39*
Friuli-Venezia Giulia	*1,12*	Basilicata	*4,14*
Liguria	*2,61*	Calabria	*4,97*
Emilia-Romagna	*1,81*	Sicilia	*3,24*
Toscana	*1,54*	Sardegna	*3,32*
Umbria	*0,52*		
Marche	*1,91*	ITALIA	*2,10*

(1) Per quanto riguarda la ancora attualmente scarsa sopravvivenza alle operazioni per cancro dello stomaco, vedere:

J. BERKSON, W. WALTERS, H. K. GRAY, J. T. PRIESTLEY: *Mortality and survival in cancer of the stomach: A statistical summary of the experience of the Mayo Clinic*, in Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 27, 1952, n. 7, pp. 137-151.

J. BERKSON, M. W. COMFORT, H. R. BUTT: *Occurrence of gastric cancer in persons with achlorhydria and with pernicious anemia*, ibidem, vol. 31, n. 22, pp. 583-596.

(2) Lav cit., tav. 33, pag. 77.

È difficile ritenere che, nelle regioni a mortalità bassa, le cause cancerogene siano state capaci di aumentare, in quattro anni, in modo così diverso che nelle regioni a mortalità elevata. È più facile pensare che, invece, sia rapidamente migliorata l'organizzazione sanitaria, unita ad una maggior diffusione dell'abitudine di rivolgersi alla stessa. Quelle che si usano chiamare cause cancerogene si sono, se mai, accresciute più nel Nord che nel Sud, durante la rapida industrializzazione e l'impressionante espandersi dei grandi agglomerati cittadini. Altra conferma in merito si ha nel prospetto 11 (1).

Prosp. 11 – VARIAZIONE PERCENTUALE DEL QUOZIENTE GREZZO DI MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI TRA IL 1957 E IL 1960 IN ALCUNI PAESI

PAESI AD ALTA MORTALITÀ PER TUMORI	VARIAZIONE PERCENTUALE	PAESI A BASSA MORTALITÀ PER TUMORI	VARIAZIONE PERCENTUALE
Unione Sud-Africana (bianchi)	*2,22*	Colombia	*10,57*
Canadà	*0,93*	Ceylon	*19,90*
Stati Uniti (tutte le razze)	*— 0,81*	Cina (Formosa)	*9,29*
Rep. Feder. tedesca	*2,72*	Hong-Kong	*15,00*
Finlandia	*1,77*	Giappone	*9,36*
Irlanda	*0,60*	Singapore	*18,05*
Irlanda d. Nord	*— 0,76*	Polonia	*21,00*
Australia	*3,27*	Portogallo	*10,30*
Nuova Zelanda (esclusi i Maori)	*— 4,37*		

Per quanto concerne il punto *b*) si può notare che, in alcuni Stati nei quali l'organizzazione sanitaria è molto sviluppata, il cancro è praticamente fermo; così risulta per il periodo 1954-60; anzi lo troveremmo piuttosto in diminuzione se avessimo potuto correggere le cifre con i dati sulla composizione della popolazione. Esistono Stati per i quali questa affermazione non è vera. I dati risultano dal prospetto 12.

Esistono invece, alcuni Paesi a mortalità bassa, in cui, tuttavia, il cancro aumenta poco. Sembrano essere quelli nei quali vi è una popolazione molto giovane o quelli in cui la organizzazione sanitaria è ancora non ben sviluppata.

(1) Il Prof. L'ELTORE ha fatto la stessa osservazione; egli ha calcolato la connessione che intercorre tra il livello di mortalità tumorale all'inizio di un periodo e l'aumento della mortalità nel periodo stesso (1900-1960). Ha ottenuto un indice di Bravais-Pearson $r = -0{,}604$, il quale significa che quanto più alta era la mortalità per cancro all'inizio, tanto più basso è stato il suo aumento.

Prosp. 12 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ALCUNI PAESI AVENTI ELEVATA ORGANIZZAZIONE SANITARIA

(*Quozienti grezzi per* 100.000 *abitanti*)

PAESI	ANNI			
	1957	1958	1959	1960
Unione Sud-Africana (popolazione bianca)	130,4	134,5	136,6	133,3
Canadà	128,9	127,8	127,5	130,1
Stati Uniti (tutte le razze)	148,6	146,9	147,4	147,4
Rep. Feder. Tedesca	202,3	199,1	203,3	207,8
Finlandia	152,6	150,3	151,5	155,3
Irlanda	167,0	164,1	167,8	168,0
Irlanda del Nord	170,4	166,9	166,5	169,1
Australia	125,3	128,4	131,6	129,4
Nuova Zelanda (esclusi i Maori)	148,9	149,3	147,7	142,4

Non è naturalmente questa relazione lo studio che sostenga, per la prima volta, l'esistenza di un « plafond » nell'aumento del tasso di mortalità per cancro. Il più volte citato lavoro dell'O.N.U. così si esprime (1): « Non si manifesta alcuna tendenza ben netta nelle variazioni dei tassi in un senso o nell'altro e si sarebbe tentati di concludere per la invarianza della mortalità per cancro ». Una prova di questa invarianza del cancro sarebbe data anche dal fatto che, quando le diverse popolazioni hanno una stessa speranza di vita alla nascita, se le si suppone composte per età in ugual modo, il loro tasso di mortalità per cancro diviene uguale (2). Ora, la speranza di vita alla nascita è il frutto di una evoluzione economica e sociale la quale implica un contemporaneo evolversi dell'organizzazione sanitaria con il conseguente miglioramento delle diagnosi.

È innegabile, tuttavia, che le statistiche del cancro, anche nei Paesi nei quali le diagnosi possono ritenersi esatte o quasi, portano a risultati tali che, a volte, lasciano molto perplessi. Ad esempio, se si analizza la mortalità per cancro degli uomini dai 15 ai 64 anni dall'inizio del secolo (3), si trova che essa è in forte diminuzione in Svizzera, Svezia e Norvegia; costante in Nuova Zelanda, Australia, Olanda, Danimarca; fortemente crescente in Inghilterra e negli Stati Uniti, Paesi tutti con ottima organizzazione sanitaria. Ma, come osserva M. Barberi (4), basta considerare altre classi di età perchè la graduatoria degli Stati cambi completamente. Malgrado le contraddizioni portate da alcuni dati, si ha l'impressione che, rag-

(1) *Etat et évolution*, cit., pag. 94.
(2) *Ibidem*, pag. 111.
(3) *Ibidem*, pag. 93.
(4) M. BARBERI, *Problemi metodologici*, cit., pag. 246.

giunto un certo limite, dipendente dalla organizzazione sanitaria e dalla composizione per età della popolazione, l'aumento del cancro non prosegua ulteriormente (1).

Le statistiche danno, infine, una univoca risposta al punto *c*). Se consideriamo le classi di età 1-4 e 5-14 anni, nelle quali, in pratica, poco o nulla può giocare l'invecchiamento della popolazione e poco o nulla possono giocare le cause cancerogene di carattere esogeno, si trova che nei Paesi considerati (2) il tasso di mortalità è costante nel periodo. Esso non è nemmeno rilevato per la Colombia e Ceylon — paesi con organizzazione sanitaria in via di sviluppo — e cresce in Giappone, come anche in Italia (3), proprio perchè ci si sta avviando al miglioramento delle diagnosi. Dove esse possono ritenersi quasi perfette, il fenomeno è statico.

I dati risultano dal prospetto 13, nel quale si vede, per contro, come la mortalità continui ad aumentare nelle estreme età della vita, in seguito all'invecchiamento della popolazione, anche in alcuni Paesi nei quali la mortalità per cancro nelle prime età è, ormai, costante.

Prosp. 13 – MORTALITÀ PER TUMORI — COMPRESI I NEOPLASMI DEI TESSUTI LINFATICI ED EMATOPOIETICI — PER ALCUNI GRUPPI DI ETÀ

(*Quozienti per 100.000 coetanei*)

PAESI	DA 1 A 4 ANNI			DA 5 A 14 ANNI			DA 65 ANNI ED OLTRE		
	1954-56	1957-59	1960	1954-56	1957-59	1960	1954-56	1957-59	1960
Canadà	11,4	11,5	11,3	6,8	7,0	6,7	944,7	979,3	962,8
Stati Uniti	11,2	10,9	10,9	6,9	6,8	6,8	894,7	906,2	870,9
Danimarca	12,7	13,5	11,6	6,3	7,2	7,1	1.148,5	1.188,1	1.198,9
Finlandia	11,7	11,0	11,4	7,0	5,8	6,9	1.047,7	1.075,2	1.094,1
Francia	9,9	9,8	10,1	6,0	6,5	6,3	912,5	956,5	972,9
Rep. Fed. Ted.	9,9	9,5	10,3	6,0	6,2	6,2	1.070,2	1.092,2	1.108,2
Olanda	10,4	12,9	12,0	6,7	6,4	6,8	1.061,7	1.060,6	1.091,3
Norvegia	13,6	11,7	16,1	7,7	7,7	7,3	907,0	891,6	897,7
Svezia	10,7	12,3	12,9	5,9	7,0	6,8	918,6	930,1	968,7
Svizzera	10,9	14,4	10,0	6,7	7,1	6,9	1.113,2	1.135,7	1.101,7
Inghilt. e Galles	10,8	10,1	10,1	6,2	6,2	7,0	992,0	1.004,7	1.012,5
Irlanda del Nord	11,0	9,1	14,0	5,8	6,8	6,0	905,9	980,3	965,2
Scozia	9,9	11,8	9,2	5,7	6,7	5,8	1.098,6	1.097,4	1.058,8
Australia	11,9	11,9	10,8	6,5	6,4	7,1	869,8	874,8	856,2
Colombia	—	—	—	—	—	—	507,7	545,6	612,2
Ceylon	—	—	—	—	—	2,0	128,6	147,1	159,9
Giappone	—	6,8	7,9	3,5	3,8	4,3	673,7	729,2	763,2

(1) Anche il Prof. L'ELTORE, come prima si è detto, ha espresso questa medesima opinione.

(2) Dati tratti dal volume W. H. O. *Epidemiological and vital statistical report*, 1963, 16, pp. 36-77.

(3) I. SCARDOVI: *Alcuni aspetti della mortalità differenziale da tumore maligno*, Istituto di Demografia della Facoltà di scienze statistiche, demografiche e attuariali, vol. 9, Roma, 1961 pag. 37.

Considerando più attentamente il prospetto 13 e limitando l'esame ai 14 Paesi per i quali i dati sono completi, si nota il seguente particolare: il quoziente medio per tutti i Paesi e per tutti gli anni è: età 1-4, $\bar{x} = 11,5$, con uno scostamento semplice medio diviso per la media del 10,35 per cento; età 5-14, $\bar{x} = 6,7$, con scostamento semplice medio diviso per la media del 5,82 %; età 65 ed oltre, $\bar{x} = 1.012,4$, con scostamento semplice medio diviso per la media dell'8,22 %. L'età dai 5 ai 14 anni non solo è quella nella quale il cancro colpisce con minore intensità, ma è anche quella in cui, nei Paesi aventi statistiche e diagnosi buone, vi è la minore variabilità. Evidentemente l'azione dei cancri a tipo disontogenetico (1) è più intensa nei primi anni di vita (1-4); l'azione delle cause cancerogene non è ancora cominciata nell'età 5-14, sicchè i ragazzi di quell'età sono soggetti a un numero minore di cause generanti neoplasmi e, perciò, hanno la mortalità più bassa e meno variabile.

Naturalmente, anche nei Paesi che stanno in testa per la loro perfetta organizzazione sanitaria, vi potrà essere, pure in futuro, un miglioramento delle diagnosi, data la estrema difficoltà di poter precisare l'esistenza di cancri male localizzabili. A questo proposito giova ricordare che il carcinoma del parenchima renale può avere ben dieci sintomi che mascherano altre malattie (2); che molte fratture delle ossa, riconoscibili, ai raggi, come fratture semplici, possono nascondere un cancro osseo (3); che il cancro del pancreas, a sua volta, presenta dodici sintomi, che possono passare per altre malattie (4); che i tumori dell'intestino tenue hanno manifestazioni simili a lesioni epatiche e pancreatiche (5); che una miastenia grave può essere associata a tumori ignoti (6); che è stato calcolato da R. Sutherland che, mentre per i tumori della mammella la frequenza degli errori di diagnosi è del 9 %, per i tumori delle vie biliari tale frequenza sale al 75 %.

Ma è molto probabile che, nei Paesi giunti all'apice della diagnostica, la scoperta di cancri che un tempo rimanevano ignoti sarà compensata,

---

(1) Vedere in proposito i lavori cit. del Prof. AJELLO.

(2) I dieci sintomi sono: 1) febbre di origine ignota; 2) debolezza di origine oscura; 3) tasso elevato di sedimentazione degli eritrociti; 4) policitemia; 5) amiloidosi; 6 strane lesioni metastasiche come tumori pulsanti dell'osso, con rumori e noduli di tessuto molle; 7) varicocele acuto dei genitali esterni; 8) ipertensione prodotta da fistola arteriovenosa renale; 9) ipercalcemia con aumento della fosfatasi alcalina, nefrocalcinosi e nefrolitiasi; 10) epatosplenomegalia nefrogenica. Vedere A. J. BOTTING, E. H. HARRISON, B. M. BLACK: *Metastatic hypernephroma masquerading as a polypoid tumor of the gallbladder and review of metastatic tumors of gallbladder* in Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 38, n. 12, 1963, pp. 225-232.

(3) R. L. LINSCHEID, M. B. COVENTRY: *Unrecognized fractures of long bones suggesting primary bone tumors*, Ibidem, vol. 37, n. 23, 1962, pp. 599-606.

(4) C. E. KIBLER, P. E. BERNATZ, *Operative experience with carcinoma of the body and tail of the pancreas*, Ibidem, vol. 33, 1958, n. 10, pp. 247-255.

(5) E. B. WALDMANN, W. J. MARTIN, D. O. FERRIS: *Carcinoid tumors of the small intestine: possible confusion of their manifestations with primary pancreatic or hepatic disease*, Ibidem, vol. 30, 1955, n. 7, pp. 127-135.

(6) R. P. MCBURNEY, O. T. CLAGETT, J. R. MCDONALD, *Primary intrapulmonary neoplasm (Thymoma?) associated with myasthenia gravis: a report of case*, Ibidem, vol. 26, 1951, n. 19, pp. 345, 353.

come si diceva, dalle possibilità di vincere il cancro stesso o di prolungare almeno la vita del paziente, le quali possibilità già oggi sono maggiori di ieri. L'invecchiamento della popolazione continuerà, naturalmente, ad agire nel senso di spingere verso l'alto la mortalità per cancro.

8. Veniamo ora al problema che fu tenuto per ultimo, quello dell'influsso della mutata composizione per età della popolazione sui quozienti di mortalità. Si tratta di esaminare quali sarebbero i quozienti di mortalità per i tumori, se la popolazione italiana attuale avesse la composizione per età riportata dal censimento del 1936; oggi la popolazione è più vecchia, e, per ciò solo, ha maggior probabilità di essere colpita dal cancro, che è una malattia, in particolare, anche se non esclusivamente, della vecchiaia.

Abbiamo già esaminato nel prospetto 2 gli indici grezzi di mortalità dividendoli in tre gruppi: quelli che sono decrescenti o costanti; quelli che aumentano leggermente; quelli che aumentano fortemente. Rivediamo il problema in questione nel prospetto 14.

Prosp. 14 – MORTALITÀ PER ALCUNI TIPI DI TUMORE MALIGNO IN ITALIA

(Quozienti per 100.000 abitanti residenti)

TUMORI (N. di classificazione) (*a*)	QUOZIENTI GREZZI			QUOZIENTI STANDARDIZZATI CON LA POPOLAZIONE AL CENSIMENTO DEL 1936		
	1936	1951	1960	1936	1951	1960
Tumori con mortalità decrescente o costante						
151 e 152	27,84	32,55	33,76	27,84	29,39	27,19
140.	—	0,37	0,39	—	0,34	0,32
144.	—	0,68	0,65	—	0,62	0,51
174.	7,55	7,20	7,40	7,55	6,44	5,96
140-148	3,44	2,98	3,64	3,44	2,68	2,91
171-174	7,55	7,85	8,81	7,55	7,03	7,33
191.	2,24	1,97	1,40	2,24	1,76	1,07
Tumori con mortalità in non forte accrescimento						
141.	—	0,72	0,83	—	0,64	0,68
157.	1,23	2,01	3,45	1,23	1,81	2,79
163.	—	5,77	9,78	—	5,15	7,95
170.	5,52	7,53	9,60	5,52	6,73	7,82
171.	—	0,65	1,15	—	0,58	0,96
177.	—	2,71	4,65	—	2,46	3,70
178.	—	0,32	0,38	—	0,30	0,36
178-179	—	0,32	0,57	—	0,30	0,51
194.	—	0,52	0,74	—	0,47	0,61
193.	—	0,55	1,58	—	0,51	1,38
Tumori con mortalità in forte accrescimento						
162.	—	0,53	4,52	—	0,47	3,69
160-163	—	8,34	17,26	—	7,47	14,06

(*a*) Vedi nota a prosp. 2.

Al primo gruppo appartengono, oltre al tumore dello stomaco del quale si è già parlato, i tumori visibili, facilmente diagnosticabili, tempestivamente operabili o comunque curabili: si tratta dei tumori delle labbra, della bocca, della pelle.

Per quanto concerne il tumore « dell'utero senza altra indicazione », esso, probabilmente, diminuisce per lo slittamento di questa voce incerta verso voci certe; diminuisce, però, anche la mortalità per i tumori dell'utero di qualsiasi localizzazione (ivi compreso il collo dell'utero), mentre cresce quella del solo collo. Dovrebbe giungere presto anche in Italia — come è già giunto in altri Paesi — il momento della saturazione delle diagnosi, cioè il momento in cui la mortalità per cancro dell'utero diverrà costante, perchè le diagnosi saranno tutte esatte e le modificazioni dovute all'invecchiamento della popolazione saranno compensate dalle migliori cure.

La profilassi, da noi attuata in questo campo, è ormai, come tutti sanno, capillare e vastissima (1).

Tra i cancri aventi molta diffusione si è accennato già al tumore della mammella, il quale, pur essendo noto da secoli e facilmente diagnosticabile, continua a dimostrare un aumento abbastanza forte, in tutti i Paesi indistintamente. Il fatto sembra strano, anche perchè la terapia chirurgica di tale cancro, ha permesso aumenti veramente incoraggianti nella sopravvivenza delle donne operate (2). Alle ipotesi che cercano di trovare una spiegazione del fenomeno si è già accennato.

Le morti per tumori di difficile diagnosi, verso le quali ancora avviene lo slittamento da altre voci, sono tutte in aumento: l'ipertrofia della prostata deve aver contribuito all'aumento del cancro di quell'organo; così il gozzo nei riguardi del cancro della tiroide; di difficile diagnosi è il tumore del pancreas, e via di seguito.

Rimane il problema del cancro dell'apparato respiratorio, in particolare del tumore del polmone, il quale presenta, in Italia e ovunque, uno straordinario aumento. È impossibile trattare a fondo del problema stesso sul quale sono state condotte centinaia di indagini e stampate migliaia di pagine.

Non essendovi il minimo dubbio che il cancro del polmone aumenti ben più degli altri, sia nei riguardi dei quozienti grezzi che di quelli corretti con la modificazione per età della popolazione, si tratta di determinare: *a*) se l'aumento sia dovuto ad una maggiore esattezza delle diagnosi; *b*) se sia un effetto di quella selezione che si manifesta, nelle grandi malattie, attraverso le generazioni successive; *c*) se sia dovuto all'azione di nuove cause

---

(1) Per alcuni risultati di diagnosi precoci, si veda E. H. Soule, D. C. Dahlin, *Cytodetection of preclinical carcinoma of the cervix; 12 years' experience with initial screening and repeat cervical smears*, in Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 35, n. 18, 1960, pp. 508-513.

(2) Si veda in proposito J. Berkson, S. W. Harringto, O. T. Clagett, J. W. Kirklin, M. B. Dockerty, J. R. McDonald, *Mortality and survival in surgically treated cancer of the breast: a statistical summary of some experience of the Mayo Clinic*, Ibidem, vol. 32, n. 23,1957, pp. 646-670.

cancerogene che si identificano nella più larga diffusione dell'uso della sigaretta e nell'inquinamento dell'aria. Secondo altri o nell'uso della sigaretta o nell'inquinamento dell'aria.

Un gruppo di scienziati, tra i quali il più attivo è il Berkson, sostiene le ipotesi elencate sotto *a*) e *b*); dell'ipotesi *c*) è paladino un altro gruppo che, in origine, faceva capo a Bradford Hill in Inghilterra ed oggi trova il suo più vivace sostenitore, in America, nello Hammond.

Gli studi sono classificabili in due tipi, quelli strettamente biologici e quelli statistici. I primi constano nei risultati che si ottengono con il far inspirare fumo di sigarette ad animali vari, in dosi notevolissime, o nel trattarli con derivati del tabacco, vedendo, poi, per mezzo di autopsia, che cosa sia avvenuto dei loro polmoni, dopo un certo periodo di tempo. Una rassegna di tali lavori è stata recentemente condotta da un illustre patologo americano (1), il quale ha smentito l'esistenza di sicuri risultati positivi.

I lavori di carattere statistico sono imponenti. Hanno scarsissimo valore quelli cosiddetti retrospettivi; hanno vera importanza scientifica quelli detti prospettivi. In questi ultimi, si prendono in esame due campioni, l'uno di fumatori e l'altro di non fumatori, e si segue, nel corso del tempo, la loro mortalità per cancro del polmone, riscontrando, di solito, ch'essa è maggiore nei fumatori. Ma il difetto di questi lavori sta nel fatto che la statistica può misurare le connessioni, ma non ricercare le cause. Si può dedurre soltanto che la sigaretta *può essere una delle cause* dell'aumento dei tumori del polmone, ma non si può decidere *se è la sola causa* o almeno la principale. Si viene, infatti, ad applicare in modo errato: *a*) il metodo delle variazioni concomitanti, in quanto non si può escludere che i due fenomeni dipendano da una causa comune; *b*) quello dei residui, in quanto non si possono togliere gli effetti delle « cause rimanenti », dato che esse non si conoscono. Stando così le cose, attraverso questa via, non si potrà mai risolvere il problema, che potrà trovare il proprio chiarimento solo quando sarà scoperta, dal punto di vista biologico, la eziogenesi del cancro in genere o almeno di quello del polmone. Le correlazioni, per implicare una causalità, necessitano di una rigorosa base logica, altrimenti costituiscono misure di connessioni e non di cause. Talvolta si affacciano anche questioni tecniche, circa l'esattezza dell'impostazione dei calcoli e la valutazione dei risultati (2).

---

(1) H. L. STEWART, K. M. GERROLD: *A critique of experiments of attempts to induce cancer with tobacco derivatives*: Bulletin de l'Institut International de Statistique, Tome XXXIX, 3e Livraison, Paris, 1962, pp. 457-477.

La conclusione alla quale è giunto lo Stewart dopo l'esame critico di 96 lavori sperimentali sul problema è che:

« Sebbene le esperienze concernenti l'azione cancerogena dei derivati del tabacco suggeriscano che può essere che nell'uomo esista una relazione di causa ed effetto tra l'abitudine di fumare e il cancro del polmone, i dati sono ancora troppo esigui per poter concludere con certezza che questa relazione è reale ».

(2) Si veda J. BERKSON: *Difficulty of interpretation, etc.*, cit., p. 426 e ss.

Il problema del perchè aumenti il cancro del polmone rimane da risolvere, assieme a quello delle cause che incrementano il tumore della mammella. Nei dati di massa, riguardanti interi Stati o parte di essi, non v'è dubbio che il miglioramento delle diagnosi faccia crescere i quozienti di mortalità anche per il cancro polmonare, ma tale aumento, essendo molto superiore a quello esistente per altre forme di tumore, può far pensare che il solo perfezionamento delle diagnosi non basti a spiegare la situazione. Comunque, non servono a spiegarlo nemmeno le sigarette e lo « smog »: il cancro polmonare risulta più frequente anche per i non fumatori e si diffonde pure nelle campagne, dove l'aria non è inquinata ed anche dove è stabile il consumo di sigarette.

Per chi desiderasse approfondire il problema, che R. A. Fisher qualche anno fa riteneva ancora aperto dal punto di vista della statistica, la bibliografia è immensa e ne citiamo solo una parte, quella delle indagini di carattere non biologico od anzi quella da noi esaminata negli anni passati (1).

---

(1) Oltre la bibliografia prima citata, si vedano i seguenti autori:

J. BERKSON : *The statistical study of association between smoking and lung canger*, Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 30 (1955), pp. 319-348; J. BERKSON : *Smoking and lung cancer : some observations on two recent reports*. J. Am. Statist. A. 53 : 28-38 (mar.), 1958; J. BERKSNO: *The statistical investigation of smoking and cancer of the lung*, Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 34, 1959, pp. 206-224; J. BERKSON: *The statistical investigation of smoking and cancer of the lung*, Journal de Pharmacie de Belgique, 1-2 (1959) pp. 3-14; J. BERKSON: *Smoking and cancer of the lung*, Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 35 (1960), pp. 367-385; J. BERKSON e L. ELVEBACK : *Competing exponential risks, with particular reference to the study of smoking and lung cancer*, Journal of the American Statistical Association, 55 (1960), pp. 415-428; E. W. R. BEST, G. H. JOSIE, C. B. WALKER : *A Canadian study of mortality in relation to smoking habits a preliminary report*, Canadian Journal of Public Health, 52, (march 1961), pp. 99-106; J. BONNET, S. NEUKOMM : *New investigation on carcigenic substances in tobacco smoke*, Oncologia, 12, 1959, pp. 80-86; D. T. Carr : *Is cigarette smoking a cause of carcinoma of the bronchus?* Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 35, 1960, pp. 358-367; R. DOLL. e A. B. HILL : *Lung cancer and other causes of death in relation to smoking*. British Medical Journal 2 (november 10, 1956), pp. 1071-1081; R. DOLL : *Present Knowledge of the causation of carcinoma of the lung: The smoking of tobacco*, in Bignall, J. R. : Carcinoma of the lung, Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, Ltd., 1958, pp. 60-80; R. DOLL, A. HILL, P. G. GRAY e E. A. Parr : *Lung cancer mortality and the length of cigarette ends*, British Medical Journal, 1 (1959), pp. 322-325; H. DORN, *Tobacco consumation and mortality from cancer and other diseases*. Presented at the VIIth International Cancer Congress in London, July, 8 1958; H. DORN : *Smoking and cancer, the mortality of smokers and non-smokers*. Social statistics section. Proceedings of the Am. Stat. Ass. n. 1958. U. S. Dept Health, Educ. & Welfare, Public Health Service; H. DORN : *Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases*, Public Health Report 74 (July, 1959), pp. 581-593. U. S. Dept. Health, Educ. & Welfare, Public Health Service; H. DORN : *Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases*, Acta Un. International Cancer, 16 (1960), pp. 1653-1665; J. L. DUBROW : *Lung cancer : air pollution-industrialization, prolonged, excessive cigarette smoking*, « Height International Cancer Congress - Abstracts of Papers », Moscow, 1962; M. DUGNAL: *Lung cancer in Iceland*, « The Lancet », 1961, n, 7216; E. J. DUNN, G. LINDEN e L. BRESLOW: *Lung cancer mortality experience of men in certain occupations in California*, american Journal of Public Health, 50 (October, 1960), pp. 1475-1487; F. FERRARA, A. SERIO: *Aspetti attuali della malattia neoplastica*, in Quaderno n. 16 de « I problemi della Sicurezza Sociale », INAM, 1960; R. A. FISHER: *Cancer and smoking*, Nature 182: 596 (Aug. 30), 1958: R. A. FISHER: *Lung cancer andcigarettes?*, Nature 182: 108 (July, 12) 1958; C. FOSSATI, P. O. BOX: *Tobacco smoke and tumours of the lung*, Minerva Medica, 1961; E. C. HAMMOND e D. HORN : *Smoking and death rates - Report on* 44 *months of follow-up of* 187 o 783 *men, Part I, Total Mortality*. Journal of the American Medical Associa-

9. Resta un ultimo problema: nel prospetto 4 abbiamo esaminato le modificazioni di alcuni gruppi di cause di morte dal 1933 al 1960, tenuto conto dei quozienti grezzi calcolati sulla popolazione presente. Esaminiamo, ora, i quozienti corretti con le modificazioni determinate dalla mutata età della popolazione residente, censita nel 1936 e nel 1951, calcolata nel 1960. I dati risultano dal prospetto 15.

Essendo il cancro una malattia della vecchiaia ed essendo la popolazione invecchiata, tutti i quozienti corretti risultano più bassi di quelli grezzi. Il calcolo risponde alla domanda già prima formulata: quale sarebbero i quozienti di mortalità nel 1960, se la popolazione avesse ancora la composizione per età che aveva nel 1936? Si vede, così, che i tumori maligni, invece di avere un quoziente di mortalità di 150,25 (oppure 145,02 se lo si calcola per la popolazione residente), lo hanno di 118,63 e che, quindi, all'incirca il 25 % del loro aumento, in un quarto di secolo, è dovuto alle sole modificazioni dell'età della popolazione. L'altro 75 % dovrebbe essere dovuto al miglioramento delle diagnosi, con il conseguente slittamento di altre voci in quella dei tumori maligni, o a eventuali cause ignote determinanti un reale incremento di mortalità in particolare per due tipi di tumori (polmone e mammella) e per qualche altro tipo meno importante e non identificabile.

---

tion, 166 (March 8, 1958), pp. 1159-1172; E. C. HAMMOND e D. HORN: *Smoking and death rates – Report on 44 months of follow-up of 187o783 men, Part II, death rates by cause.* Journal of American Medical Association, 166 (March 15, 1958), pp. 1294-1308; E. C. HAMMOND: *Smoking and death rates. A riddle in cause and effect*, American Scientist 46 (December 1958), pp. 331-354; E. C. HAMMOND: *Inhalation in relation to type and amount of smoking*, Journal American Stat. Ass. n. 54 (March 1959), pp. 35-51; E. C. HAMMOND: *Smoking in relation to heart disease.* American Journal of Public Health, part. II, 50: March 1960, pp. 20-26; E. C. HAMMOND: *Smoking in relation to lung cancer and other causes of death.* 22 pp. 315-339 in «The Air we breath». III, 1961; E. C. HAMMOHD: *Smoking in relation to phisical complaints.* Archives of Environmental Health, 3, August, 1961; E. C. HAMMOND e L. GARFINKEL, *Smoking habits of men and women*, Journal National Cancer Institute 27, August, 1961; E. C. HAMMOND: *Prospective studies on smoking in relation to death rates*, Bulletin de l'Institut International de statistique. Tome XXXIX, 3e Livraison Paris, 1962, pp. 437-450; KOLLER S.: *The influence of a higher general mortality of smokers on the age specific mortality curve for cancer of the respiratory system*, Bulletin de l'Institut International de Statistique, Tome XXXIX, 3e livraison, Paris, 1962; R. KORTEWEG: *The significance of selection in prospective investigations into an association between smoking and lung cancer*, Brit. J. Cancer, 10: 282-291 (June) 1956; A. M. LILIENFELD: *Emotional and other selected characteristics of cigarette smokers and non smokers as related to epidemiological studies of lung cancer and other diseases*, J. Nat. Cancer Inst. 22: 259-282 (feb.) 1959; R. D. PASSEY, E. M. ROE, F. C. MIDDLETON: *Cigarette smoking and cancer*, Brit. Empire Cancer Campaign. Ann. Rept. 32, 1954, pp. 60-62; R. D. PASSEY, F. BERGEL and G. E. LEWIS, E. M. F. ROE and F. G. MIDDLETON, E. BOYLAND, B. M. G. PRATT and P. SIMS, I. HIEGER: *Cigarette smoking and cancer of the lung*, Brit. Emp. Cancer Campaign Ann. Rept. 33, 1955, pp. 59-61; D. R. PASSEY: *Carcinogenicity of cigarette tars*, Brit. Empire Cancer Campaign, Part. II, 1957, pp. 65-66; R. D. PASSEY: *Cigarette smoke and cancer of the lung*, British Empire Cancer Campaign, Ann. Report, n. 36, part. 2, The Scientific Report, 1958, pp. 48-49; G. F. TODD: *Research paper N. 1*, Tobacco Manufacturers' Standing Committee, 6-10 Bruton Street, London W. 1, 1957; E. L. WYNDER, G. F. WRIGHT, I. LAM: *A study of tobacco carcinogenesis*, Cancer, 12, 1959, pp. 1073-1078; E. L. WYNDER, D. HOFFMAN: *A study of tobacco carcinogenesis*, Cancer, 12, 1959, pp. 1079-1086; E. L. WYNDER, E. FERRARI, E. FORTI: *Lung cancer in Venice*, The Lancet, 1961, n. 7216.

Prosp. 15 – MORTALITÀ PER ALCUNI GRUPPI DI CAUSE IN ITALIA

(*Quozienti grezzi per 100.000 abitanti*)

CAUSE DI MORTE	QUOZIENTI GREZZI			QUOZIENTI STANDARDIZZATI SULLA POPOLAZIONE AL CENSIMENTO DEL 1936		
	1936	1951	1960	1936	1951	1960
Tumori maligni in sede definita	72,28	107,77	139,96	72,28	97,61	114,49
Tumori maligni in sede non definita	11,65	4,17	5,06	11,65	3,79	4,14
Totale tumori maligni	83,93	111,94	145,02	83,93	101,40	118,63
Tumori benigni in sede definita	1,67	1,02	1,14	1,67	0,91	0,97
Tumori benigni in sede non definita	1,53	0,50	0,02	1,53	0,47	0,02
Totale tumori benigni	3,20	1,52	1,16	3,20	1,38	0,91
Tumori di natura non specificata in sede definita	0,07	4,96	3,39	0,07	4,34	2,93
Tumori di natura non specificata in sede non definita	0,47	1,55	0,80	0,47	1,41	0,65
Totale tumori di natura non specificata	0,54	6,51	4,19	0,54	5,98	3,58
Senilità (inclusa psicosi senile)	95,50	71,48	40,95	95,50	60,25	27,90
Cause mal definite o sconosciute	2,33	10,94	1,40	2,33	10,25	1,33
Tutte le cause considerate	185,50	202,39	192,72	185,52	178,95	152,03

Conviene, però, richiamare l'attenzione sull'ultima riga del prospetto 15. Se si mettono assieme tutte le cause che certamente contengono o probabilmente contengono (in variabile quantità) casi di morte per tumore maligno, si può notare che il loro indice complessivo è diminuito da 185,52 a 152,03 dal 1936 al 1960. Quanta parte spetti allo slittamento di altre cause nella voce « tumori maligni » è difficile dire; il fatto va, ad ogni modo, seriamente considerato.

10. Concludendo queste incomplete note, sembra che la nostra ipotesi di lavoro — secondo cui l'aumento del cancro non è dovuto ad una maggiore predisposizione alla malattia dell'umanità attuale o a più numerose cause cancerogene, ma all'invecchiamento della popolazione e al miglioramento delle diagnosi — trovi una certa conferma nei dati esaminati. Rimangono dubbi i casi del tumore del polmone, della mammella e, forse, quello di qualche altro tumore di minor diffusione.

Si sono fatte le seguenti constatazioni:

a) esistono forme cancerose per le quali la mortalità è ferma o talvolta decrescente, sia nei riguardi dei quozienti grezzi, sia, *a fortiori*, per

quanto concerne quelli corretti, tenendo conto della modificazione strutturale per età della popolazione; sono queste le forme di cancro esterne o note già da molto tempo e facilmente diagnosticabili anche in passato; fa eccezione la mortalità per il cancro della mammella che continua ad aumentare, pur essendo esso noto e di diagnosi relativamente facile;

b) esistono forme cancerose per le quali si verifica un incremento di mortalità, anche nei riguardi dei quozienti corretti, ma in forma soltanto lieve; si tratta di cancri interni, non facilmente diagnosticabili, confondibili con altre malattie, in un passato anche vicino; è presumibile che, in essi, l'aumento sia dovuto al miglioramento delle diagnosi;

c) esistono, infine, forme di cancro la cui mortalità è in rapido sviluppo; l'unica importante tra esse è quella dei tumori polmonari e della trachea. Alcuni ritengono che pure questa moltiplicazione di morti sia determinata dal solo miglioramento delle diagnosi; si potrebbe, però, essere in errore attribuendola soltanto ad esso. Ma, finora, nessuno ha dimostrato, con certezza, che la sigaretta e lo « smog » siano la causa di questo aumento, tanto più che il cancro polmonare cresce anche tra i non fumatori e si diffonde nelle campagne, dove non esiste l'inquinamento dell'aria;

d) nelle regioni o negli Stati aventi bassa mortalità per cancro — e, in un recente passato, deficiente organizzazione sanitaria — la mortalità per tumori cresce più velocemente che nei Paesi aventi già mortalità forte ed elevata organizzazione sanitaria. I due tassi si stanno avvicinando; l'altezza della mortalità sembra, perciò, essere direttamente connessa al livello dell'organizzazione sanitaria;

e) esiste una forte relazione statisticamente significativa tra il livello della mortalità per tumori maligni e il numero dei medici e dei letti d'ospedale per abitante; esiste una forte relazione statisticamente significativa ed inversa tra la frequenza di medici e di letti e il tasso di morte per senilità; esiste una forte relazione statisticamente significativa ed inversa tra la mortalità per tumori maligni e la mortalità per senilità. Ciò sembra provare che i morti per cancro crescono dove le diagnosi possono essere migliori e che la voce senilità si riversa in quella relativa ai tumori maligni;

f) negli Stati nei quali le diagnosi sono precise, il cancro, nelle classi di età 0-15 anni, non progredisce più da molto tempo. Negli stessi Paesi cresce, ovviamente, in notevole misura, la mortalità per cancro delle classi vecchie. In alcuni Stati esteri il quoziente grezzo di mortalità generale per cancro è, pur esso, fermo da qualche anno; esiste una relazione inversa tra l'altezza del tasso di mortalità per tumori maligni ed il suo successivo aumento;

g) se si uniscono tra loro le cause di morte che si riferiscono a tumori o ne mascherano parecchi (in particolare la senilità), la mortalità complessiva, in Italia e altrove, decresce.

Riflettendo su queste constatazioni, si può prevedere che, pure nel nostro Paese, nel prossimo decennio, con il miglioramento delle diagnosi

da un lato, con le tempestive cure dall'altro, l'aumento annuale dei quozienti corretti della mortalità per tumori maligni diverrà, via via, minore, sino a giungere alla completa stasi, anche se fattori nuovi o sensazionali non dovessero intervenire.

RIASSUNTO

La comune opinione ritiene che nuove cause cancerogene od una maggiore predisposizione della popolazione siano la causa dell'odierno aumento del numero dei tumori, rispetto ad un recente o lontano passato. L'A. sostiene invece — senza negare, s'intende, l'esistenza di nuove cause cancerogene, che ritiene, però, possano compensare altre non più esistenti — che l'aumento del tumori sia dovuto a due principali e quasi esclusive cause: l'invecchiamento della popolazione e il miglioramento delle diagnosi.

Nulla può essere obiettato alla prima causa, in quanto se ne possono anche statisticamente calcolare gli effetti: se la popolazione italiana avesse la composizione per età che aveva agli inizi del secolo avrebbe il 40 % di morti per tumori in meno; se avesse la composizione che aveva nel 1936 avrebbe circa il 25 % di minore mortalità per cancro.

L'A. cerca di dimostrare che le migliori diagnosi sono responsabili di quasi tutto il resto dell'aumento. Le prove a suffragio di questa asserzione sono ricercate nella enorme diminuzione delle morti per senilità; nella forte correlazione tra l'aumento delle morti per cancro e quello dei medici e dei letti d'ospedale; nella alta correlazione inversa tra morti per senilità e morti per cancro; nell'avvicinarsi dei quozienti di mortalità per cancro dei Paesi sottosviluppati a quelli dei Paesi evoluti, man mano che i primi progrediscono; nella stasi del numero dei tumori di facile diagnosi; nella stasi del numero dei tumori in molti Paesi che hanno una buona organizzazione ospedaliera; nel generale aumento dei tumori di diagnosi difficile.

RESUMÉ

On estime généralement que l'augmentation des tumeurs est provoquée par des nouvelles causes cancérogènes ou par une plus grande prédisposition de la population. L'Auteur, au contraire — tout en reconnaissant l'existence de nouvelles causes cancérogènes qu'il considère comme remplaçables d'autres causes qui existaient auparavant — est d'avis que l'augmentation des tumeurs doit être attribuée à deux causes principales et presque exclusives: le vieillissement de la population et l'amélioration des diagnostics.

Pour ce qui concerne la première cause, il n'y a pas d'objection, car la statistique peut en mesurer les effets : si la population italienne avait la même composition par âge qu'elle avait au commencement du siècle, la mortalité par tumeurs serait inférieure de 40 %; et si elle avait la même composition de 1936, les décès par cancer seraient inférieurs de 25 %.

L'Auteur veut demontrer que le reste de l'augmentation est dû presque complètement à des meilleurs diagnostics. Cette assertion est confirmée par ce qui suit : réduction sensible des décès par senilité; haute correlation entre l'augmentation des décès par cancer et celle des médecins et des lits des hôpitaux; haute correlation inverse entre les décès par sénilité et les décès par cancer; rapprochement des taux de décès par cancer dans les pays sous-développés aux taux des pays acancés au fur et à mesure que les premiers se développent; stagnation du nombre des tumeurs à diagnostic simple; stagnation du nombre des tumeurs dans beaucoup de pays ayant une organisation hospitalière efficiente; augmentation des tumeurs à diagnostic difficile.

SUMMARY

It is the general opinion that new cancerogenic causes or a greater predisposition of the population is the reason of the present increase in the number of tumours, in comparison with the past. The Author believes, without denying the existence of new causes, which however can compensate for others which no longer exist, that the increase is due to two main facts: the increase of the average age of the population and the improvements in diagnosis.

There can be no denying the first cause, as its effects can be statistically calculated; if the Italian population had the same age distribution as it had at the beginning of this century, there would be 40 % less deaths from cancer; if it had the same composition as in 1936, there would be about 25 % less.

The Author attempts to show that improved diagnosis, is responsible for almost the whole of the rest of the increase. Proofs are given in favour of this, the enormous decrease in deaths from senility; in the strong relationship between the increase in the deaths from neoplasms and the increase in number of doctors and hospital beds available; in the high inverse relationship between the deaths from senility and death from neoplasms; in the rates of deaths from neoplasms in under-developed countries, which are now approaching those of other countries, as the former progress; in the stasis in the number of neoplasms that are easily diagnosed; in the stasis in the number of neoplasms in countries that have a good hospital organisation; in the general increase in neoplasms that are difficult to diagnose.

Prof. GIOVANNI L'ELTORE
dell'Università di Roma

LE RILEVAZIONI DEL FENOMENO TUMORALE IN RAPPORTO ALLA PROBABILE ETIOLOGIA

Le molteplici rilevazioni statistiche, dirette ed indirette, condotte nei più diversi settori ed indirizzi, stanno a dimostrare l'etiologia multipla nella cancerogenesi. I tentativi di ricerca di un fattore unico, determinante il rapporto tra causa ed effetto, non sono giunti ad alcun preciso accertamento, *per cui si ritiene che il tumore sia la risultante dell'azione concomitante di molteplici fattori causali o concausali*, che secondo Di Macco possono essere classificati in:

fattori fisici: *a*) cause meccaniche (traumatiche, agenti in soggetti anche non anziani come causa di sarcomi);

b) cause radianti (la luce nei soggetti foto-sensibilizzati come nel xeroderma pigmentosum; i raggi ultravioletti; i raggi Roentgen; la radioattività; i raggi cosmici);

fattori chimici: idrocarburi cancerigeni; altre sostanze oncogene (arsenico, cobalto, ecc.); metaboliti (indolo, scatolo, ecc.);

fattori biologici: ereditarietà (mutazioni; selezione cellulare in focolai di flogosi cronica e di rigenerazione); virus;

fattori ambientali: clima, alimentazione, condizioni professionali, ecc.

Si afferma così la pluralità dei fattori causali del processo neoplastico come avviene nel processo infiammatorio, per cui ancora oggi è valida l'asserzione di Rondoni che vedeva la vita dell'uomo moderno svolgersi in una tempesta di fattori oncogeni e quella di Bastai che « la stessa malattia può essere causata da molte cause tra loro diverse. Naturalmente non è necessario che tutte queste cause siano presenti in ogni caso. Una volta potrà esservene una, un'altra volta un'altra e un'altra volta ancora una o più oppure anche varie e tutte insieme ».

Ciò porta ad attribuire particolare importanza alla patodisposizione individuale che, per le sue caratteristiche costituzionali genotipiche e paratipiche, si presenta più sensibile alle cause patogene.

Le stesse diverse strutture demografiche e biologiche naturali costituiscono condizioni di maggiore o minore disposizione all'azione delle noxae fisiche, chimiche, biologiche ed ambientali.

Ne consegue che le variabilità individuali consentono al cancro di rilevarsi, di essere percettibile, anche in relazione con la durata della vita e con la rapidità di evoluzione delle cellule cancerose che l'uomo sembra portare o, meglio, ospitare.

Il ritmo di sviluppo di queste cellule permetterà l'apparizione del cancro entro alcuni o più anni, per cui l'indiscusso progresso della medicina e di questa civiltà moderna, avendo determinato un aumento di 20 o 30 anni alla nostra vita media attuale, comporta un maggior numero di tumori in confronto al passato.

Senza soffermarsi a proiettare in una interessante sintesi le centinaia di esperienze, svolte con accurata metodologia da parte di numerosi studiosi per confermare la validità di accertare la portata dei vari fattori oncogeni, perchè ritengo siano ben note ai qualificati competenti invitati a questo Simposio, mi limiterò a ricercare nelle statistiche ufficiali dei vari Paesi del mondo alcune indicazioni fondamentali nell'etiologia dei tumori.

L'epidemiologia moderna consente di stabilire i rapporti tra le cause patologiche e le qualità di struttura della popolazione, di trarre deduzioni di ordine biologico e di ordine sociale, di accertare, selezionare e coordinare le varie ipotesi che possono emergere dall'osservazione clinica e di laboratorio, di rilevare gli eventuali fattori etiologici e infine di segnalare le opportune misure di controllo.

L'epidemiologia deve quindi necessariamente avvalersi di vari e vasti apporti scientifici e tecnici, alla rilevazione, alla qualificazione, al coordinamento ed alla valutazione dei quali è condizionato l'effettivo ausilio dell'indagine statistica.

Per quanto vasta possa esserne l'esperienza, il medico ha pur sempre dei limiti alla sua osservazione. La dottrina è alla base della conoscenza dei fenomeni patologici, ma da sola — e sia pur suffragata da una larghissima casistica — non è in grado di individuare esattamente tutti i fattori che concorrono alla formazione di un quadro epidemiologico. Non tutti i tipi e stadi del male possono essere direttamente osservati, discriminati, coordinati dal medico. Fattori selettivi, di ordine soggettivo sopratutto, possono alterare l'obiettività dell'osservazione: e d'altra parte è anche evidente, per esempio, che in un dato ospedale o presso un illustre clinico, i malati si recano a seconda della notorietà e della competenza dell'uno o dell'altro, non soltanto, ma anche a seconda delle proprie possibilità.

Preponderante comunque su tutti gli elementi condizionanti resta quello — naturale — della limitazione quantitativa delle osservazioni.

L'epidemiologia mira, invece, teoricamente, alla conoscenza di tutti i casi esistenti e, in ogni modo, porta alla formazione di un quadro completo dei fattori che determinano o influenzano la genesi e la evoluzione della ma-

lattia. Il metodo epidemiologico, insomma, per mezzo di indagini convergenti, completa il quadro clinico e può anche, in particolari casi, prospettare nuove ipotesi di lavoro alla biologia, all'etiologia, alla clinica.

E' nota la progressiva accentuazione della frequenza dei tumori nel tempo, in quanto tutte le statistiche dei vari Paesi hanno consentito di rilevare il notevole aumento che se ne è registrato dall'inizio del secolo ad oggi. Se si prende in esame l'andamento della mortalità tumorale nei 22 Paesi per i quali si hanno dei dati utilizzabili, si osserva che la mortalità dal 1900 al 1960 è in genere raddoppiata e triplicata.

Dall'esame delle cifre si rileva che *l'aumento non è stato di uguale entità in tutti questi Paesi, ma che anzi alcune collettività aventi già all'inizio del secolo un elevato standard di vita ed una alta mortalità tumorale hanno presentato in questo sessantennio le percentuali più limitate di aumento.* Infatti la Danimarca, la Svizzera, la Francia, la Svezia, i Paesi Bassi, la Norvegia, che erano i 6 Paesi con i quozienti più elevati di mortalità all'inizio del secolo, sono quelli che hanno avuto il minor incremento in questi 60 anni (tav. 1).

Tav. 1 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ALCUNI PAESI NEL 1900 E NEL 1960

(Quozienti per 1.000.000 di abitanti)

PAESI	ANNI		INCREMENTO PERCENTUALE	PAESI	ANNI		INCREMENTO PERCENTUALE
	1900	1960			1900	1960	
Danimarca	1.252	2.095	+ *67,3*	Finlandia.	625	1.553	+ *148,5*
Svizzera	1.230	1.880	+ *52,8*	Stati Uniti	630	1.492	+ *136,8*
Francia	1.055	1.968	+ *86,5*	Italia	522	1.456	+ *178,9*
Svezia	1.008	1.857	+ *84,2*	Nuova Zelanda . .	686	1.425	+ *107,7*
Paesi Bassi	937	1.683	+ *79,6*	Australia	685	1.294	+ *88,9*
Norvegia	900	1.639	+ *82,1*	Spagna.	392	1.078	+ *175,0*
Austria. . . .	738	2.501	+ *238,9*	Giappone	444	1.005	+ *126,3*
Belgio	584	2.262	+ *287,3*	Portogallo	197	953	+ *383,8*
Inghilt. e Gall.	829	2.159	+ *160,4*	Venezuela	157	608	+ *287,3*
Scozia	790	2.118	+ *168,1*	Colombia.	150	465	+ *210,0*
Germania Fed.	799	2.078	+ *160,1*				
Ungheria. . .	369	1.689	+ *357,7*				

Si osserva inoltre che alcune altre collettività umane, quali l'Austria, il Belgio, Inghilterra e Galles, Scozia, Germania, Ungheria, che avevano all'inizio del secolo una mortalità tumorale meno accentuata sono quelle che hanno registrato un notevole incremento e che attualmente presentano gli indici più elevati, superiori spesso a quelli dei Paesi del primo gruppo.

Le restanti dieci comunità hanno avuto caratteristiche particolari d'incidenza per la diversa struttura demografica ed il differente grado di organizzazione igienico-sanitaria. Si può soltanto ritenere che la Finlandia e

l'Italia potrebbero inserirsi nel 2° gruppo pur conservando una posizione differenziata.

Se si scompone il periodo di osservazione di 60 anni in due, un primo che metta in evidenza l'incremento verificatosi dal 1928-30 ad oggi ed un secondo che indichi soltanto la percentuale di aumento dall'inizio del secolo al 1928-30, si ha la possibilità di rilevare che la Danimarca ha avuto nell'ultimo trentennio un maggiore incremento nei confronti del primo periodo, ma ciò può facilmente comprendersi, perchè l'estensione della registrazione dei decessi alle zone rurali in questo Paese s'è realizzata soltanto nel secondo periodo.

Invece la Francia per l'alta percentuale d'aumento determinatosi dopo il 1928-30 dev'essere considerata insieme alla Finlandia, Italia e Belgio per l'eguale caratteristica evolutiva tumorale accentuatasi in questo secondo periodo, nel quale il fenomeno patologico ha presentato la sua fase ascendente (tav. 2).

Un'altra considerazione da porre, e che risalta dall'esame delle percentuali d'aumento nel primo periodo, è che l'Ungheria, l'Austria, la Scozia

Tav. 2 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ALCUNI PAESI NEI PERIODI 1900-02, 1928-30 E 1958-60

(*Quozienti per 1.000.000 di abitanti*)

PAESI	PERIODI			VARIAZIONI PERCENTUALI		
	1900-02	1928-30	1958-60	1928-30 / 1900-02	1958-60 / 1928-30	1958-60 / 1900-02
Svizzera	1.221	1.474	1.924	*21*	*30*	*58*
Danimarca	1.282	1.431	2.075	*12*	*45*	*62*
Paesi Bassi	951	1.241	1.646	*30*	*33*	*73*
Norvegia	917	1.234	1.627	*35*	*32*	*77*
Svezia	1.009	1.297	1.796	*29*	*38*	*78*
Francia	1.039	953	1.940	*– 8*	*104*	*87*
Australia	685	959	1.298	*40*	*35*	*89*
Giappone	483	682	978	*41*	*43*	*102*
Nuova Zelanda	686	1.018	1.463	*48*	*44*	*113*
Stati Uniti	641	964	1.478	*50*	*53*	*131*
Finlandia	625	707	1.524	*13*	*116*	*144*
Inghilterra e Galles	849	1.438	2.142	*69*	*49*	*152*
Germania	808	1.216	2.034	*50*	*67*	*152*
Scozia	810	1.454	2.092	*80*	*44*	*158*
Spagna	411	686	1.078	*67*	*57*	*162*
Italia	529	661	1.399	*25*	*112*	*164*
Austria	738	1.566	2.492	*112*	*59*	*238*
Belgio	584	942	2.192	*61*	*133*	*275*
Ungheria	370	985	1.654	*166*	*68*	*347*
Portogallo	197	456	911	*131*	*100*	*362*

e l'Inghilterra e Galles, appartenenti al secondo gruppo, avendo avuto il maggiore incremento dal 1900-1902 al 1928-1930, hanno registrato nel secondo periodo un incremento minore. Analogo rilievo si trae dal confronto dei dati del Portogallo, della Spagna, della Nuova Zelanda e dell'Australia, nonostante le diverse caratteristiche demografiche ed i differenti sistemi di rilevazione. In questa valutazione il numero delle comunità esaminate è stato ridotto a venti con la eliminazione del Venezuela e della Colombia.

La disamina delle cifre in questi due periodi conferma il rilievo generale, dedotto dalla valutazione dell'andamento del fenomeno tumorale dal 1900 ad oggi, e mette in evidenza che le percentuali d'incremento non subiscono notevoli modificazioni soltanto nei Paesi nei quali l'incidenza della mortalità per tumori ha superato la sua fase d'ascesa.

S'è voluto inoltre ricercare l'attendibilità di questa rilevazione attraverso l'indice di correlazione del Bravais-Pearson e s'è avuta conferma della relazione inversa ($r = -0{,}604$) fra livello iniziale della mortalità tumorale e l'incremento percentuale negli ultimi dieci anni (tav. 3), *nel senso che all'aumento del livello iniziale corrisponde una diminuzione statisticamente significativa dell'incremento attuale.*

Tav. 3 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ALCUNI PAESI

Variazioni tra il 1951 e il 1960.

PAESI	VARIAZIONE PERCENTUALE	PAESI	VARIAZIONE PERCENTUALE
Portogallo	+ *54,5*	Paesi Bassi	+ *12,7*
Colombia	+ *42,3*	Francia	+ *11,7*
Giappone	+ *27,7*	Belgio	+ *11,0*
Italia	+ *27,7*	Inghilterra e Galles	+ *10,4*
Ungheria	+ *27,6*	Scozia	+ *10,1*
Spagna	+ *24,9*	Finlandia	+ *8,8*
Svezia	+ *20,1*	Stati Uniti	+ *4,5*
Germania Federale	+ *19,8*	Norvegia	+ *3,5*
Danimarca	+ *18,4*	Australia	+ *2,7*
Austria	+ *16,6*	Nuova Zelanda	— *2,1*
Venezuela	+ *16,2*	Svizzera	— *2,1*

Da questa rapida disamina si è indotti a ritenere che, *quando in una collettività sia stato raggiunto un livello massimo di incidenza del fenomeno, questo tenda poi a stabilizzarsi ed a conservare una frequenza costante, oscillante entro una certa ampiezza, prima di presentare nuove caratteristiche di evoluzione.*

Questa osservazione dispone a supporre — come è stato possibile rilevare, d'altronde, per molti altri fenomeni patologici — che esista anche per i tumori un ciclo evolutivo nel tempo, per cui i Paesi, nei quali la frequenza dei tumori ha raggiunto in un determinato momento una certa punta massima, tenderanno a presentare — in un periodo successivo più o meno lungo — soltanto modici aumenti, che parrebbe legittimo attribuire, più che ad una accentuata, sebbene ridotta, manifestazione del fenomeno in sè, alla migliorata diagnostica e, sopratutto, alla mutata struttura per età della popolazione, che col volger del tempo presenta, nella sua composizione, percentuali crescenti di appartenenti ad età avanzate. A questo proposito sarà bene ricordare che dall'inizio del secolo al 1960 l'aumento della popolazione nei suddetti Paesi è stato nel complesso dell'11,9 %, mentre quello delle classi aventi più di 55 anni del 18,7 %. Quindi è evidente un incremento maggiore nell'età avanzate.

Il complesso delle accennate osservazioni e deduzioni potrebbe quindi giustificare, sotto il profilo etiologico, l'orientamento delle ricerche verso il quadro di una malattia dovuta, in parte, ad un possibile fattore infettivo o, meglio, virale. Questo concetto, già espresso a Barcellona nel 1954 al Congresso Internazionale dell'American College of Chest Physicians, trova ancora oggi una nuova conferma sia per la tipica curva, rappresentante l'andamento nel tempo del fenomeno, assai similare a quella delle malattie infettive, e sia per le discusse modalità d'origine e di moltiplicazione dei virus. Inoltre devesi tener presente che delle *trentaquattro cause patologiche* (alastrim, coriomeningite linfocitaria, congiuntiviti da inclusioni, cherato-congiuntivite epidemica, coriza, encefalite letargica, encefaliti extra-europee, leucoencefaliti, febbre aftosa, febbre da flebotomi, morbillo, rosolia, megaleritema epidemico, esantema subitaneo, varicella, vaiolo umano, vaiolo vaccino, influenza, epatite epidemica, erpete, linfogranuloma benigno, linfo-reticulosi benigna da inoculazione, malattia di Bornholm, mononucleosi infettiva, parotite, polmoniti atipiche, poliomielite anteriore acuta, psittacosi ed ornitosi, rabbia, tumori trasmissibili all'uomo, dengue, febbre gialla, febbre della Vallata del Rift, herpes zoster), *attribuite a virus, soltanto alcune hanno consentito la identificazione dell'agente biologico ultramicroscopico.*

Sarà bene ricordare che nel 1960 le dottoresse Sarah E. Steward e Berenice E. Eddy hanno ripreso e affinato alcune ricerche fatte da un loro collega di origine polacca, il dottor Ludwig Gross. Questi, escluso il tradizionale concetto di eredità tumorale, ha espresso la suggestiva ipotesi di una infezione « verticale »: in altre parole, mentre le comuni malattie infettive (tifo, influenza, tubercolosi, ecc.) si trasmettono da fratello a fratello, da marito a moglie, da estraneo a estraneo, creando orizzontalmente una linea di contagio, per i tumori l'epidemia esiste, ma viene diffusa verticalmente, il contagio, cioè, discende da antenati vicini o lontani, da madre « infetta » o « portatrice » a figlia o figlio, da nonno « infetto » o « portatore » a nipote, e così via. La causa di tale infezione sarebbe un virus, cioè uno di

quei microrganismi che non si riesce a mettere in evidenza; il virus entrato in una cellula vivente ne attacca il nucleo, mescola il proprio nucleo con quello della cellula-preda e da questa violazione biologica scaturisce una abnorme proliferazione di cellule figlie, che presentano gli stessi caratteri della cellula attaccante, e a loro volta, quindi, sono infette. Alcuni topolini, a cui vennero iniettati filtrati di milza di altri topi infetti, morirono in laboratorio di tumore sperimentale: al tavolo anatomico l'autopsia dei piccoli animali confermava la diagnosi clinica.

Le dottoresse Steward e Eddy virulentando, attraverso successive colture, questo agente patogeno notarono che esso produceva non uno, ma tumori multipli negli animali da laboratorio: definirono *polioma* la malattia responsabile di queste morti. Dalle ricerche delle dottoresse statunitensi sembra che i tumori vengano determinati da un ultramicroscopico essere vivente.

Attualmente il problema dell'etiologia del cancro è stato di nuovo dibattuto al recente Congresso di Mosca del 1962 attraverso due impostazioni diverse.

Le due scuole presenti hanno ancora una volta sostenuto i due concetti, apparentemente antitetici tra loro, di cui uno fa risalire le cause del cancro ad agenti infettanti, cioè ai virus, l'altro ad una origine più complessa di carattere biochimico. Circa il primo concetto basterà ricordare l'esauriente relazione del russo professor Zilber, secondo la quale: « il processo di cancerizzazione comporterebbe due fasi: la prima consisterebbe in una trasformazione ereditaria delle cellule normali in cellule tumorali. Questa fase è provocata dal virus ed è priva di manifestazioni cliniche. In una seconda fase le cellule tumorali formate si riproducono (ed il virus non gioca qui alcun ruolo importante) per arrivare alla malattia cancerosa clinicamente apparente ». *Questa teoria spiega così l'assenza dei virus oncogeni che si tenta inutilmente di mettere in evidenza nei tumori umani.*

All'inizio della trasformazione ereditaria, si deve ammettere che l'ADN (acido desossiribonucleico) dei virus si introduce nella cellula e va a modificare il messaggio genetico inserendosi nei cromosomi. L'ADN modificato della cellula tumorale può provocare la formazione di cellule tumorali, mentre il virus non può essere individuato.

Questa integrazione dell'ADN virale nell'ADN cellulare non è obbligatoriamente immediata: può essere ritardata (latente) da inibitori specifici o da fattori la cui natura non è ancora conosciuta.

Questi virus, che possono essere di vari ceppi, secondo i lavori pubblicati da Enders e coll. in USA, determinano la trasformazione di una cellula normale dall'equilibrio stabile in una cellula anomala di natura neoplastica. Si è potuto determinare che, per lo sviluppo della malattia, non è necessaria la continua presenza del virus: quando ha colpito ed ha mutato un gruppo di cellule in cellule proliferanti, esso può anche scomparire e l'affezione si diffonde da sè. In breve, il virus-ombra, dopo aver agito da « agente »

prima e da « catalizzatore » poi, favorisce l'aberrante processo e può scomparire, mentre la reazione a catena procede inesorabilmente.

L'eminente virologo della Duke University, Giuseppe Beard, ha di recente affermato che i lavori di Gross hanno chiaramente stabilito l'etiologia virale nella leucemia ed indicato nuove prospettive nella genesi dei tumori.

Per quanto concerne il secondo concetto, che fa risalire le cause del cancro a stimolazioni di carattere chimico, fisicomeccanico, forse anche immunologico e quindi biologico, si concorda nell'azione concausale di questi molteplici fattori accogliendo così in parte quanto è stato relazionato dal dottor Hueper del Servizio Sanitario Americano.

Tav. 4 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ALCUNI PAESI NEI PERIODI 1950-52 E 1958-60, SECONDO LA SEDE

PAESI — PERIODI	STOMACO	TRACHEA, BRONCHI, POLMONI	MAMMELLA	UTERO	PROSTATA	LEUCEMIE ED ALEUCEMIE	TOTALE
A – Variazioni percentuali tra il periodo 1950-52 e il periodo 1958-60							
Canada	— 22,3	+ 42,3	+ 2,6	— 19,7	+ 7,1	+ 23,9	—
Colombia. . . .	+ 12,5	+ 5,3	+ 40,0	+ 2,9	+ 35,0	+ 60,0	+ 14,6
Cile	— 0,8	+ 14,3	+ 42,3	+ 9,8	+ 47,1	+ 76,5	+ 15,3
Stati Uniti . . .	— 23,2	+ 50,0	+ 4,8	— 18,9	+ 5,8	+ 14,7	+ 4,7
Venezuela . . .	+ 26,2	+ 95,0	+ 27,8	+ 13,6	+ 72,2	+125,0	+ 31,0
Israele	+ 0,7	+ 69,8	+ 36,0	+ 3,3	+ 48,6	+ 45,2	+ 25,8
Giappone . . .	+ 17,2	+240,0	+ 5,9	— 21,0	+233,3	+ 68,7	+ 23,9
Germania Feder.	— 5,7	+ 43,5	+ 13,2	— 7,0	+ 16,2	+ 25,5	+ 9,9
Belgio	— 2,9	+ 24,4	+ 2,5	— 2,6	+ 9,0	+ 19,2	+ 6,1
Danimarca . . .	— 11,4	+ 64,3	+ 7,5	+ 10,8	+ 35,3	+ 21,5	+ 14,8
Finlandia. . . .	— 23,0	+ 35,1	+ 31,7	— 8,1	+ 39,7	+ 45,7	+ 4,4
Francia	— 10,8	+ 57,6	+ 17,9	— 2,5	+ 54,0	+ 46,3	+ 7,4
Irlanda.	— 6,1	+ 94,7	+ 16,5	— 2,9	+ 30,6	+ 56,7	+ 13,8
Italia	— 1,8	+ 81,9	+ 16,2	+ 8,9	+ 50,8	+ 35,1	+ 18,9
Norvegia . . .	— 22,5	+ 54,1	+ 6,8	— 4,2	+ 26,7	+ 13,1	+ 3,2
Paesi Bassi . . .	— 17,7	+ 61,2	+ 10,5	— 15,9	+ 24,6	+ 34,0	+ 10,5
Ingh. e Galles	— 6,3	+ 53,0	+ 6,4	— 3,3	+ 14,6	+ 27,3	+ 8,7
Scozia	— 11,3	+ 56,9	+ 8,1	— 8,0	+ 14,2	+ 21,9	+ 7,0
Irlanda Nord .	— 1,9	+ 74,8	+ 4,8	— 20,6	+ 27,5	+ 47,2	+ 8,4
Svezia	— 10,5	+ 51,8	+ 16,0	+ 14,8	+ 54,8	+ 22,6	+ 12,4
Svizzera	— 18,7	+ 27,6	+ 2,5	+ 9,1	+ 16,7	+ 11,3	+ 1,3
Australia	— 24,9	+ 55,0	— 2,5	— 11,8	+ 7,0	+ 21,7	+ 2,0
N. Zelanda. . .	— 23,4	+ 37,4	— 11,7	— 14,6	+ 4,9	+ 26,4	— 3,4
TOTALE . . .	**— 7,3**	**+ 51,7**	**+ 6,8**	**— 11,8**	**+ 18,3**	**+ 27,9**	**+ 7,8**
B – Su 100.000 abitanti							
1950-52 . .	*30,0*	*12,0*	*10,3*	*18,6*	*10,9*	*4,3*	*140,5*
1958-60 . .	*27,8*	*18,2*	*11,0*	*16,4*	*12,9*	*5,5*	*151,5*

È risultato che in 23 comunità, aventi dati attendibili, recenti, in questo ultimo decennio, *dal 1950 al 1960, l'incremento dei decessi per forme tumorali è stato circa l'8 % nel complesso* (tav. 4).

Delle varie localizzazioni, quelle dello stomaco hanno registrato un notevole decremento, pari al 7,3 % e quelle dell'utero del 12 %; mentre le forme broncopolmonari hanno segnato un incremento del 51 %; le leucemie di circa il 28 %, i tumori della prostata del 18 %, quelli dei seni del 7 %.

Le variazioni rilevate nelle altre sedi non hanno portato a modificazioni significative nell'ultimo decennio.

È indiscusso che questa differenziata frequenza nelle morti tumorali porta ad attribuire ai fattori fisiochimici ed ambientali una notevole importanza, almeno come agenti concausali.

Un interessante studio dell'OMS, attuato in 24 Paesi, ha confermato l'attendibilità delle risultanze indicate, come si può rilevare dalla tavola 5.

Tav. 5 – MEDIANE DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER TUMORE PER 100.000 ABITANTI, SECONDO IL TIPO DEL TUMORE

(Paesi della tav. 4 e Berlino Ovest)

TUMORI	PERIODI		VARIAZIONE PERCENTUALE
	1950-52	1958-60	
T. m. della trachea, dei bronchi, dei polmoni . .	11,4	18,2	+ *59,6*
Linfosarcoma e altri tumori del tessuto linfatico ed ematopoietico (escluse leucemie e aleucemie)	3,7	5,4	+ *45,9*
T. m. del retto	5,6	7,9	+ *41,1*
Leucemie ed aleucemie	4,5	5,8	+ *28,9*
T. m. della pelle	1,8	2,0	+ *11,1*
T. m. della mammella	12,0	12,8	+ *6,7*
T. m. dell'intestino (escluso il retto)	14,6	15,3	+ *4,8*
T. m. del laringe	1,2	1,2	—
T. m. della cavità boccale e del faringe	2,8	2,7	— *3,6*
T. m. dell'esofago	3,6	3,4	— *5,6*
T. m. dello stomaco	34,4	31,2	— *9,3*
T. m. delle ossa e del tessuto connettivo	2,2	1,9	— *13,6*

Inoltre, se si pone l'attenzione alle morti per cancro in Italia, si rileva che le localizzazioni allo stomaco costituiscono il 24 % dei decessi tumorali; quelle del fegato e vie biliari il 9,7 %; quelle dell'intestino l'8,9 %; mentre le forme broncopolmonari l'8,4 %.

Queste sono le più frequenti sedi dei tumori.

Se da questa esposizione si passa ad osservare la distribuzione percentuale in alcuni settori di attività lavorativa, si constata che le localizzazioni broncopolmonari più elevate, pari al 23 %, si hanno nei lavoratori

qualificati, in quelli addetti alle macchine ed impianti e nel personale avente funzioni tecniche, amministrative, e, pari al 15-16 %, negli addetti all'industria, al commercio ed artigianato. Nelle professioni e arti liberali, nei pensionati e nei lavoratori dei campi e della pesca si hanno le percentuali più basse.

L'altra sede avente i valori più alti, è quella gastroduodenale, che supera il 32 % negli agricoltori e pescatori ed il 24 % nei lavoratori dell'industria, negli artigiani, nei pensionati e nei benestanti.

La localizzazione al fegato ed alle vie biliari si presenta con una percentuale d'incidenza quasi uguale in tutte le varie categorie professionali (tav. 6).

Questi dati consentono una valutazione orientativa e non possono, trattandosi di indici di composizione, esprimere l'incidenza effettiva delle differenti forme tumorali nelle varie attività lavorative.

Tav. 6 – Mortalità per tumori in Italia nel 1957, secondo la professione

(*Rapporti percentuali di composizione*)

Localizzazioni tumorali	Profess. e arti liberali e assimilate	Profess. amminist. tecniche e operative varie	Lavoraz. agrarie, zootecniche, pesca	Lavoraz. industr. e artigiane	Arti grafiche, installaz. e funz. macchine e impianti	Commercio e servizi	Casalinghe e persone in attesa di I^a occupaz.	Pensionati, benestanti, inab., altre	Totale
Cavità boccale e faringe	1,7	2,5	3,8	3,0	3,1	2,6	0,9	3,4	2,4
Stomaco	16,6	13,2	32,4	24,0	18,5	22,0	21,4	24,9	23,9
Intestino	11,6	8,3	7,7	7,1	6,9	7,9	10,2	10,4	8,9
Fegato e vie biliari	7,4	7,0	9,4	8,7	7,4	9,0	11,1	9,5	9,7
Altri organi dell'app. digerente	4,3	5,1	5,5	5,5	4,8	5,2	4,3	5,8	4,9
Trachea, bronchi e polmoni	10,9	22,9	6,7	15,2	22,7	16,0	3,4	8,9	8,4
Altri organi dell'app. respiratorio	2,1	4,5	2,4	4,5	6,3	4,2	1,1	3,3	2,5
Mammella	8,2	2,5	1,7	1,9	0,7	3,2	12,4	4,4	6,6
Utero	4,6	1,4	1,8	1,8	0,6	2,9	10,8	3,2	6,3
Altri organi genitali della donna	2,8	0,6	0,4	0,4	0,2	1,0	3,8	0,9	1,6
Prostata	3,3	3,6	5,7	2,8	2,4	3,1	—	6,0	3,1
Organi urinari	3,2	4,6	3,7	3,7	5,0	4,0	2,5	4,3	3,3
Altre localizz. di tumori maligni	9,3	8,1	8,8	9,0	9,7	7,9	9,1	7,5	8,4
Leucemie ed aleucemie	3,0	3,7	2,8	3,6	3,4	2,7	2,4	2,0	2,6
Altri tumori del tessuto linfatico ed ematopoietico	5,3	5,9	3,3	4,2	4,9	4,4	2,1	2,1	3,2
Tumori benigni di natura non specificata	5,7	6,1	3,9	4,6	3,4	3,9	4,5	3,4	4,2
Totale	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

Si evidenzia comunque che i fattori fisio-chimici ed ambientali, che sono sempre in rapporto con le condizioni abituali di vita e di lavoro, determinano in modo diverso, a seconda della loro intensità e frequenza, una graduazione nel tempo, che intercorre fra lo stimolo e la manifestazione tumorale.

La maggiore o minore recettività alle noxae intercorrenti e concausali è condizionata a sua volta dalla reattività e resistenza individuale.

In rilievo conclusivo si può quindi essere orientati dalle cifre esposte sulla mortalità tumorale nei vari Paesi del mondo ad ammettere una probabile etiologia virale, rendendo così un ulteriore riconoscimento scientifico al batteriologo francese A. Borrel che per primo nel lontano 1903 *ritenne che il cancro potesse esser causato da un virus.*

Tutto ciò può anche consentire una conclusione, che direi di ordine pratico, e che può essere considerata non estranea ai fini del nostro Simposio, bensì diretta a valorizzarne l'impostazione e lo svolgimento. Se ulteriori studi potranno, come si ha legittimo potere di supporre, confermare la tesi esposta, vale a dire la tesi della doppia fase di sviluppo del fenomeno patologico tumorale: la prima, di carattere virale modificante la struttura della cellula, senza peraltro provocare ancora la malattia tumorale; la seconda, che, stimolata da una serie infinita di fattori di carattere prevalentemente esogeni, « scatena » la cellula abnorme ad una proliferazione anarchica ed incontenibile, si prospettano sempre più decisive le possibilità di una azione di profilassi dei tumori, mediante la lotta per la estinzione graduale delle concause, che determinano la esplosione effettiva del fenomeno morboso.

RIASSUNTO

L'A. mette in evidenza come si possa essere orientati dalle cifre esposte sulla mortalità tumorale nei vari Paesi del mondo ad ammettere una probabile etiologia virale, rendendo così un ulteriore riconoscimento scientifico al batteriologo francese A. Borrel, che per primo, nel lontano 1903, *ritenne che il cancro potesse essere causato da un virus.*

Infatti è risultato che esiste anche per i tumori un ciclo evolutivo nel tempo, per cui i Paesi, nei quali la frequenza dei tumori ha raggiunto in un determinato momento una certa punta massima, tenderanno a presentare — in un periodo successivo più o meno lungo — soltanto modici aumenti, che parrebbe opportuno attribuire, più che ad una accentuata, sebbene ridotta, manifestazione del fenomeno in sé, alla migliorata diagnostica e, soprattutto, alla mutata struttura per età della popolazione, che col volger del tempo presenta, nella sua composizione, percentuali crescenti di appartenenti ad età avanzate.

Se ulteriori studi potranno confermare, come si ha legittimo potere di supporre, la tesi esposta, vale a dire della doppia fase di sviluppo del fenomeno patologico tumorale: la prima, di carattere virale modificante la struttura della cellula senza peraltro provocare ancora la malattia tumorale; la seconda, che stimolata da una serie infinita di fattori di carattere prevalentemente esogeni « scatena » la cellula abnorme ad una proliferazione anarchica ed incontenibile, si prospettano sempre più decisive le possibilità di una azione di profilassi dei tumori, mediante la lotta per l'estinzione graduale delle concause, che determinano l'esplosione effettiva del fenomeno morboso.

RÉSUMÉ

L'Auteur fait remarquer que les données sur la mortalité par tumeurs dans les divers pays du monde portent à admettre la probabilité d'une étiologie virale, en reconaissant une fois de plus les mérites scientifiques du bactériologue français A. Borrel, qui pour le premier, en 1903, estima que le cancer pouvait être causé par un virus.

En effet, il y a aussi pour les tumeurs un cycle évolutif dans le temps; par conséquent les pays, ou la fréquence des tumeurs en un instant déterminé a atteint un certain point de maximum, tendent à presenter (dans une période successive plus ou moins longue) seulement des augmentations réduites, qu'on pourrait attribuer non pas au phénomène lui-même, mais à un meilleur diagnostic et, surtout, aux changements de la structure par âge de la population qui dans le temps présente un pourcentage croissant de personnes âgées.

On peut supposer que les études futures confirmeront la thèse qu'on a exposé, c'est-à-dire d'une double phase de développement du phénomène pathologique tumoral : la première, de caractère viral, qui transforme la structure de la cellule, sans causer encore la maladie tumorale; et la seconde qui, sous le stimulus d'une série infinie de facteurs ayant un caractère pour la plupart exogène, excite la cellule anormale à une proliferation désordonnée qu'on ne peut pas contenir. Il en ressort que les possibilités de traitement dest umeurs seront pourtant toujours meilleures, grâce à la lutte pour l'estinction graduelle des causes concomitantes qui déterminent l'éclat effectif du phénomène morbide.

SUMMARY

The Author, illustrates that from figures on death rates from neoplasms in various countries, a probable virus cause could be admitted, thus giving further scientific recognition to the French bacteriologist A. Borrel, who back in 1903, *held that cancer could be caused by a virus.*

In fact it has been found that also neoplasms have an evolution cycle. In countries where the frequency of neoplasms has reached a maximum point at a given moment, there is then a tendency, over a more or less long subsequent period, to increase only slightly, which can be attributed more to improvements in diagnosis than an accentuated (although reduced) manifestation of the phenomenon itself and above all, to the changes in the age structure of the population, which at present shows percentage increases in the old aged.

If further studies (and there is legitimate reason to believe such) can confirm the ideas illustrated, that is, the double phase of development of the pathological phenomenon of neoplasms; the first, of a virus nature, which changes the cell structure, without however causing the neoplasm; the second, which stimulated by an infinite series of factors, prevalently exogenous, causes the prolific and unrestrained reproduction of the abnormal cells, there can be decided prospects for the possibility of prophylactic treatment of neoplasms, by trying to gradually wipe out the causes which determine the actual eruption of the disease.

BIBLIOGRAFIA

BEARD J. W. : *The fallacy of the concept of virus : a review.* Cancer Res., n. 16, 1956.

BORREL A. : *Epithélioses infectieuses et epithéliomas.* Annales Institut Pasteur, vol. 18, pag. 81, 1903.

DENOIX P. : *Les cancers humains.* Ed. Hachette, 1959.

DE SZILVAY G. : *Il virus e gli acidi nucleici nell'etiologia del cancro.* Minerva Medica, vol. 54, 1963.

DI MACCO G. : *Patodisposizione e cancerogenesi.* Neoplasia, vol. 14, n. 1, 1963.

EDDY B. E. e Coll. : *Hemagglutination with S-E polyom a virus.* Virology, vol. 6, 1958.

FRAENKEL-CONRAT H. : *The role of the nucleid acid in the reconstitution of active tobacco mosaic virus.* Journal American Chemical Society, vol. 78, 1956.

GROSS L. : *On the virus etiology of leukemia.* Proc. 3rd Nat. Cancer Conf. (Lippincott), 1957.

HUEBNER R. J. e Coll. : *Mouse polyoma virus in a rural ecology.* Ciba Foundation Symposium on Tumour Viruses of Murine Origin, Londra, 1962.

HUEPER W. C. : *Environmental cancer : a review.* Cancer Res., n. 12, 1952.

KOZLOFF L. M. : *Mechanism of viral invasion*. In R. E. Zirkle, a Symposium on Molecular Biology, Chicago, 1959.

L'ELTORE G. : *Tumori dell'apparato respiratorio. Caratteristiche d'incidenza e cause oncogene*. Minerva Medica, n. 14, 1955.

LOWFF A. : *The dynamics of viral functions*. Proceedings of Royal Society, B, vol. 154, 1961.

MONTALDO G. : *La cellula del cancro*. Orizzonte medico, anno 18, 1963.

PUNTONI V. : Atti del Simposio nazionale di Virologia. Annali Sclavo, n. 5, 1961.

ROWSON K. E. K. : *I virus oncogeni e il cancro*. Recenti Progressi in Medicina, vol. 33, 1962.

STEWARD S. E. e Coll. : *Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried in tissue culture*. Journal of the National Cancer Institut, vol. 20, 1958.

VIOLANTE A., STEVE-BOCCIARELLI D. : *Virus oncogeni al microscopio elettronico; rivista sintetica e studi sperimentali*. Rendiconti Istituto Superiore Sanità, vol. 25, 1962.

ZILBER L. A. (Mosca) : *Virus et cancer : synthèse*. Médecine et Hygiène, 30 gennaio 1963.

Prof. CESARE CHIAROTTI
Direttore Generale dei Servizi di Medicina Sociale del Ministero della Sanità

I CENTRI ONCOLOGICI NEGLI STUDI STATISTICO-EPIDEMIOLOGICI DELLE MALATTIE NEOPLASTICHE

La epidemiologia studia l'incidenza cronologica e territoriale delle manifestazioni morbose nelle collettività umane, allo scopo di individuarne le cause determinanti e le condizioni di ordine ambientale biologico e sociale che le favoriscono e ne ostacolano lo sviluppo.

Le osservazioni epidemiologiche integrano gli studi clinici e sperimentali nelle ricerche sui fattori eziologici delle malattie, allo scopo di indicare le misure utili al controllo e, in senso più vasto, con la finalità di promuovere lo stato di sanità degli individui componenti le collettività.

Le osservazioni cliniche di singoli medici, le sperimentazioni di laboratorio di singoli ricercatori hanno forzatamente dei limiti quantitativi che non consentono di valutare, selezionare e coordinare tutti gli aspetti del fenomeno patologico, donde la necessità di trasferire in un campo più vasto le osservazioni medesime. A questo tendono gli studi epidemiologici, che estendono, almeno teoricamente, le osservazioni a tutti i casi esistenti, consentono più realisticamente l'acquisizione di quadri completi dei fattori che condizionano la genesi e l'evoluzione del fenomeno patologico.

Gli studi epidemiologici, a differenza delle esperimentazioni di laboratorio, hanno come campo di studio non specie animali più o meno affini biologicamente alla specie umana, ma la stessa specie umana e, a differenza della clinica, non singoli individui, ma intere collettività, sollecitate da molteplici fattori condizionanti; essi per mezzo di indagini coordinate selezionano questi fattori e i quadri clinici; prospettano nuove ipotesi di lavoro al laboratorio e alla clinica; verificano, confermano od escludono le deduzioni del laboratorio e della clinica.

In passato la epidemiologia veniva intesa come studio riguardante unicamente le malattie infettive e parassitarie. Il progresso medico-scientifico ha ora reso più vasti i limiti della azione sanitaria a carattere preventivo; la medicina oltre che diagnosi e cura degli stati morbosi

vuole essere indicazione e attuazione dei mezzi utili per conservare la salute di fronte a qualsiasi evento morboso. E parallelamente la epidemiologia ha esteso il suo campo di indagine a tutti i fenomeni patologici che assumono carattere di manifestazione collettiva, qualunque ne sia la eziologia ed il meccanismo ezio-patogenetico.

Nelle sue investigazioni la epidemiologia viene a trovarsi assai spesso di fronte a malattie pluricausali o comunque influenzate in modo determinante da cause molteplici, ciascuna delle quali svolge un ruolo importante sia sulla disposizione ad ammalare sia sulla gravità del quadro morboso, sia ancora sulla evoluzione della malattia.

La enucleazione di ciascuna di queste cause, variamente interferenti, è appunto la finalità della investigazione epidemiologica, che portando la sua attenzione su un numero esteso di individui, è in grado di valutare attraverso il metodo statistico (rapporti, correlazioni, medie) il ruolo e la importanza di ciascuna di esse.

La epidemiologia imposta i suoi studi secondo un metodo: si pone una ipotesi, la verifica e dalle conclusioni trae materia per nuove ipotesi.

Nelle sue ricerche l'investigazione epidemiologica si avvale del metodo statistico, che trova in questo settore importante campo di applicazione. Dice L'Eltore che dalla ricerca delle uniformità che possono presentare i fatti emergono le leggi: i fatti non sono sottomessi alle leggi, bens le leggi ai dati.

In ordine alle necessità pratiche la epidemiologia statistica può essere impostata sia definendo il gruppo da studiare e ricercando in esso i casi che interessano, sia raccogliendo i casi e stabilendo da che gruppo di popolazione provengono (Checcacci).

Per quanto ha riferimento alla malattia neoplastica gli studi epidemiologici hanno senza dubbio importanza preminente e dobbiamo essere grati all'Istituto Centrale di Statistica che con questo Simposio ne vuole puntualizzare i metodi e le finalità per la loro corretta impostazione e interpretazione.

Non possiamo tuttavia nascondere la eccezionale difficoltà di trarre da questi studi deduzioni senz'altro valide ai fini eziopatogenetici e clinici; qualsiasi deduzione può comunque costituire ipotesi di ulteriore lavoro, punto di partenza per altri studi, per spingere oltre le nostre conoscenze.

A proposito di queste difficoltà e della cautela con cui i dati statistico-epidemiologici devono essere interpretati, mi piace qui ricordare in sintesi il pensiero di Gennaro Di Macco sulla interpretazione dei fenomeni che si osservano nella patologia umana.

Osserva il Di Macco che nei fenomeni patologici dell'individuo si integrano in un indissolubile intreccio la causalità e la casualità.

« Le noxae qualitative e quantitative di grado notevole, tale da annullare le differenze individuali di reazione legate al fattore variabilità, produ-

cono sempre effetti (la malattia, l'exitus, ecc.) con quadri sintomatologici costanti, caratteristici, per cui da essi è possibile risalire alla causa; in questi casi perciò esiste una specificità eziologica nella quale la causalità deterministica è del tutto rispettata con piena validità del binomio causa-effetto, come quello di effetto-causa.

Se, per la sua limitata intensità, la noxa è tale da non impedire il manifestarsi della differente reattività individuale, gli effetti variano dalla indifferenza alla più elevata gravità; la specificità eziologica in questo caso può essere presente nei casi in cui la noxa è stata efficiente.

Qui la causalità è libera, non necessaria, facoltativa, essendo intervenuta la variabilità del fattore terreno che ha influito sull'azione dell'agente patogeno, per cui il fenomeno non si avvera secondo leggi deterministiche, ma secondo leggi statistiche; al determinismo causale subentra l'indeterminismo casuale collegato alle diversità individuali.

Ma in patologia si verifica una terza situazione rappresentata da quadri patologici (malattie, sindromi, manifestazioni reattive definite) che possono essere prodotti ciascuno da cause molteplici di vario genere, caratterizzati perciò non dalla eziologia, ma dalla patogenesi, quadri pertanto eziologicamente aspecifici, ma dotati di specificità patogenetica, quadri nei quali la natura della causa non ha importanza, poichè in essi al principio della causalità deterministica subentra il fattore costituzionale che attua la reazione mediante processi patogeneticamente definiti.

Nella patologia moderna l'indeterminismo acquista sempre più alto valore rispetto al determinismo; la casualità si afferma sempre più validamente con le sue leggi statistiche sulla causalità; la costituzione individuale e nell'uomo la personalità assumono sempre più ragguardevoli funzioni nel binomio causa-effetto, nei fenomeni patologici dei quali appare rivalutato il concetto ippocratico del terreno e quindi della patodisposizione, oggi accresciuta per l'incremento della variabilità individuale come aspetto deteriore della civiltà e del progresso ».

Questi concetti sembrano limitare la validità pratica delle osservazioni epidemiologiche ai fini di derivarne deduzioni ineccepibili sui fattori eziopatogenetici e sulla evoluzione clinica; tuttavia non vi è dubbio che gli studi statistico-epidemiologici e statistico-clinici, se condotti con metodo scientifico e interpretati con razionale cautela, forniscono importanti elementi per il progresso delle nostre conoscenze anche nei riguardi della malattia neoplastica, malattia ad eziologia incerta e condizionata nella genesi e nella evoluzione da tanti fattori concorrenti.

Un Comitato di esperti, qualificati ad alto livello, appartenenti a diverse Nazioni, convocato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità nel novembre del 1962, nello stendere il rapporto conclusivo formulava le

seguenti proposizioni di carattere generale, in ordine alla organizzazione sui servizi per la lotta contro i tumori:

1) la lotta anticancerosa deve essere rivolta a tutti i gruppi di popolazione;

2) i servizi devono essere accessibili a tutti i malati e riguardare la prevenzione, il dépistage, la diagnosi, i trattamenti terapeutici, il controllo post-cura, la riabilitazione;

3) i servizi devono essere forniti di personale qualificato e di tutte le attrezzature tecniche necessarie; devono essere costituite delle équipes plurispecializzate e deve essere realizzata la più attiva collaborazione tra tutte le istituzioni sanitarie operanti nella zona (servizi di consultazione esterna e di trattamento ambulatorio, istituti ospedalieri, servizi di sanità pubblica, istituti di ricerca e scuole di medicina);

4) deve essere promossa la creazione di centri di riferimento per la diagnosi radiologica, istologica e citologica;

5) deve essere promossa una vasta azione di educazione sanitaria sia nei confronti della popolazione che nel corpo medico e infermieristico;

6) deve essere curata la formazione specialistica del personale medico;

7) deve essere organizzata la registrazione di tutti i casi di tumore per ottenere delle statistiche esatte sulla mortalità e morbosità ai fini dell'analisi dei fattori epidemiologici;

8) devono essere stimolate le ricerche epidemiologiche cercando di ottenere la comparabilità dei dati sul piano internazionale.

Sottolineo per la parte che ci riguarda l'importanza che viene attribuita alla raccolta dei dati di mortalità e di morbosità e alle conseguenti ricerche di ordine epidemiologico.

Lo stesso Comitato, sul piano statistico-epidemiologico e statistico-clinico, suggeriva di intraprendere al più presto studi in particolare sulle seguenti questioni:

a) studi sulla popolazione: epidemiologia dei tumori secondo la sede in correlazione con la distribuzione geografica, con possibilità di raffronti in campo internazionale;

b) studi sulle circostanze nelle quali la frequenza dei tumori è elevata;

c) studi per perfezionare i metodi e le tecniche di dépistage e di diagnosi;

d) studi sui risultati a distanza dei trattamenti terapeutici;

e) valore delle nuove terapie in confronto con le vecchie;

f) studi sulla correlazione tra la precocità della diagnosi e il periodo di sopravvivenza;

g) studi sulle cause del ritardo nella diagnosi.

Anche questa semplice elencazione di ricerche dimostra quanti problemi, per altro di preminente importanza, siano tuttora da investigare metodicamente nel campo epidemiologico.

Prima di addentrarmi ad esaminare in quale modo i Centri per la lotta contro i tumori possano partecipare a un siffatto programma di studi e di ricerche, è da sottolineare che per ottenere deduzioni significative è necessario che, presso i diversi Centri da inserire nel programma, i metodi di dépistage e di diagnosi siano portati ad uniforme alto livello di rendimento, essendo evidente che dal corretto ed approfondito impiego dei metodi stessi deriva la possibilità di ottenere risultati che rappresentino effettivamente l'incidenza del fenomeno in diverse circoscrizioni.

Accanto ai classici metodi della semeiotica, quali l'anamnesi dettagliata, gli esami funzionali, gli esami di laboratorio, le tecniche in varia combinazione, gli esami che devono essere portati al massimo livello di precisione per la diagnostica neoplastica sono gli esami radiologici, gli esami citologici e gli esami istologici.

Gli esami radiologici costituiscono un sussidio indispensabile per la diagnosi della maggior parte dei tumori maligni ed è appena il caso di ricordare che le apparecchiature devono essere tali da consentire tutte le applicazioni della tecnica radiologica, quali stratigrafia, angiografia, mammografia. Anche la tecnica schermografica ha le sue possibilità per i tumori di alcune sedi.

Gli esai mcitologici sono fra i metodi più frequentemente usati per la diagnosi dei tumori nei primi stadi o per l'accertamento di tumori in sedi inaccessibili. La citologia esfoliativa è particolarmente utile per alcune localizzazioni: organi genitali femminili, polmone, vie urinarie, stomaco, ecc., come pure per alcuni cancri della pelle. Inoltre la colposcopia e la colpomicroscopia sono utilizzate con grande vantaggio per il dépistage del cancro del collo dell'utero.

Laboratori per gli esami citologici devono essere istituiti presso ogni Centro, con personale ben preparato e con la possibilità di fare capo a centri di riferimento di più alta qualificazione.

Gli esami istologici (biopsie, esami di pezzi operatori, esami di pezzi prelevati dall'autopsia) forniscono un'altra massa di dati di grandissimo interesse.

Ricorderò da ultimo altri metodi di ricerca, attualmente allo studio, che possono integrare i precedenti ai fini della precisazione diagnostica: ricerca di cellule cancerose circolanti nel sangue periferico, enzimologia, studi sull'immunità, radioisotopi, prove chimico-biologiche, ormonali, ecc.

Su quanto precede mi sono soffermato perchè appare evidente che l'accertamento diagnostico e quindi la casistica, da cui derivano le deduzioni epidemiologiche, sono sempre condizionati dal maggiore o minore perfezionamento delle strutture di cui si dispone.

Questo aspetto è da tenere in particolare considerazione per la valutazione delle possibilità dei Centri di inserirsi negli studi e nelle rilevazioni di carattere epidemiologico della malattia neoplastica nelle loro più approfondite espressioni.

Per lo studio epidemiologico soccorrono le rilevazioni statistiche di mortalità e di morbosità.

Per quanto riguarda i dati di mortalità, i certificati di morte rappresentano la rilevazione più semplice anche se non scevra di errori.

Per la morbosità invece, ove i casi di tumore non siano soggetti a notificazione obbligatoria, sopperiscono gli schedari delle istituzioni sanitarie che realizzano la diagnosi e la cura della malattia, i dati raccolti dagli istituti di assicurazione di malattia o dagli istituti di assicurazione sulla vita. È tuttavia evidente che tali dati sono sempre parziali in quanto riguardano solo una parte della popolazione, che non sempre costituisce un campione rappresentativo riferibile al complesso della popolazione.

Fra i metodi che si possono seguire per raccogliere ed elaborare i dati due sono da ricordare:

1) Censimenti e inchieste speciali sui cancerosi

I censimenti e le inchieste speciali sui casi di tumore raccolgono i dati relativi a tutti i casi di tumore da tutti gli ospedali e tutti i medici in un determinato momento o periodo. Inchieste del genere sono state eseguite in Francia e negli Stati Uniti d'America. Queste inchieste speciali presentano tuttavia l'inconveniente di dare un'immagine statica del fenomeno, a meno che si ripetano periodicamente.

Inoltre, date le circostanze d'inchiesta, riesce per lo più difficile ottenere una raccolta di dati abbastanza rispondenti, dovendo le schede essere completate da una grande massa di persone diverse.

2) Schedario permanente dei cancerosi

La registrazione continuativa dei casi di tumori è attuata in molti Paesi e va sempre più estendendosi.

Se ne possono distinguere due tipi:

a) *Schedario dei malati ospitalizzati*

Quasi tutti gli Ospedali, e in modo particolare quelli specializzati, raccolgono, chi in un modo chi in un altro, una scheda per ciascun ammalato. In queste schede le notizie sono solitamente abbastanza dettagliate, con dati sui precedenti familiari, sui fattori eziologici, sulla sintomatologia e relativa durata, data e luogo degli esami precedenti e loro risultati, sede e natura del tumore, stadio di evoluzione, osservazione sul periodo successivo al trattamento.

Da queste raccolte di schede si ricavano osservazioni epidemiologiche di un certo interesse, anche se non è facile calcolare esattamente i quozienti di incidenza per la difficoltà di stabilire con precisione il numero di individui da mettere a denominatore.

In alcuni Paesi, e tale è il caso dell'Italia, i dati ospedalieri, raccolti localmente dai singoli ospedali, sono fatti affluire ad un servizio centrale che li elabora. In questi casi la utilità dei dati è molto superiore, permettendo delle elaborazioni di maggior interesse con rilevazioni epidemiologiche di sicura utilità. E' tuttavia da tenere presente che possono influire nelle deduzioni le differenze che presentano le installazioni nei diversi ospedali, i metodi di cura e il valore professionale del personale, la naturale selezione dei casi che si presentano nell'accettazione in relazione alla specializzazione del personale.

b) *Schedario generale*

Con lo schedario generale si raccolgono i dati, quanto più dettagliati possibile, di tutti i casi di tumore diagnosticati nella popolazione di cui si conosce l'entità e la composizione.

Può trattarsi del complesso del Paese o di una circoscrizione delimitata, ma abbastanza ampia e indicativa. I dati sono forniti da tutti i servizi sanitari, ambulatori, medici liberi professionisti, laboratori di anatomia-patologia, e anche dagli uffici di stato civile.

In alcuni Paesi la notificazione è resa obbligatoria per legge; in altri si basa sulla collaborazione volontaria dei medici. La obbligatorietà per legge sottolinea l'importanza che le Autorità e le Scienze mediche attribuiscono alla raccolta dei dati e risolve molti problemi deontologici.

Tuttavia i risultati dipendono, come nei casi in cui la notificazione è facoltativa, dalla misura con cui la classe medica collabora e dalla dimostrazione reale dei risultati che dalla raccolta dei dati si possono ottenere.

La tenuta dello schedario generale importa personale preparato, materiale ben studiato e mezzi finanziari sufficienti.

Lo schedario generale presenta i seguenti vantaggi:

1) raccogliendo i dati da fonti diverse, può meglio rappresentare tutta la gamma e quindi le medie delle situazioni che possono verificarsi, risultando l'espressione più reale del fenomeno;

2) consente di meglio valutare le risultanze dell'azione anticancerosa e in modo particolare dei nuovi programmi di dépistage, per es. la media di sopravvivenza a seguito di una campagna di dépistage;

3) se i dati raccolti sono numerosi, le elaborazioni e le deduzioni di carattere epidemiologico acquistano maggiore importanza e validità; si possono ricavare quozienti di incidenza per tipo di cancro, per sede, per classe di età, per categoria di popolazione (urbana e rurale), per professione e in genere per ogni suddivisione della popolazione di cui si conosca per il complesso il denominatore.

Di grande interesse appaiono altresì le modificazioni seriate nel tempo, le quali possono permettere di formulare delle ipotesi per ricerche eziologiche di grandissimo valore;

4) dovendo seguire i malati in fase avanzata di malattia, per rilevare i periodi di sopravvivenza, finisce con lo stimolare l'incremento dei servizi di assistenza a favore di questi malati.

Ricordate le modalità tecniche per la raccolta dei dati, resta da vedere quale applicazione e sviluppo pratico possa darsi alla raccolta medesima nel nostro Paese in ordine ai dispositivi e alle strutture che la legislazione prevede per la lotta anticancerosa.

E' noto che il D.P.R. 11-2-1961, n. 249, ha previsto la istituzione e il funzionamento di « Centri per le malattie sociali » con il compito fra l'altro di raccogliere i dati statistico-epidemiologici. Con successivo Decreto ministeriale i tumori sono stati compresi, come era ovvio, fra le malattie sociali a cui si applicano le disposizioni del Decreto n. 249.

Partecipano all'azione anticancerosa nel nostro Paese:

a) Istituti oncologici specializzati dotati di tutte le attrezzature utili alla diagnosi e alla cura della malattia, qualificati al più alto livello;

b) Servizi oncologici propri degli Ospedali generali, distribuiti nelle varie divisioni, coordinati tra loro ed articolati con tutti i servizi extra ospedalieri, ambulatori, dispensari, medici liberi professionisti, che per primi nell'esercizio delle attività mediche sospettano l'esistenza della malattia.

In senso lato agli uni e agli altri dei servizi sopra ricordati può essere attribuita la qualifica di « Centri per tumori » e ad essi, conformemente ai compiti statutari, dovrebbe essere attribuito il compito della raccolta dei dati statistico-epidemiologici relativi alla circoscrizione di competenza. In quella circoscrizione in cui esiste più di un « Centro » il compito della raccolta dei dati dovrebbe essere affidato al Centro più importante.

A mio parere si potrebbe pensare ad una organizzazione del seguente tipo.

Tutte le istituzioni, per il cui funzionamento occorra una autorizzazione dell'Autorità sanitaria, e tutti i medici che osservano un caso di tumore dovrebbero essere tenuti a compilare una scheda nominativa contenente alcuni indispensabili dati di ordine epidemiologico, clinico e sociale, da trasmettere al Centro di raccolta provinciale. Tale scheda dovrebbe essere studiata in modo da potersi facilmente elaborare con il sistema delle schede perforate.

Il Centro provinciale dovrebbe controllare che le schede siano esattamente e compiutamente compilate e successivamente inoltrate ad uno schedario centrale per la elaborazione su scala nazionale e per il raffronto con le denuncie di morte.

Correlativamente dovrebbe essere predisposta una cartella clinica tipo, contenente il maggior numero prevedibile di quesiti così da soddisfare a tutte le esigenze di ricerca sia nel campo epidemiologico che in quello diagnostico e terapeutico, da compilarsi da quegli Istituti che, dotati delle necessarie attrezzature, intendono cooperare a ricerche di più vasto raggio e di maggiore profondità; ricerche che per particolari intese fra Istituti diversi potrebbero anche in taluni casi essere limitate ad aspetti settoriali della epidemiologia, della diagnostica e della clinica, consentendo utili raffronti tra zone ad epidemiologia diversa, tra metodiche diverse di diagnosi e cura.

Scheda e cartella clinica dovranno essere studiate da apposita Commissione di esperti, con la finalità di predisporre documenti tali da soddisfare ai suggerimenti della grandissima maggioranza dei ricercatori.

Il Ministero della Sanità sta raccogliendo il materiale necessario e si propone di convocare quanto prima la Commissione di cui ho detto.

Mi auguro che da questo Simposio possano venire utili suggerimenti per il più fecondo sviluppo dei nostri propositi.

RIASSUNTO

L'A., riaffermata l'importanza degli studi epidemiologici nelle ricerche sulla malattia neoplastica e riferite in merito le raccomandazioni dell'OMS, esamina alcuni metodi che si possono seguire per raccogliere i dati, dai censimenti e dalle inchieste speciali sui casi di tumore allo schedario permanente dei cancerosi, e, infine, quale applicazione e sviluppo pratico possa darsi a tale raccolta in Italia in ordine ai dispositivi e alle strutture che la legislazione prevede per la lotta anticancerosa.

RÉSUMÉ

L'Auteur, après avoir souligné l'importance des études épidémiologiques pour ce qui concerne les recherches sur les maladies néoplastiques et avoir énoncé les suggestions de l'Organisation Mondiale de la Santé à ce propos, examine quelques méthodes à suivre pour recueillir les données : recensements, enquêtes spéciales sur les cas de tumeur, registre permanent des cancereux. Il examine, enfin, les applications et le développement pratique pour la collecte de ces données en Italie, compte tenu de l'organisation et des structures législatives pour la lutte contre le cancer.

SUMMARY

The Author after emphasizing the importance of epidemiological studies in research on neoplasms and referring to the proposals of WHO, examines some methods that could be followed, for collecting data from censuses and special surveys on tumours, for the permanent record of cancer cases. Finally he illustrates the practical application and development that could be realised from such in Italy, according to the law provisions for the anti-cancer campaign.

Prof. STEFANO SOMOGYI
Direttore dell'Istituto di Scienze Demografiche dell'Università di Palermo

PER UN REGISTRO ONCOLOGICO NAZIONALE

1. L'inquietante problema della crescente diffusione delle affezioni tumorali ha moltiplicato via via gli sforzi di enti e di privati studiosi tesi alla raccolta ed all'analisi di documentazioni statistiche sempre più perfezionate al fine di arrivare con elementi maggiormente probanti alla migliore conoscenza del fenomeno, in modo da facilitare la ricerca di ogni possibile mezzo di difesa per far fronte all'enigma più sconcertante che la moderna medicina abbia incontrato nella sua lotta contro le malattie.

Ci si è accorti, però, che le normali rilevazioni non sono sufficientemente appropriate per analisi rigorose, nè dal punto di vista dei fattori che provocano l'insorgenza del male, nè da quello riguardante il ritmo e la velocità del processo di evoluzione di esso o per meglio dire i problemi della sopravvivenza dei colpiti.

Si ritiene che la via più consona ad illuminare tali interrogativi sia quella della registrazione integrale (anche obbligatoria) di tutti i casi di tumore maligno, in modo da venire in possesso del materiale più completo possibile esistente presso istituti di cura, ambulatori e persino presso medici privati. Tale registrazione dovrebbe sostituire nel contempo tutte le rilevazioni periodiche e continuative attualmente eseguite sui malati socialmente assicurati o sugli ospedalizzati. L'utilizzazione delle notizie sui malati è stata fatta finora con metodi disparati, sia come raccolta di dati sia per la elaborazione ed analisi statistica, talchè, pur avendo potuto fissare qualche aspetto caratteristico delle manifestazioni quantitative e qualitative del male, i risultati conseguiti sono alquanto modesti e si muovono per così dire in superficie, non permettendo di scandagliare in profondità il fenomeno, come infatti sarebbe indispensabile per poter arrivare a scoprire il meccanismo dell'apparire e del diffondersi dei tumori.

2. *Le prime esperienze acquisite all'estero di un controllo integrale di estensione nazionale del fenomeno* mostrano le normali difficoltà d'inizio di

ogni analogo tentativo. Non è semplice, infatti, superare le perplessità e le diffidenze dei sanitari, quando si vogliono raccogliere dati sui loro ammalati, considerando essi quasi come una intrusione nel loro dominio ogni simile iniziativa, soprattutto per la insufficiente o, quel che è peggio, errata conoscenza della statistica, la quale, invece, ne siamo certi, potrà rendere immensi servigi, con le sue particolari tecniche e con i suoi metodi di investigazione appropriati, per mettere ordine nell'attuale confusione di idee che l'accavallarsi delle innumerevoli teorie crea nel campo delle indagini oncologiche.

Numerosi sono ormai i Paesi ove esiste qualche forma di registro dei cancerosi.

In *Norvegia* un primo saggio di rilevazione dei nuovi casi di tumori fu intrapreso fin dal 1908 dal Comitato per i tumori dell'Associazione medica in collaborazione con i servizi sanitari del Paese. Lo scopo principale di questo primo tentativo di rilevazione, proseguito per circa 20 anni, era quello di permettere un vasto studio epidemiologico sui tumori nell'uomo, con l'intento di far meglio conoscere le cause dei tumori e di determinare eventualmente le basi per le misure preventive da prendere contro tali malattie. Tuttavia, i dati raccolti erano molto eterogenei e si comprese presto che la registrazione completa delle osservazioni sui casi diagnosticati andava oltre le possibilità del momento, viste la qualità e la ripartizione dei servizi medici esistenti e data l'insufficienza delle statistiche demografiche di base, indispensabili in inchieste analoghe di carattere generale.

La rilevazione è stata ripresa nel 1952 in collaborazione tra il Servizio nazionale della Sanità norvegese, l'Ufficio centrale di statistica, l'Ospedale del radium e la Lega per la lotta contro i tumori. Dal punto di vista amministrativo, l'attuale Direttore generale dei servizi sanitari è responsabile dello schedario che egli dirige con l'aiuto di una commissione di quattro membri. Lo schedario è depositato all'Ospedale del radium.

In *Danimarca* un primo saggio di rilevazione dei casi di tumori fu tentato nel 1908 col censimento dei cancerosi basato sulle notizie fornite dai medici. Il « *Cancerregisteret* » è stato istituito invece solo nel 1942 dalla Lega danese per la lotta contro i tumori con l'aiuto del Servizio nazionale della sanità e dell'Associazione medica danese. Il registro è tenuto alla Stazione del radium di Copenaghen.

In *Inghilterra e Galles* la rilevazione dei tumori ebbe inizio nel 1930 a cura della « Radium Commission », creata nel 1929 per occuparsi della fornitura di radium ai centri di radioterapia e per valutare i risultati della utilizzazione del radium nel trattamento dei tumori. Tali centri furono invitati a fornire notizie sui casi trattati con radium e sullo stato dei malati in seguito a tale trattamento.

Nel 1939 la rilevazione dei casi di cancro fu estesa a tutto il Paese, quando si adottò una legge che prescriveva a tutti i Consigli dipartimen-

tali e municipali di Inghilterra e Galles di prendere le necessarie misure per curare tutti i casi di tumori insorti tra i loro amministrati. I Consigli erano tenuti ad indicare le cure effettuate ed i risultati ottenuti utilizzando una formula standard. Durante la guerra, la raccolta dei dati e la elaborazione di essi fu sospesa.

L'attuale sistema di rilevazione dei tumori funziona dal 1945; metodi revisionati sono entrati in applicazione il 1° gennaio 1954. Il Ministero della Sanità e il General Register Office sono responsabili del controllo nazionale e della organizzazione del sistema. Quest'ultimo si incarica dell'analisi al centro dei risultati ottenuti.

Nel *Canadà* esistono vari tipi di legislazione e non una sola valevole per tutte le provincie;

nella Colombia Britannica dal 1932 è obbligatoria la denuncia dei casi di cancro;

nel Manitoba dal 1923 gli ospedali generali sono invitati alla compilazione di un rapporto mensile sui malati tumorali ammessi, ma la registrazione regolare fu iniziata solo nel 1937;

nel New Brunswick sono stati istituiti nel 1947 dei centri di diagnostica oncologica e da tale epoca, per ogni malato esaminato in clinica, viene compilata una scheda speciale. Dal 1954 esiste un completo sistema di registrazione per tutti i casi di cura radioterapica e dal 1955, infine, è stato istituito un servizio di registrazione di tutti i casi tumorali, con informazioni anche sul periodo post-terapeutico;

in Terranova a partire dal 1954 sono state istituite schede ricapitolatrici per ogni malato affetto da tumore maligno (confermato da esami anatomo-patologici) indipendentemente dal fatto che sia stato curato nel servizio di radioterapia dell'Ospedale generale;

nella Nuova Scozia esiste dal 1953 un registro dei cancerosi presso la « Nova Scotia Tumor Clinic ».

Nelle provincie di Alberta, Ontario, Isola Principe Edoardo, Quebec e Saskatchewan non esistono registri generali. Comunque nella provincia di Ontario sono state già poste le basi di tale registro generale, in quanto presso gli otto dispensari anticancerosi e negli ospedali vengono raccolte informazioni sui casi trattati.

In *Francia* l'inchiesta permanente sui tumori è stata organizzata nel 1943 dall'Istituto nazionale d'igiene. L'inchiesta centralizza a Parigi le notizie su tutti i malati sotto cura per tumore nei diversi ospedali francesi.

Durante gli anni 1951 e 1952 una indagine speciale è stata organizzata nel dipartimento di Loir et Cher al fine di studiare la frequenza dei nuovi casi di tumore. A tale scopo, ciascun membro del corpo dei medici è stato pregato di segnalare tutti i casi e uno Schedario Registro centrale è stato stabilito a Blois sotto la responsabilità dell'Istituto nazionale di igiene. La Cassa nazionale di assicurazione sociale ha dato un appoggio finanziario a questo studio.

Negli *Stati Uniti* esistono registri sui malati tumorali negli Stati di California, Connecticut, Massachusetts, Nuova York (eccetto la città) e Pennsylvania, ma non un registro federale. I registri non sono obbligatori; così, ad es., il « California Tumor Registry », esistente dal 1947, riguarda soltanto alcuni ospedali.

Il « Connecticut Cancer Register » trova la sua origine in un programma di studi iniziato nel 1933 che ha avuto applicazione statale nel 1941, ma anche in questo caso si tratta di collaborazione facoltativa da parte di un certo numero di ospedali.

Il registro nello Stato di Massachusetts trova la sua base nella rilevazione di casi di tumori maligni del 1927 ed è alimentato dalle segnalazioni delle cliniche oncologiche statali e delle cliniche oncologiche operanti con sussidi statali.

Nello Stato di Nuova York la denunzia dei casi di tumori maligni è obbligatoria dal 1940 (non però per la città di Nuova York) e stabilita poi legislativamente con una disposizione del 1954. Il «Central Cancer Registry» funziona presso il « Bureau of Cancer Control » in Albany.

Nella *Nuova Zelanda* esiste dal 1948 un registro nazionale del cancro, che comprende i casi trattati in ospedali ed in dispensari, ma non tutti i casi che sono in cura presso ambulatori ed ancora meno quelli presso medici privati.

In *Finlandia* la rilevazione dei casi di tumore è stata istituita nel 1953 sotto la direzione della Lega finlandese per la lotta contro i tumori, con la collaborazione del Servizio nazionale sanitario e dell'Ufficio centrale di statistica. Lo schedario è tenuto nell'Ospedale centrale di radioterapia.

In *Belgio* la Commissione per le statistiche dell'Opera nazionale belga per la lotta contro i tumori ha messo a punto un sistema di rilevazione dei casi di tumore che funziona dal 1953. Finora la rilevazione è limitata ai tumori del polmone.

In *Islanda* la Società per la lotta contro i tumori ha creato un sistema di registrazioni che funziona dal 1954.

Nei *Paesi Bassi* l'Organizzazione nazionale per la lotta contro i tumori registra dal 1954 i casi di tumore nei sette centri dei tumori e in cinque centri secondari. Questa organizzazione spera di poter estendere al più presto il sistema di registrazione a tutti gli ospedali del paese.

Nello Stato di *Israele* la rilevazione dei tumori è stata introdotta nel 1954 presso l'Ufficio Centrale di Statistica. I dati sono raccolti sia a mezzo di schede d'uscita dei malati ricoverati in ospedali, sia di informazioni fornite dagli istituti di anatomia patologica sui casi di biopsia e di autopsia e, infine, in base alle schede di denuncia di morte.

È in progetto anche la rilevazione dei malati che ricorrono alle consultazioni o cure esterne presso i dispensari e gli ambulatori.

3. Potrebbe porsi naturalmente il quesito *se sia giustificata la registrazione obbligatoria di tutti i casi tumorali*, cioè anche di quelli che per la gravità della localizzazione (quali polmone, stomaco, intestino, fegato, pancreas) comportano entro un periodo di tempo relativamente breve l'esito letale e per i quali, di conseguenza, potrebbero essere sufficienti le rilevazioni, magari completate da specifiche ulteriori notizie, riguardanti la statistica delle cause di morte, oppure ci si potrebbe anche chiedere se sia giustificata la registrazione di quei casi di tumore facilmente diagnosticabili e trattabili, come, ad es., molte forme di tumori della pelle, che sono meno ribelli alle cure ed anzi possono dare elevata sopravvivenza ai colpiti.

Pensiamo che nè i casi gravi nè i casi meno gravi debbano essere eliminati da una registrazione generale dei tumori, in quanto lo scopo di essa è una ricerca causale, motivazionale, di correlazione ove ogni più lieve indizio sistematico ci può avvicinare alla conoscenza del fenomeno e dare risposte meno dubbie ai troppi interrogativi che ancora permangono.

4. *La denunzia obbligatoria dei tumori con il sistema attualmente in vigore sulla denunzia delle malattie infettive diffusive è da scartare nel modo più assoluto.* La procedura è screditata in tutto il mondo sanitario per la negligenza con cui autorità e medici si sono sempre comportati al riguardo. Facendo eccezione di brevi periodi di tempo in cui le malattie da denunciare si presentano con particolare virulenza, il medico si accinge a compiere il dovere impostogli dalle disposizioni legislative solo con una certa riluttanza, anche per mancanza di adeguate sanzioni per gli inadempienti o meglio per mancata volontà degli organi di controllo di applicare le sanzioni previste dalla legge.

Gli interessi dei privati, spesso mal compresi e mal difesi dagli stessi interessati, se intervengono per tener celata la presenza di malattie particolarmente gravi per la collettività a causa della loro facile diffusione, certamente prevarrebbero di fronte ad una imposizione legislativa di semplice notifica dei tumori, che seguirebbe pedissequamente la falsariga delle analoghe dichiarazioni sulle malattie infettive.

Solo una legislazione speciale, avulsa da ogni legame con il compromesso sistema della denunzia delle malattie infettive, potrebbe agevolare la conoscenza del fenomeno.

5. La mancata conoscenza dell'*universo* dei casi fa naufragare in definitiva tutti gli sforzi metodologici tendenti a *misurare l'intensità e la frequenza dei casi tumorali* (frequenza globale, incidenza, prevalenza, ecc.). Non conoscendo l'ammontare totale dei casi esistenti (« accertati », s'intende) è implicito che non si potrà pensare a fissare la reale frequenza generale nella popolazione totale (o in categorie specifiche di essa) se non approssimativamente. Tale manchevolezza porterà con sè gravi inconvenienti e

per esemplificarli basti ricordare come sarà aleatoria la creazione di speciali reparti negli ospedali o addirittura la progettazione e la istituzione di organismi autonomi, di centri diagnostici e terapeutici.

È chiaro poi che in mancanza di una adeguata documentazione non sarà possibile impostare ricerche epidemiologiche, che sono indispensabili per rintracciare le correlazioni esistenti tra i fattori ecologici, biogenetici, etnologici e socio-economici.

Percy Stocks, in una relazione sui « Methods of measuring incidence and prevalence of cancer » (1), affronta il problema dei quozienti di morbosità tumorale per forme ed età dei malati, per quei pochi Paesi o zone ove esiste o una registrazione obbligatoria (Norvegia 1953-54) o una registrazione attendibile se anche non integrale, quali quelle dello Stato di Connecticut (USA, 1947-51), dell'area conurbata di Tyne controllata dal « Newcastle Regional Hospital Board » in Inghilterra e Galles (1953-54), ricorrendo anche ai dati di una inchiesta del « British Empire Cancer Campaign » riguardante ospedali di Liverpool, Lancashire, Welshire e Galles del Nord (1952-56). Le cognizioni acquisite anche in base a così pochi elementi costituiscono un sufficiente contributo per incoraggiare gli sforzi in tale direzione, che sono poi quelli della registrazione totalitaria dei casi.

Anche le *inchieste*, come ad es. quella di E. Cuyler Hammond e Daniel Hom dell'American Cancer Society relative a 188.000 individui osservati (durante quattro anni circa) per le loro abitudini e per la frequenza delle malattie cardiache e tumorali, potrebbero trovare più diffusa applicazione se si conoscesse l'ammontare totale degli individui colpiti da tali processi morbosi.

Solo un regolare registro nazionale potrebbe far luce sul peso determinante che *il ritardo dell'assistenza medica* esplica sulle possibilità curative delle varie forme tumorali. La diagnosi precoce del cancro può in molti casi salvare la vita del malato o comunque prolungarla notevolmente. Non si conosce però la reale (magari anche approssimata) incidenza di tale fattore sull'intensità della mortalità tumorale.

Tale argomento è uno dei più validi per considerare favorevolmente l'introduzione obbligatoria della registrazione.

Anche la rapidità di diffusione del male o la rapidità dell'esito letale dalla data del primo sintomo o del primo accertamento generico o specifico potrà essere più esattamente conosciuta e non basata – come avviene ora quasi sempre — su nozioni approssimate.

6. Sorge a questo punto il problema di *quali dati siano necessari per condurre un'efficace inchiesta* sui problemi che si intendono affrontare.

---

(1) Relazione presentata in data 28 ottobre 1957 al Sottocomitato delle Statistiche sul cancro del Comitato degli esperti in statistica sanitaria dell'OMS.

A tal proposito non sarà inutile passare in rassegna alcune rilevazioni più interessanti, senza voler con ciò offrire una documentazione esauriente, ma solo per raccogliere gli elementi che si ritengono più caratteristici nelle attuali indagini.

Il *Tumor Registry Follow-up* di *Lorain Country* (USA) raccoglie una gran messe di informazioni sull'ambiente in cui il malato vive. Tra queste figurano: il nome e l'indirizzo del medico di famiglia, del chirurgo, del datore di lavoro; l'indicazione della Loggia o Società e del Sindacato di appartenenza; il nome del proprio sacerdote, la società assicuratrice, l'indirizzo di due parenti ed amici stretti, dei figli e nipoti; se il malato sia pensionato e presso quale ente.

Evidentemente tale copiosa lista di indirizzi potrà servire per raccogliere informazioni supplementari sulle condizioni di vita del malato.

La scheda in questione contiene la più analitica considerazione del problema della sopravvivenza, distintamente indicata in 10 anni. Le categorie elencate sono le seguenti: *vivente* senza cancro, con cancro specificato con cancro non specificato; *morto* senza *k*, con altro *k* indipendente, con *k* non specificato per *k* identificato, per altre cause; *suicida* con *k*; *morte accidentale* con *k*; *morto per cause non conosciute*.

Nelle inchieste più sopra citate eseguite in *Inghilterra* l'unico elemento di carattere socio-economico è fornito dal quesito riguardante l'occupazione. Se vi è stato un cambiamento nel genere di occupazione del malato negli ultimi 10 anni si richiede anche l'indicazione di essa. Per i pensionati o individui comunque ritiratisi dalle attività lavorative si richiede la loro precedente occupazione principale. Per le donne coniugate è registrata primariamente l'occupazione del marito.

A fianco della propria occupazione per gli adulti si richiede la specificazione anche dell'occupazione del padre e del marito; per le donne non maritate la propria o quella del padre e per i minori l'occupazione del padre.

Per il resto il registro si limita agli aspetti del processo morboso, inizio, evoluzione e sopravvivenza.

Nel *Michigan Tumor Registry* si dedica pochissimo spazio ai fattori socio-economici; vi sono solo generiche indicazioni sull'attività, sulla nazionalità e sul gruppo razziale, che non permettono però un'analisi dettagliata delle condizioni e dell'ambiente di vita dell'individuo preso in considerazione.

L'*Ufficio centrale di statistica austriaco*, oltre ai generici quesiti di anamnesi personale, dedica anche attenzione all'occupazione prevalentemente esercitata e al fine di indagare sui tumori professionali chiede che sia indicato il genere dell'attività, come ad es. trasportatore di carbone, ecc.; se si tratta di prima malattia o di recidiva; e il tipo di accertamento delle diagnosi: esame istologico, citologico, röntgenologico, clinico, per operazione, endoscopia.

L'*Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano* effettua una rilevazione specializzata tale che, oltre ad una scheda base, sono raccolte notizie, su speciali fogli, per ogni settore od apparato con tutti i dettagli di carattere clinico che non è il caso di illustrare in questa sede.

La parte anamnestica generale della scheda, però, si limita a notizie piuttosto parche per quel che riguarda l'ambiente con formulazioni generiche: occupazioni, abitudini, alcool, fumo (e cicca), dieta, agenti fisici, agenti psichici.

Per l'anamnesi fisiologica remota vengono raccolte notizie sul parto (se proviene da parto gemellare si chiede, per il gemello, il sesso, se è vivente, se deceduto la causa di morte ed eventuali neoplasie); sull'allattamento, lo sviluppo fisico e psichico, le scuole frequentate, il servizio militare.

Riguardo al ciclo sessuale femminile viene fatta distinzione tra i mestrui pre e postmatrimoniali (ritmo, quantità, durata, disturbi concomitanti); per quello maschile sono richieste notizie sulla pubertà, sulle funzioni e sul climaterio.

Maggiore importanza viene data allo stato matrimoniale (ove si distingue anche un secondo matrimonio, non però eventuali ulteriori, comunque tutt'altro che frequenti), con notizie sull'età, sulla salute del coniuge, sul numero dei figli (sani, morti, affetti da malattie), sugli aborti e sulle loro cause.

Il *Centro ricerche per lo studio delle precancerosi* (presso la Clinica chirurgica dell'Università di Roma) nella rilevazione anamnestica per le inchieste interne raccoglie generiche notizie familiari; per quelle esterne invece richiede numerose informazioni che possono facilitare la ricerca dei probabili fattori socio-economici. Così si trovano le seguenti voci: professione (da quanto tempo), industria, fabbrica, reparto di lavoro, ambienti inquinati fumogeni, regioni, contrade, rioni, città, campagna, zone; abitudini di vita: alcool, alimentazione, fumo (sigarette pro die, pipa, sigaro); cioè una serie di dati che cercano di caratterizzare l'ambiente di vita e di lavoro.

Nella scheda del *Centro specializzato precancerosi* (collegato al precedente Centro ricerche) per le donne in particolare, oltre ad una serie di informazioni sul ciclo sessuale, si raccoglie una dettagliata anamnesi fisiologica attraverso le seguenti voci: parto, allattamento, sviluppo fisico, sviluppo psichico, gravidanze, figli (vivi, sani, malati, morti), aborti e loro cause e, per il coniuge, la professione.

Il *Centro provinciale novarese per lo studio e la lotta contro i tumori maligni*, mentre presta soltanto una relativa importanza alla professione, affronta con maggiori dettagli solo l'influenza del fumo (sigarette: quantità fumata, tabacco vario) e della vita sessuale (inclusi: aborti, parti, menopausa).

7. Abbiamo voluto lasciare per ultima la descrizione delle tre rilevazioni italiane più interessanti che finora sono le uniche che siano state utilizzate per regolari elaborazioni statistiche. Iniziamo la rassegna con le caratteristiche della rilevazione statistica degli ammalati di tumori maligni presenti negli Istituti di cura il 22 marzo 1956, intrapresa nell'ambito della statistica dei ricoveri ospedalieri dall'Istituto Centrale di Statistica in collaborazione con il Ministero della Sanità ed introdotta fin dal 1954 (1).

Il materiale raccolto comprendeva 4.839 casi ed i risultati furono illustrati ed analizzati in un'apposita relazione (2).

Fu possibile così fissare alcune particolarità della degenza e dei dati clinici relativi alle diverse forme del morbo sugli individui in cura ospedaliera (3). Incoraggiati dai risultati conseguiti, fu deciso di proseguire l'utilizzazione della scheda base con qualche lieve variante (4) anche per le successive rilevazioni continuative. Nel 1957 furono raccolte 37.300 schede, nel 1958 98.749, nel 1959 purtroppo non furono elaborati i dati, e nel 1960 furono raccolte 116.550 schede. Si tenga però presente che, mentre il materiale del 22 marzo 1956 si riferisce a 4.839 *individui distinti*, i dati del 1957, 1958 e 1960 si riferiscono ai *dimessi* dagli Istituti di cura durante gli anni indicati. Di conseguenza se un malato è stato ricoverato varie volte (e così varie volte dimesso) figurerà tante volte nella statistica quante volte si è verificata tale circostanza.

La seconda indagine è una rilevazione particolare iniziata dall'Istituto nazionale per l'assicurazione contro le malattie (INAM), non sulle normali informazioni mediche o cliniche contenute nelle pratiche di malattia degli assistiti dall'Ente, ma basata su una raccolta di notizie assai dettagliate contenute in una scheda speciale distinta dalla sigla CASA (cancro-sarcoma), preparata da una commissione di statistiche sanitarie (5). Tale scheda

---

(1) Cfr. STEFANO SOMOGYI, *Primi risultati della rilevazione generale sulla morbosità ospedaliera italiana con particolare riferimento alla Sicilia*, in « Rivista italiana di economia, demografia e statistica », luglio-dicembre 1954.

(2) Cfr. STEFANO SOMOGYI, *Ricoverati per tubercolosi, tumori maligni e malattie mentali*, in « Note e relazioni » dell'Istituto Centrale di Statistica, n. 5, dicembre 1958.

(3) Oltre ai normali dati personali (riferiti non alla persona fisica espressamente identificata con cognome e nome, ma, per mantenere l'anonimità della rilevazione, al numero della cartella clinica o di registrazione del ricoverato) — quali data di nascita, luogo di residenza (comune e provincia e da quanti anni dura la residenza), sesso, stato civile, professione del degente e se di condizione non professionale di chi ne ha il carico, posizione nella professione, ramo di attività economica ed eventuali altre professioni esercitate continuativamente negli ultimi 10 anni — sono state rilevate le seguenti informazioni: data di entrata, carico della degenza o della cura, data e diagnosi del primo ricovero per tumore maligno, malattie pregresse e concomitanti, intossicazioni croniche (abuso di alcool, tabacco, ecc.), contatti con sostanze sospette (e la durata), sede e tipo delle lesioni da raggi X o radium, traumatismi unici o ripetuti, processi cronici (ulcere, fistole, ecc.), sede e tipo di tumori benigni; per le donne il numero degli aborti e dei parti e la durata degli allattamenti; precedenti morbosi tumorali in famiglia, diagnosi alla data di rilevazione, modalità di accertamento, principali terapie applicate.

(4) Sono stati abbandonati i quesiti sulle malattie pregresse e concomitanti, sui contatti con sostanze sospette, sulle lesioni da raggi X o da radium.

(5) Quale membro di tale commissione ho avuto il piacere di dare la mia collaborazione ai lavori che si sono svolti sotto la presidenza del prof. A. Tizzano e con la partecipazione dei

si articola in una trentina di quesiti, tra i quali i più interessanti (e non compresi nella scheda ISTAT) sono: tra i dati personali, i luoghi di nascita del padre e della madre dell'ammalato; se trattasi di gemello e quale è l'ordine di nascita; peso e statura; tipo di lavoro a cui si è dedicato (da quanto tempo); luogo di lavoro. Tra i dati anamnestici personali e familiari viene rivolta particolare attenzione ai vari tipi di malattie pregresse o connesse tra cui le diatesi allergiche, le malattie metaboliche e le disfunzioni ormoniche; i fattori alimentari sono considerati sia nei riguardi dell'uso di alcoolici, caffè e the, sia per l'uso prevalente di grassi e per tipo di dieta prevalente. Per la donna sono richieste età al menarca, regolarità dei cicli mestruali, età della prima gravidanza, numero degli aborti, delle gravidanze e dei figli, età alla prima visita medica, età alla menopausa.

Di interesse non nazionale, come nel caso delle due precedenti, ma solo particolare è la terza rilevazione che è effettuata, a mezzo della *Scheda statistica NP* introdotta ormai istituzionalmente, sui malati trattati presso l'Istituto Regina Elena (1). Malgrado tale limitazione, la scheda appare come una delle più complete finora adottate in indagini di tale genere, estendendosi su una ottantina di quesiti. Essi sono articolati in due sezioni: *la prima epidemiologica*, divisa in sei settori: notizie *demografico-sociali*, notizie *ecologiche* (con particolare riferimento alle caratteristiche edilizie dell'abitazione e al tipo della strada), *anamnesi familiare* (estendentesi sui viventi e deceduti, ascendenti e collaterali), *anamnesi fisiologica* (in particolare peso ed altezza e tipo di alimentazione), *anamnesi fisiologica della donna* (età al menarca ed alla menopausa, regolarità mestruale, igiene intima della donna e del marito, aborti, parti eutocici e distocici), *anamnesi patologica* (remota; precedenti trattamenti chirurgici e radioterapici; il fattore tabacco); *la seconda clinico-statistica* divisa in otto settori: *quadro clinico* (con distinzione, tra l'altro, dello stadio della malattia, degli indici linfonodale e metastatico, del gruppo sanguigno), *successivi ricoveri* (fino al 6°) con la descrizione dei trattamenti e degli esiti ed, infine, un ultimo settore dedicato al *problema della sopravvivenza* (2).

8. *L'impostazione dei quesiti elencati in un modello di rilevazione esplica un'influenza determinante ai fini di una indagine.* Gli argomenti affrontati delimitano, infatti, nettamente il campo di investigazione sia se le risposte sono affermative, sia se sono negative o nulle. Tutto ciò potrebbe sembrare ovvio. Così non è, invece, perchè capita sovente di trovarsi di

---

proff. L. Busca, F. Caravaglios, G. Di Macco, G. L'Eltore, del Dr. Cannella, del compianto prof. F. Ferraro e del Dr. A. Serio dell'INAM. La scheda per interessamento del Ministero del Lavoro è stata accettata anche da quasi tutti gli enti assistenziali e casse mutue.

(1) Della Commissione di studio che ha operato sotto la Presidenza del Prof. Mario Margottini, facevano parte i Proff. C. Mastrosimone e F. Polizzi, il Dr. A. Ricci e lo scrivente.

(2) La scheda è ampiamente illustrata nella relazione dei Professori MARIO MARGOTTINI e FRANCESCO POLIZZI: *I problemi delle ricerche statistiche sui tumori. L'importanza dei servizi di epidemiologia e statistica negli Istituti specializzati per lo studio e la cura dei tumori*, presentata a questo stesso Simposio.

fronte a schede di rilevazione che o sono estremamente parche nel chiedere notizie, restringendo evidentemente fin dalla partenza i contorni dell'indagine, oppure sono assai prolisse — e questo è il caso più frequente — nella raccolta delle informazioni.

Ora se è un danno limitare una rilevazione documentando il fenomeno posto in osservazione con appena pochi caratteri, anche se di fondamentale importanza, in quanto viene preclusa qualsiasi possibilità di investigazione più profonda, è un danno assai più grave, per le conseguenze negative che possono scaturirne, cercare di raccogliere in un modulo una copiosa messe di elementi, quando l'utilizzazione di essi avverrà solo parzialmente.

La raccolta copiosa porta con sè notevoli problemi anche quando si procede all'elaborazione completa dei dati, perchè nella valutazione del significato delle varie combinazioni dei caratteri considerati si può facilmente cadere in deformazioni di giudizio accettando come di identica attendibilità i vari risultati, anche se gli elementi non sono numericamente della stessa entità.

Se poi, a rilevazione avvenuta, non verranno analizzati tutti gli elementi raccolti, potrà derivarne un duplice danno.

In primo luogo per gli inconvenienti che operano al momento della compilazione della scheda di rilevazione, quando chiedendo troppo si può correre il rischio di non far afferrare il significato esatto di ogni quesito per quella certa stanchezza che possono generare nell'interessato o nello stesso rilevatore (anche se specializzato) la lunghezza della lista e i troppi dettagli, che possono apparire irrilevanti, anche quando non lo sono. Aggiungasi naturalmente lo spreco di energie che si fa costringendo l'interessato a fornire notizie, che poi si dimostreranno di nessuna o scarsissima utilità ai fini della ricerca.

In secondo luogo per gli inconvenienti che si presentano quando si procede al controllo e alla revisione di risposte che non saranno poi elaborate e quando la stessa esclusione di quesiti comporta lavoro inutile, che potrebbe essere addirittura fonte a sua volta di eventuali errori per la confusione che tale operazione può generare.

In un solo caso potrà essere giustificata l'inclusione di quesiti che poi non verranno elaborati, quando essi servano per il controllo implicito di altre notizie contenute nella scheda (esempio tipico, quando oltre a chiedere l'età di un individuo si chiede anche la esatta data di nascita; ciò servirà a confermare o meno la veridicità della dichiarazione).

9. Ora, passando in rassegna la letteratura scientifica che si basa sulla analisi dei dati statistici sulla morbosità e sulla mortalità tumorali, dobbiamo constatare che questi risentono in parte della *troppo generica impostazione* ed in parte della *insufficiente utilizzazione del materiale* originariamente contenuto nelle schede.

Presentando i dati per zone territoriali amministrative, secondo generici dati bio-demografici (quali sesso ed età) e sociali (quali stato civile e professione), si offrono solo possibilità di analisi assai superficiali che permetteranno deduzioni evidentemente altrettanto generiche. Tale è la situazione per la più gran parte delle statistiche ufficiali dei vari Paesi.

Quando poi da una più nutrita lista di quesiti si arrivi ad una più modesta esposizione dovranno essere formulate ampie riserve sia sulla tecnica della raccolta, sia sull'attendibilità dei dati in conseguenza delle mancate risposte.

Vi è, infine, un'ultima osservazione da fare a carico di tutti gli istituti di ricovero (ospedali, cliniche, ecc.) ed è che essi, pur disponendo di ampio ed analitico materiale, mancano anche della più elementare attrezzatura per la elaborazione statistica e pubblicazione di dati, per cui sottraggono dal campo di osservazione dei ricercatori elementi che resi di dominio pubblico potrebbero costituire apporti utili per il comune patrimonio scientifico.

10. Sarebbe oltremodo istruttivo poter riunire tutti i modelli finora usati ed esaminarli criticamente, da una parte, dal punto di vista della redazione e della compilazione e, dall'altra, dal punto di vista della elaborazione e della successiva fase di analisi. È chiaro però che tale lavoro richiederebbe un impegno difficilmente assolvibile da un privato studioso. Ricorriamo invece ad una certa selezione che, pur con le inevitabili restrizioni del caso, ci permetterà di rappresentare con sufficiente fedeltà le caratteristiche precipue degli strumenti di rilevazione sia ufficiali, sia di istituzioni di cura e di ricerca.

Le statistiche delle cause di morte quali appaiono nelle pubblicazioni ufficiali dei vari Paesi sono quanto di più generico si possa immaginare: di norma non oltrepassano le suddivisioni della distribuzione territoriale e del sesso e l'età dei deceduti. Solo per pochissimi Paesi esistono maggiori specificazioni.

Nella statistica australiana vi sono indicazioni sullo stato civile e sul luogo di nascita del deceduto (1); in quella canadese sullo stato civile per gruppi di età; in quella danese si fa distinzione tra comuni di distretti urbani e rurali; in quella francese viene fatto riferimento ai tumori sia quali cause di morte, sia come affezioni morbose associate ad esse; la statistica greca, per la classificazione secondo la lista internazionale ridotta di 150 voci, in cui vi è solo poco spazio per i tumori, adopera anche le suddivisioni della popolazione in urbana, semiurbana e rurale; analogamente a quella inglese la quale, però, dà maggiori dettagli: popolazione urbana, centri, comuni conurbati, comuni rurali e inoltre presenta i dati anche nella distribuzione mensile dei decessi; la statistica statunitense fa anche

(1) Celibi; coniugati con prole, senza prole, o prole non indicata; luogo di nascita: Australia, Nuova Zelanda, Regno Unito, Europa, Asia, altri continenti.

distinzione fra bianchi e persone di colore; infine la statistica ungherese presenta i dati in combinazione con le occupazioni secondo la lista internazionale di 50 voci, in combinazione con i mesi secondo la lista delle 150 voci, e per la lista analitica viene indicato se la diagnosi era accertata dal medico curante, dal medico necroscopo o per autopsia.

Siamo alquanto lontani da ciò che le moderne indagini esigerebbero in fatto di documentazione statistica analitica con sufficienti elementi biodemografici, ecologici e socio-economici.

Purtuttavia, malgrado la genericità di tali statistiche, riteniamo che esse stesse dovrebbero subire qualche ulteriore modificazione in modo da essere meglio utilizzabili.

Ecco alcuni esempi di caratteristiche che riteniamo inadeguate od insufficienti per una compiuta presentazione dell'azione o dell'influenza del fattore considerato.

Lo *stato civile*, nella sua accezione giuridica, non è sufficiente a dare indicazioni sulla effettiva vita familiare, nè è, anche indirettamente, elemento utile sul tipo di vita sessuale vissuto dall'individuo considerato. Un celibe e più sovente una nubile (e tale è il caso anche dei vedovi) possono vivere una organica vita familiare, spesso perfettamente paragonabile persino alle convivenze matrimoniali (unioni *more uxorio*), mentre un coniugato può condurre un'esistenza avulsa da ogni effettiva partecipazione familiare, anche se non vi sia stato alcun procedimento giuridico di separazione.

Tutte le forme e sedi di tumori mostrano particolari più o meno rilevanti nella loro *distribuzione territoriale*; alcune però, quale, ad es., il carcinoma gastrico, si manifestano con tali fondamentali differenze che il problema dell'origine di questo comportamento così netto non può non essere analizzato. Malgrado tale caratteristica, per così dire ecologica, dei tumori dello stomaco e dell'intestino, non si hanno ancora a disposizione sufficienti elementi per motivare scientificamente questo fenomeno. Sfondo genetico, clima, alimentazione, particolari abitudini di vita sono tutti fattori che sono stati invocati per giustificare il comportamento differenziato, sia nella morbosità che nella mortalità (in questo caso assai più combacianti che non per altre forme tumorali, quali, ad es., le forme mammarie), senza che per altro si sia scoperta una specie di legge o norma che sia valida per il manifestarsi di tali tumori.

Pensiamo comunque che finora si conosca ben poco sulla effettiva dislocazione territoriale delle malattie tumorali e ciò per varie circostanze.

In primo luogo i dati sulla morbosità e mortalità si riferiscono, quando non si tratti di città specificate, normalmente a *circoscrizioni amministrative*, siano queste regioni, provincie o qualsiasi analoga suddivisione in uso nei singoli Paesi (stati, cantoni, contee, parrocchie, ecc.). Ora è assai raro che le circoscrizioni amministrative siano perfettamente omogenee dal punto di vista oro-idrografico, climatico, etnico e socio-economico, per cui quanto

più confusi sono tali caratteri, tanto più difficile sarà attribuire ad uno di tali fattori od a tutti l'origine della particolare frequenza delle malattie tumorali. Di conseguenza ai fini di tali ricerche è indispensabile formare *unità territoriali che corrispondano a precisi requisiti distintivi* in modo da poter con maggior fondatezza collegare la manifestazione morbosa con il fattore locale.

In secondo luogo, anche se in minor misura che non nel caso delle malattie mentali e tubercolari, i malati tumorali sovente vengono sottoposti alle diverse terapie (specie nel caso di trattamenti di irradiazioni) *non nei comuni della loro dimora abituale*, ma in altri ove esistano centri specializzati o almeno attrezzature sanitarie adeguate a tali necessità. Si dovrebbero perciò fare precisi riferimenti nelle rilevazioni all'abituale dimora e non al solo comune di cura o eventualmente al solo comune di residenza legale.

In terzo luogo, anche se è indicato il comune di *attuale* dimora abituale, questo potrebbe essere tale solo da un periodo di tempo relativamente breve. Ora, mentre nella massima parte dei casi di malattie (specie acute) non interessa la conoscenza delle precedenti dimore, nel caso delle malattie tumorali è indispensabile tener conto di tutte le eventuali precedenti dimore, specie se abitate per periodi di sufficiente durata, perchè possa essere riconosciuto l'eventuale effetto morboso di qualche fattore locale.

Si tenga, infine, conto della circostanza che pure in caso di comuni ben individuati, se questi si estendono su una superficie territoriale assai vasta, sarebbe necessario fissare con sufficiente limitazione il *quartiere di abitazione effettiva* e il *quartiere di lavoro fisso.*

La dislocazione delle presenze stabili nei vari centri cittadini e più esattamente in *strade particolari* costituisce uno dei problemi più meritevoli di attenta considerazione, in quanto indagini sia pure sporadiche e limitate nel tempo hanno permesso di intravedere una connessione tra luoghi specifici di permanenza e insorgenza tumorale.

Sembra che Clarence A. Mills, studiando l'inquinamento dell'aria nei sobborghi di Cincinnati (USA), abbia potuto constatare una notevole insorgenza del cancro polmonare tra le persone che contemporaneamente fumano e respirano abitualmente gas di combustione.

11. Quanto esposto non può che avere un'unica logica conclusione: *la creazione di un registro nazionale di tutte le forme tumorali.* A questo registro dovrebbero affluire tutte le documentazioni che in un modo o nell'altro si riferiscono alle persone colpite da tali forme morbose.

Tra i documenti, che dovrebbero pervenire all'organo centrale che sarà incaricato della tenuta del registro, dovrebbero figurare: le schede basate sulle pratiche di malattia degli enti assistenziali e previdenziali; le copie delle registrazioni dei laboratori di analisi istologica e degli ambulatori di radiologia (o di altre forme di irradiazione: cobalto, ecc.); le schede no-

sologiche individuali per i dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (introdotte dall'Istat, sotto l'egida del Ministero della Sanità, fin dal 1954); le schede degli Ospedali militari; le schede di morte (finora gli unici documenti aventi anche valore legale che affluiscono dai singoli Comuni allo Istat). Potrebbe forse essere presa in considerazione anche la eventuale collaborazione dei medici privati, quando essi fossero a conoscenza che il malato non è stato nè ricoverato nè preso in cura presso ambulatori o altre analoghe istituzioni.

12. *L'istituzione di tale registro dovrebbe essere resa obbligatoria attraverso apposite disposizioni legislative, il cui tenore potrebbe essere il seguente*:

1. È istituita un'Anagrafe oncologica nazionale delle persone affette da formazioni neoplastiche. Tale anagrafe avrà sede presso il Ministero della Sanità, che ne curerà la tenuta, con la collaborazione dell'Istituto Centrale di Statistica, dei Ministeri dell'Interno, del Lavoro e della Previdenza sociale, della Pubblica Istruzione e della Difesa.

2. Una Commissione permanente, che avrà pure sede presso il detto Ministero, dovrà sovraintendere a tale anagrafe. Essa sarà composta, secondo norme che verranno emanate in seguito, da rappresentanti: dei Ministeri già indicati; dell'Istituto Centrale di Statistica, che sarà l'organo incaricato dell'elaborazione statistica del materiale; della Lega nazionale per la lotta contro i tumori, della Società Italiana di Statistica medico-sanitaria, nonchè da un certo numero di studiosi ed esperti designati dagli Enti suindicati.

Presidente della Commissione sarà uno dei rappresentanti del Ministero della Sanità e segretario uno dei rappresentanti dell'Istituto Centrale di Statistica. La Commissione esaminerà tutti i problemi inerenti alla raccolta delle schede ed alla migliore utilizzazione dei dati sotto l'aspetto scientifico.

3. È fatto obbligo a tutti i direttori sanitari di qualsiasi istituto di cura pubblico e privato di segnalare ogni caso di ammalato affetto da tumore di qualsiasi specie, con una scheda speciale « riservata », al medico provinciale.

A tale obbligo sono soggetti pure i direttori di tutti i laboratori di analisi e di ricerca pubblici e privati e tutti i direttori di laboratori radiologici, nonchè i medici privati, che eseguono esami di tessuti appartenenti a pazienti vivi o defunti.

Per maggiore chiarezza si precisa che tale obbligo riguarda tutti gli ospedali civili e militari e di enti statali, parastatali, mutualistici; case di cura, cliniche ed ospedali privati; ricoveri pubblici e privati.

4. L'Anagrafe oncologica sarà rigorosamente segreta e non sarà reso di pubblica ragione il nome del malato, anche se defunto, nè saranno fornite notizie o particolari atti alla sua identificazione. Soggette al segreto

saranno pure le schede che i direttori sanitari ed i medici curanti trasmetteranno al medico provinciale e che questi, sempre con carattere di riservatezza, trasmetterà all'Istituto Centrale di Statistica per l'elaborazione dei dati.

5. Saranno istituite apposite commissioni di studio che potranno incaricare enti o privati studiosi dell'analisi scientifica del materiale disponibile, i cui risultati saranno resi di pubblica ragione.

Pensiamo che quanto prima si proceda alla creazione di tale istituzione nella forma proposta od in altra ritenuta più consona alle varie esigenze, tanto prima potrà darsi un valido aiuto alla lotta contro questo male inesorabile che minaccia gli uomini, nella grande maggioranza dei casi nell'età di più feconda attività.

RIASSUNTO

Le rilevazioni correnti sui malati di tumore esistenti in Italia, cioè le statistiche degli Enti di Previdenza e quelle degli Istituti di cura elaborate dall'Istat, non sono sufficientemente appropriate per analisi rigorose, in quanto, mancanti di una serie di elementi anamnestici, sono di limitata utilità ai fini della ricerca dei probabili fattori che provocano il male.

Solo una registrazione integrale può contribuire a raccogliere quelle informazioni che sono indispensabili per adeguate ricerche. Dati sulle condizioni di vita (alimentazione, professioni, ecc.) degli individui colpiti, sull'ambiente ecologico in cui vivono, sulle loro famiglie, sul presentarsi e sul decorrere della malattia possono essere così più organicamente riuniti, controllati ed esaminati.

La diffusione sempre crescente della registrazione obbligatoria nei vari Paesi e le esperienze in base ad essa acquisite sono incoraggianti e preziose ai fini della instaurazione di un tale regime.

Le diverse iniziative attualmente esistenti potranno essere portate in tal modo al comune denominatore, rendendo possibile, nel contempo, anche la comparabilità finora mancante dei materiali di base.

Gli attuali criteri di rilevazione dovranno, però, essere riveduti ed arricchiti con maggiori specificazioni, soprattutto per quel che riguarda la distribuzione territoriale, le categorie professionali, lo stato civile, ecc., e dovranno essere introdotti nuovi elementi volti agli aspetti ecologici e topografici dell'ambiente di vita.

Un'anagrafe oncologica nazionale — rigorosamente segreta — dovrà però riguardare tutte le persone affette da formazioni neoplastiche ed a tale proposito dovrà essere fatto obbligo di denuncia, a mezzo di precise disposizioni di legge, non soltanto ai direttori sanitari di tutti gli istituti di cura pubblici e privati, ma anche ai direttori di laboratori di analisi e di ricerca, di laboratori radiologici, in modo che nessuno possa sfuggire alla rilevazione.

Solo dall'analisi della gran massa di tali dati si potrà sperare di giungere a conclusioni di ordine quantitativo che siano foriere di ulteriori progressi nella conoscenza del fenomeno.

RÉSUMÉ

Les relevés actuellement en cours sur les malades de tumeurs en Italie, c'est-à-dire les statistiques des organismes de Sécurité Sociale et celles des hôpitaux et des cliniques privées élaborées par l'Institut Central de Statistique, sont insuffisants pour des analyses rigoureuses; ils manquent, en effet, de plusieurs éléments anamnéstiques et par conséquent leur utilité dans la recherche des facteurs qui causent la maladie est très reduite.

Seulement un enregistrement complet pourrait aider à rassembler les renseignements indispensables pour les recherches nécessaires. Des renseignements sur les conditions de vie des

malades (alimentation, profession etc.), sur le milieu écologique dans lequel ils vivent, sur leur famille, sur l'apparition et le décours de la maladie peuvent être ainsi systématiquement contrôlés et examinés.

La diffusion toujours croissante de l'enregistrement obligatoire dans les différents pays et l'expérience acquise par ce moyen sont très encourageantes et précieuses au but d'établir un tel système. Les différentes initiatives actuellement existantes pourront être rapportées à un dénominateur commun en obtenant ainsi la comparabilité des matériaux de base jusqu'à present presque impossible.

On devra reviser les méthodes de rassemblement des données et les enrichir de spécifications nouvelles, surtout pour ce qui concerne la répartition territoriale, les catégories professionnelles, l'état matrimonial, etc. Il faudra insérer de nouveaux éiements concernant les aspects écologiques et topographiques du milieu de vie.

Un registre oncologique national — rigoureusement secret — devra comprendre toute personne atteinte de formations néoplastiques. A ce propos il faudra obliger à la déclaration, par de précises dispositions de loi, non seulement les directeurs des établissements sanitaires publics et privés, mais aussi les directeurs des laboratoires d'analyse, de recherche et de radiologie, de façon que personne n'échappe à l'enquête.

Seulement par l'analyse d'une grande quantités de données, on pourra espérer d'obtenir des conclusions quantitatives permettant de nouveaux progrès dans la connaissance du phénomène.

SUMMARY

Current surveys on neoplasms in Italy, that is the statistics of social insurance bodies and those of hospitals processed by ISTAT, are not adequate for a deep analysis, because owing to the lack of a series of case histories, they are of limited usefulness for finding out the probable factors that cause the disease.

Only a total registration would contribute to the obtaining of information that is indispensable for adequate surveys. Data on living conditions (food, occupation, etc.), of persons with the disease, on the ecological environment in which they live, on their families, on the first signs and the course of the disease, could then be more organically collected, checked and examined.

The continual increase in compulsory registration in various countries and the experience obtained from such are encouraging and of great value towards the establishing of such in Italy. The various efforts being made at present, could then have a common denominator thus making possible, comparisons of basic information which up to now has not been the case.

Actual survey criteria however must be reviewed and improved with more detailed specification. In particular, concerning the territorial distribution, occupation, marital status etc., and new elements concerning the ecological and topografical environment.

A national oncology register strictly secret should be kept of all persons afflicted with neoplasms and for such purposes, notification by not only directors of public and private hospitals but also directors of research, analysis and radiology laboratories, should be compulsory by law, so that no cases are missed from the survey.

Only from the analysis of the great mass of data thus obtained, can conclusions of a quantitative nature, that would further progress on the knowledge of the phenomenon, hoped to be reached.

INTERVENTI

(*In ordine cronologico*)

Prof. Giuseppe Pompilj

Ho chiesto di intervenire sulla relazione del Prof. Tizzano, che oltre che medico è anche statistico, perchè volevo mettere l'accento, se possibile, su una cosa molto interessante che Egli ha detto. Volevo, cioè, sottolineare l'importanza di conoscere i rapporti calcolati rispetto agli esposti al rischio per poterne trarre delle conclusioni di un certo rilievo. Questi rapporti consentono delle riflessioni molto interessanti e molto utili soprattutto nel campo della statistica sanitaria. Non sto dicendo niente di nuovo, ma voglio sottolineare che nella letteratura medica non sempre si tiene conto di quanto ha detto molto giustamente il prof. Tizzano.

Così il Prof. Tizzano afferma che quando si dice che nei maomettani l'incidenza del cancro del pene su tutti i tumori è del 2,9 % e negli indù del 26,7 % queste cifre non danno nessuna dimostrazione. Infatti, non possono significare che nei maomettani l'incidenza di tale cancro è più bassa che negli indù, perchè, rapportando i casi agli esposti al rischio e non al totale dei tumori, si potrebbero ottenere, per esempio, incidenze uguali, solo che negli indù, sempre in via teorica, la frequenza del cancro degli altri organi è più bassa.

Ho voluto attirare l'attenzione su questo aspetto perchè ho notato che spesso si fanno di questi sfasamenti, cioè si calcolano determinati rapporti rispetto ai malati e poi si generalizza, come se tali rapporti avessero una qualche significatività anche rispetto alla popolazione soggetta al rischio.

Prof. Enrico Anglesio

Poichè sono stato citato dal Prof. Tizzano a proposito della istituzione del Registro piemontese dei tumori, desidero specificare brevemente le ragioni che hanno indotto alla costituzione di questo registro. Prima di tutto la mancanza di collegamento fra le diverse istituzioni che raccolgono materiali di vario tipo, come reparti di neurologia e di pediatria, la conoscenza del quale materiale risulta essenziale per una conoscenza completa del fenomeno morboso. In secondo luogo i caratteri geo-orografici della regione piemontese che si prestano in modo particolare per lo studio di un compartimento piuttosto raccolto di notizie, insieme ai caratteri etnografici e sociali della popolazione. Inoltre, l'organizzazione sanitaria capillare ed efficiente di queste zone permette di raccogliere dati abbastanza dettagliati ed esatti. Ci è parso quindi che il registro dei tumori potesse costituire una base importante per lo studio e per quei ricercatori che volessero da questa base partire per analisi più specializzate.

In Piemonte la popolazione raggiunge circa 3.900.000 abitanti ed è compresa, questa cifra, nei limiti di quella che si considera la condizione ideale (una popolazione di 2-4 milioni) per poter costituire un registro dei tumori ben organizzato.

Abbiamo, pertanto, deciso di prendere questa iniziativa per dare una visione più viva, più completa, del fenomeno ed al tempo stesso per seguirne meglio le variazioni nel tempo e nella localizzazione geografica.

Prof. Giovanni Petragnani

Signori, ho superato i 70 anni di età, con circa cinquanta di servizio universitario, e sono uscito dai ruoli dell'insegnamento cattedratico, ma sono venuto qui per un bisogno dello spirito, che è ancora pervaso dall'ansia di crescere e costruire.

Vorrei fare osservare al collega De Castro che non condivido le sue opinioni sulla senilità, perchè sono già molti quelli che hanno superato i 70 anni di vita, con 50 di servizio attivo, senza essere ancora individui di ridotto valore sociale. La senilità individuale non coincide con l'età cronologica. La vita media è notevolmente cresciuta. Essa è in Italia di 70 anni, ma non tutti i settantenni sono ugualmente validi. La forte disparità individuale è legata prevalentemente alle mancate o insufficienti cure dei molteplici stati morbosi; ma, via via che la professione medica dà maggiore importanza alla eugenico-geriatrica, la vita diventerà oltre che più lunga anche più sana e più bella, perchè la maggioranza delle persone di età avanzata sarà valida.

Nella società contemporanea le persone di età avanzata non hanno lo stesso valore dei maturi e dei giovani, quando il loro impiego non viene modificato in ordine alle particolari acquisizioni fatte. È un grande problema che, come tutti quelli di alto interesse sociale, può bene essere illuminato dallo studio statistico, se per questo sapremo selezionare gruppi di valori omogenei.

Cominciai ad apprezzare l'utilità della statistica da quando ero allievo di Sclavo e ne ho sempre curato da cattedratico la trattazione per la comprensione e la valutazione dei problemi di demografia, di epidemologia e di profilassi. L'igienista, medico sociale per eccellenza, deve avere confidenza con la statistica sanitaria ragionata, se vuole comprendere le ragioni delle sofferenze e il valore dei provvedimenti. Se non sa e non può fare personalmente le elaborazioni, deve saper sottoporre i quesiti a chi conosce meglio la metodologia statistica.

Orbene, Signori miei, sento da tutti parlare di un registro dei tumori. Bella cosa un registro, fa sempre un bello effetto; ma vorrei domandare al mio caro, e già collaboratore, Prof. Chiarotti quale concreto valore potrà avere la registrazione dei soli casi di malati di tumori ricoverati in ospedali, dal momento che il Ministero della Sanità non ha reso obbligatoria la denuncia dei tumori. Purtroppo, ancora oggi, solo dal numero dei morti per tumori maligni si rileva il progressivo loro aumento; ma è evidente che sarebbe oltremodo utile se si riuscisse ad ottenere la denuncia precoce dei malati di tumori da trascrivere in apposito registro, presso gli uffici sanitari, specificando i metodi di accertamento, con l'obbligo di annotare successivamente la causa di morte.

Quanti presunti cancri della mammella sono adenomi! Quanti sono i viventi che dovevano essere operati dal chirurgo d'urgenza e che dopo una terapia medica hanno continuato a vivere! Specie nel campo dei tumori esiste l'errore clinico e anche di laboratorio. Al mio compianto Maestro, per una manifestazione laringea, fu detto da clinici e laboratoristi eminenti che non si trattava di un tumore maligno, ma dopo qualche anno, purtroppo, venne meno per un cancro laringeo.

Relazionare l'aumento dei tumori maligni all'aumentata vita media è possibile solo per una parte dei casi, perchè essi sono più frequenti nei soggetti di età matura che in quelli di età senile e al loro determinismo partecipano tante concause che nascono dalla vita ansiosa, meccanicizzata e motorizzata. Questo concetto è stato ricordato anche da L'Eltore.

Sappiamo tutti che la presunta genesi virale dei tumori trova esempi dimostrativi nel campo dei vegetali e degli animali di laboratorio. Ma, per poter meglio vedere le ragioni della mostruosità proliferativa dei tessuti che diventano tumori, io, da quando nel 1932 fui relatore sulle « Mutazioni » al Congresso Nazionale di Microbiologia di Milano, porto dentro di me l'ipotesi dell'esistenza in ogni cellula di un « bionte », cioè di un principio regolatore della sua vita. Da quella suggestione mi è venuto e mi viene ancora di pensare che, se per particolari influssi anormali quel principio regolatore degenera, quella sua trasformazione può sollecitare una funzione atipica e una anormalità di sviluppo delle relative cellule. La nomina a Capo della Direzione della Sanità Pubblica e le successive traversie non mi hanno ancora consentito ricerche di fine citochimica e di istologia differenziata su preparati esaminati in contrasto di fase e in campo oscuro e su preparati fissati sottoposti a mordenzazioni ed esaminati in fluorescenza, in microscopio elettronico. È mia opinione che si debba poter differenziare da tanti granuli, ai quali si suole dare valore enzimatico metabolico, qualche granulo diverso riferibile alla morfologia delle cellule tumorali.

Il tumore è una manifestazione patologica che constatiamo con più particolare frequenza negli individui maturi e di età avanzata che sono esposti e sottoposti alle insistenti sollecitazioni di fattori anormali, endogeni ed esogeni, meccanici, fisici e chimici.

Signor Presidente, è stata molto lodevole la Sua idea di indire questo Simposio e mi auguro che si sia persuaso di doverne indire ancora molti altri. Io sono un testimone del progressivo spostamento del valore delle incidenze percentuali delle varie categorie di cause di morte che negli studi statistici siamo soliti confrontare. Quand'ero giovane i tumori erano molto lontani dal posto che occupano oggi. A mio giudizio il numero dei malati di cardiovascolopatie, di tumori, di psicopatie, è progressivamente cresciuto non solo per la maggior lunghezza della vita,

ma perchè si sono modificate le condizioni di vita. Anche se non sappiamo ancora bene individuare i fattori del nuovo ambiente e del nuovo tenore di vita, che di ciò possono essere incolpati, è però già evidente, da quello che si va osservando in Sicilia, che dove si va instaurando la meccanicizzazione e la motorizzazione del lavoro si hanno più numerosi malati di tumore. Per il fatto però che nelle regioni subsviluppate il progresso cresce con un maggiore rispetto delle esigenze della vita umana di quanto avvenne ad esempio nella vecchia Milano dove le industrie nacquero dove e come potevano nascere con le nozioni di tanti anni fa, sarà interessante conoscere se i valori di vari gruppi di malattie subiranno le stesse variazioni.

Milano ancora oggi patisce e paga per ciò che appartiene al passato. Milano, quando l'Italia aveva una mortalità del 13,4 ‰ ne aveva dell'11-12 ‰, mentre l'Italia sud-insulare ne aveva dal 20 ‰ al 18 ‰. Oggi, sappiate, Milano ha ancora una mortalità di più del 10 ‰ e l'Italia sud insulare una mortalità inferiore al 10 ‰, con Matera al 7,5 ‰ (come i paesi nordici più progrediti). Questa inversione del numero dei morti tra l'Italia settentrionale e sud-insulare e questo accentuato numero dei morti per tumori maligni acquista un più profondo significato se si pensa che questa situazione si è instaurata mentre è in atto una forte migrazione di giovani dall'Italia sud-insulare verso il nord.

Per poter avere una utile luce occorre analizzare se l'aumento dei tumori maligni è rappresentato, nelle zone dove è cresciuta la vita ansiosa moderna, da tutte le forme tumorali dette maligne, ovvero c'è una prevalenza delle stesse forme dove ci sono uguali condizioni di vita.

A me pare necessario che nell'auspicato « registro per i malati di tumori maligni » siano da riportare per ogni malato, in modo dettagliato e preciso, i trattamenti fatti, perchè una delle maggiori acquisizioni, di cui abbiamo sete, è di sapere perchè non si ottengono risultati uguali con la cobaltoterapia, la roentgenterapia, la chirurgia, ecc. È necessario anche indicare se prima dei trattamenti siano stati fatti gli esami istologici dei tessuti asportati per biopsia.

Purtroppo, specie nel nostro Paese, non è possibile acclarare con esattezza l'andamento di una data forma morbosa nel tempo altro che attraverso l'aumento o la contrazione del numero dei morti per essa. In Italia, purtroppo, si nota che la denuncia viene fatta irregolarmente non solo dai medici pratici, ma anche nei centri di cura dove molte alte personalità mediche omettono di fare le denuncie obbligatorie.

Pertanto, occorre anche tenere presente che, dovendosi basare su un atto da chiedere alla sensibilità individuale dei medici, avverrà certamente che la frequenza dei tumori maligni possa risultare maggiore in una che in un'altra provincia, sol perchè lo zelo nella segnalazione può essere diverso tra l'una e l'altra provincia.

Allo stato delle cose noi non possiamo avvalerci altro che della denuncia della causa di morte, esigendo che la diagnosi di morte per tumori maligni sia spinta al tipo del tumore maligno (carcinoma, sarcoma, melanoma, ecc.).

Perdonate, Signori, se anche dopo uscito dal servizio attivo ho avvertito il bisogno di fare questo intervento. Con esso vi ho comunicato quello che nel capitolo dei tumori da tanti anni mi sforzo di meglio conoscere, perchè so che la stessa ansia è comune a tutti voi. Chi si occupa da lustri e lustri all'indagine delle sofferenze umane conserva tale passione sino al limite della vita.

Prof. Gennaro Di Macco

L'amico prof. De Castro ha ricondotto le cause dell'aumento del cancro nel nostro tempo essenzialmente all'invecchiamento della popolazione e all'incremento delle diagnosi precoci. Effettivamente questi sono due importanti fattori: l'uno patodisponente, inerente all'organismo, l'altro di carattere tecnico, collegato ai progressi della Medicina; ma esistono altri fattori eziologici diretti e indiretti.

Le cause di cancro sono straordinariamente aumentate rispetto al passato; l'aumento è qualitativo e quantitativo, sia nel campo delle cause fisiche — basti ricordare quelle traumatiche, ad es. le protesi dentarie oggi notevolmente più frequenti di quello che non fosse mezzo secolo or sono e che rappresentano cause traumatiche croniche specialmente nelle persone di età avanzata — sia le cause chimiche di ogni genere (professionali, alimentari e soprattutto medicamentose). La vita moderna determina modificazioni talora profonde di queste cause. Per il cancro mammario, ad es., entrano in gioco il fattore allattamento (oggi sensibilmente ridotto), la precocità sessuale e i fattori ormonici, collegati all'anticipo nella maturazione sessuale; inoltre gli estrogeni ed altri ormoni steroidei.

Nella teoria del Berkson è messa in evidenza la importanza della selezione nella popolazione umana. Questo fattore è dimostrato per le malattie infettive (basti pensare alla tubercolosi ed alla sifilide); l'umanità di oggi reagisce in modo differente rispetto a quella di due o tre secoli or sono proprio in rapporto alla selezione naturale. Tale fattore evolutivo è venuto praticamente a mancare dalla fine dell'ottocento per i progressi della Medicina nel campo delle malattie infettive.

In conseguenza di tale evento l'umanità dei Paesi civili è avviata verso l'incremento numerico delle persone non selezionate, cioè verso un peggioramento della salute fisica, somatica, del-

l'individuo, mentre la personalità media — per la educazione e per altri fattori — è grandemente migliorata rispetto al passato. L'aumento della variabilità per la inibizione della selezione naturale porta ad accrescere il numero dei soggetti patodisposti, cioè delle persone più sensibili alle cause patogene, rispetto al passato: effetto questo collegato al progresso, come si è visto ad es. per l'allergia.

L'aumento dei cancerosi quindi è da porre in rapporto non solo all'invecchiamento della popolazione ed al miglioramento diagnostico, ma anche alla maggiore frequenza delle cause cancerigene ed all'aumento dei soggetti patodisposti.

Per la questione dei virus, e ciò vale per quanto detto da L'Eltore, è da premettere che sul termine « virus » non tutti sono d'accordo. In genere quando si parla di virus si pensa ad agenti causali microbici, come quello della rabbia, del vajolo, ecc., e naturalmente chi legge pensa che sia stato scoperto un microbo capace di produrre il cancro o che la causa del cancro sia microbica, di tutti i cancri, come è avvenuto in passato per le infezioni. Il che non è esatto, perchè anche sperimentalmente il cancro è producibile con molte cause fisiche e chimiche, nell'uomo e negli animali. Solo qualcuno della maggior parte dei ricercatori che parlano di virus si riferisce ad agenti infettivi microbici. I più considerano particelle, presenti nella cellula, che per il peculiare corredo enzimatico hanno potere di autoriprodursi. Questa autoriproduzione è condizionata alle condizioni dell'ambiente ed è quindi regolata da esigenze nel piano cellulare; ma se una di queste particelle si sgancia dalle influenze del suo microclima metabolico, allora può assumere caratteristiche simil-virali, essendo capace di moltiplicarsi non solo nella cellula di origine, ma talvolta anche in altre cellule.

Quando si parla di cancro come malattia virale, quindi, bisogna precisare che cosa si vuole intendere col termine « virus ». Nel mondo animale sono note particelle virali sicuramente cancerigene, come altri stimoli patogeni, fisici e chimici, ma questo evento non è ancora dimostrato per l'uomo o per lo meno non è attualmente accertato, per cui siamo in attesa di conferma. Una teoria eziologica virale del cancro umano come causa unica, esclusiva, del meccanismo cancerogenetico, è da respingere, di fronte alle numerose cause chimiche e fisiche riconosciute con certezza cancerigene.

Prof. Giacomo Mottura

Desidero intrattenermi su di un punto, nell'intento di contribuire a una precisazione delle affermazioni del prof. De Castro che, a mio parere, fra quelle che ho sentito oggi, figurano fra le più solide e più attinenti alla mia esperienza di patologo.

Mi sento chiamato in causa per quanto riguarda l'esattezza delle diagnosi autoptiche dei tumori, in particolare dei tumori del polmone, e l'aumento della loro incidenza nei Settorati, che potrebbe essere simulato dal miglioramento dell'approssimazione diagnostica. Ritengo che questo delle autopsie sia uno dei settori in cui il perfezionamento diagnostico ha avuto meno gioco, data la semplicità e l'immediatezza dei rilievi, sui quali le diagnosi vengono poste. Orbene, abbiamo eseguito delle verifiche su un grande numero di casi sui protocolli di autopsia lungo il settantennio 1886-1955 e abbiamo osservato un aumento di tumori maligni forse un po' più modesto rispetto ai dati generalmente ricavati dalle denuncie di morte. Tuttavia un aumento c'è per molte categorie di tumori maligni, particolarmente spiccato per quelli del polmone. Non abbiamo creduto di potere commentare questo aumento secondo una stregua rigorosamente statistica e tanto meno etiologica, nè io saprei riferire le cifre esatte in questo momento, perchè non ritenevo di sentirmi chiamato a parlarne oggi. Neppure credo di poter disporre di dati sicuramente utilizzabili per una corretta statistica; in ogni caso, ritengo che ci siano possibilità di distorsione statistica non tanto per il graduale perfezionamento delle diagnosi, quanto per ragioni di selezione, giacchè nel passato, diciamo press'a poco fino a una trentina di anni or sono, sfuggivano ai Settorati dei grandi ospedali generici, come quello presso cui noi principalmente operiamo, molti casi di tumori polmonari che oggi sono divenuti di loro competenza, mentre prima andavano a morire, per difetto di diagnosi *clinica*, nei sanatori oppure negli ospedali di cronici, oppure a domicilio. Oggi invece nei grandi ospedali esistono quasi in ogni sede, e particolarmente a Torino, dei grandi centri di broncoscopia, di chirurgia toracica ecc. Sotto questo aspetto il perfezionamento delle diagnosi si ripercuote nel materiale autoptico, che risulta diversamente selezionato nella fase del ricovero dell'ammalato. Oggi si eseguiscono senza dubbio più autopsie di tumori del polmone che una volta, quando molti di questi ammalati venivano a morte a domicilio o presso istituti presso i quali o non si eseguivano che poche autopsie o non se ne riferiva sistematicamente, come avveniva in molti sanatori, per non parlare dei ricoveri per cronici. Quanto più aumenta l'abitudine all'autopsia e a riferirne, tanto più selezioni di questo tipo tendono a elidersi reciprocamente e si vengono ad attenuare anche certi slittamenti, per usare il termine del Collega De Castro, indubbiamente molto importanti.

Per parlare della pratica odierna, soprattutto ci impressiona l'errore diagnostico nelle morti subitanee o anche nelle morti che avvengono poco dopo il ricovero, prima che la diagnosi clinica sia correttamente maturata. In questi casi le diagnosi sono formulate troppo spesso su ele-

menti di impressione e talora approssimate a orecchio. In una sede dove molte morti subitanee vengono assoggettate al riscontro diagnostico autoptico troviamo, per esempio, che portatori di cancro, che non era mai giunto alla diagnosi, passerebbero, se non si intervenisse col riscontro autoptico, quali morti per collasso cardiocircolatorio o simili.

La conclusione di ordine generale è la raccomandazione di perfezionare al massimo l'informazione, che è il substrato su cui devono agire le statistiche: informazione diagnostica che, per quanto spetta ai patologi, è da affidare anche al sistematico riscontro del materiale operatorio, da sottoporre a registrazione, come naturalmente il risultato di tutte le autopsie. A questa iniziativa ci adoperiamo, in collaborazione con il prof. Anglesio, con l'istituzione di un buon servizio regionale di registrazione in Piemonte e Valle d'Aosta.

Prof. Saladino Cramarossa

Signor Presidente, il mio intervento riguarda le relazioni svolte dal prof. De Castro e da prof. l'Eltore.

In ordine alla prima mi sia consentito di esprimere qualche perplessità circa la possibilità di ricercare la spiegazione del cospicuo aumento verificatosi nella morbosità e nella mortalità per tumori maligni nello studio della mortalità nei vari periodi di età e del progresso verificatosi in questi ultimi anni nelle tecniche, radiologica e di laboratorio, applicate alla diagnosi dei tumori.

Nessun dubbio che la morbosità e la mortalità per tumori, come di tutte le altre cause di malattia e di morte proprie dell'età avanzata, siano state influenzate negativamente dal rilevante aumento della *vita media*. È noto come all'inizio del secolo per 100 morti di qualsiasi età e per ogni causa solo 26 superavano il 65° anno di età, mentre ora più del 50 % dei morti appartiene al gruppo degli ultrasessantenni. La maggiore longevità ha certamente contribuito all'avanzata dei tumori, come delle malattie cardiovascolari e di tutte le altre cosiddette malattie degenerative, che ormai stabilmente occupano i primi posti nel quadro nosologico della mortalità, ma essa a mio parere non può assumersi come causa determinante. Non ho sotto occhio le cifre riguardanti l'età media dei morti nelle varie regioni della Repubblica, ma per quanto ricordi non si riscontra un rigido rapporto fra mortalità per tumori ed età media dei morti per ogni causa.

Gli Abruzzi e Molise notoriamente pagano uno dei tributi più bassi alla mortalità per tumori, circa 75-76 per 100 mila abitanti, pur presentando l'età media dei morti in detta regione un valore più elevato (anni 72,49) di quello che si registra nel territorio della Repubblica (anni 70,42).

Così pure non ho l'impressione che l'aumento si possa giustificare con i progressi realizzati nella diagnostica. I medici della mia generazione conoscono siffatto argomento da 40 anni, avendone sentito parlare dai loro Maestri e pertanto hanno fondati motivi per credere che esso abbia perduto ormai gran parte della sua validità, dovendosi ragionevolmente ammettere che l'organizzazione della lotta sociale contro i tumori maligni abbia raggiunto da almeno un decennio un livello tale da assicurare la possibilità della diagnosi in tutto il territorio nazionale.

Le differenze dell'andamento della mortalità per tumori maligni nell'Italia settentrionale (oltre 160 morti all'anno su 100 mila ab.) e centrale (140 su 100 mila ab.) rispetto a quella meridionale ed insulare (72 su 100 mila ab.) sono talmente rilevanti da non consentire di attribuirne la causa solo a differenze di possibilità diagnostiche.

Determinare la quota parte spettante all'aumento della vita media ed alle attuali possibilità diagnostiche nell'incremento della morbosità per tumori maligni è senza dubbio di estremo interesse, chè l'apprezzamento corretto di qualsiasi fenomeno presuppone la conoscenza delle sue reali dimensioni. A questo scopo l'inserimento della statistica nelle ricerche sui tumori è da promuovere ed incoraggiare; se essa dovesse proporsi scopi più ambiziosi, fino a voler individuare eventuali rapporti di causalità, dubiterei molto della sua utilità, trattandosi di manifestazioni patologiche di natura assai complessa.

In via analogica ricorderò che le relazioni esistenti da noi fra distribuzione territoriale della mortalità per tumori e condizioni economiche, sociali, demografiche e sanitarie hanno formato oggetto di numerosi studi che hanno dato risultati modesti per ogni singolo aspetto, ma significativi se gli aspetti considerati vengono valutati nel loro complesso. In una parola i fattori che condizionano l'ambiente fisico e sociale (lavoro, alimentazione, abitazione, vestiario, clima, servizi pubblici, ecc.) in cui la vita si svolge, singolarmente valutati, si dimostrano insufficienti a informarci sull'influenza che l'ambiente può esercitare sull'incidenza territoriale dei tumori, ma se si apprezzano complessivamente possono invece consentire deduzioni interessanti.

L'incidenza territoriale delle malattie tumorali nel nostro Paese è così direttamente proporzionale al grado di elevatezza del tenore di vita, allo sviluppo industriale, alla efficienza della organizzazione sanitaria da giustificare le denominazioni loro attribuite di « malattie del benessere » o di « malattie della civiltà ».

Del resto lo stesso prof. De Castro nella sua relazione avverte che i problemi dell'aumento del cancro del polmone e del cancro della mammella sono ancora da risolvere, non potendosi spiegare nè con i miglioramenti registrati nella diagnosi, nè con l'invecchiamento della popolazione.

E vengo alla relazione del prof. L'Eltore che ha affrontato, a mio parere, uno degli aspetti più attuali e appassionanti nel campo della ricerca dei tumori e cioè i rapporti di causalità esistenti tra tumori e virus filtrabili. Premetto, e in questa mia premessa intendo riferirmi anche all'intervento del prof. Di Macco, che io sono tra quelli che credono tuttora nella natura vivente dei virus filtrabili e ritengono che la dimostrazione data da Stanley nel 1935, circa l'identificazione del virus del mosaico del tabacco in una nucleo-proteina di altissimo peso molecolare ottenibile in forma paracristallina, non abbia posto termine alla polemica iniziatasi nel 1917 fra D'Herelle, che credeva nella natura vivente dei batteriofagi, Kabeshima e Bordet, che li ritenevano invece di origine endogena e, come gli enzimi, espressione di fenomeni di autocatalisi trasmissibili ereditariamente a mo' di una viziatura nutritiva, e Wollman, che vedeva nei batteriofagi veri e propri geni ereditari nel senso mendeliano.

La polemica, a mio parere, è tuttora aperta e non a torto coloro i quali sostengono la natura vivente dei virus si domandano se le cosiddette *virus-proteine o nucleo-proteine*, nelle quali i fautori della natura chimico-enzimatica identificano i virus filtrabili, rappresentino dei virus puri o non piuttosto sorta di grosse molecole inglobanti negli spazi intermolecolari o in altra guisa i virus filtrabili veri e propri. Sono assai significative a questo riguardo le esperienze di Gratia e collaboratori che, operando ripetute cristallizzazioni della nucleoproteina del mosaico del tabacco in presenza di una sospensione di batteriofagi, osservarono che il precipitato cristallino si arricchiva progressivamente di fagi, mano a mano che la sospensione se ne impoveriva.

Compiuto questo atto di fede nella dottrina dell'« omne vivum ex vivo », affermata per gli insetti dal nostro Redi e per i microbi dal nostro Spallanzani, ritorniamo alla relazione del professor L'Eltore che, sulla scorta dei dati sulla mortalità tumorale rilevati in Italia e di quelli raccolti dall'O. M. S. in altri 24 Paesi e tenute presenti le più recenti acquisizioni di ordine sperimentale, sia nel campo delle malattie virali che in quello della oncologia, è portato ad ammettere una probabile etiologia virale dei tumori.

Il prof. De Castro ha argutamente osservato che i biologi si servono dei risultati dell'esperimento sugli animali *a discrezione*, talora trasferendoli senza riserve sul piano della patologia umana, tal'altra negando ogni loro addentellato con questa. Sento che in molti casi egli ha perfettamente ragione; ma nel caso particolare dei rapporti tra virus e tumori possiamo affermare che le relative ricerche sperimentali sono state condotte con tale rigore scientifico e così approfondite da aver posto ormai nelle mani del medico dati di grandissimo interesse ai fini della diagnosi etiologica e della esplorazione patogenetica dei tumori maligni dell'uomo. Il debito che la medicina umana ha contratto in questi ultimi anni con l'oncologia sperimentale è veramente grande. Moltissimi degli interrogativi che da tempo assillavano il medico hanno trovato una risposta nell'esperimento, come moltissimi dati scientifici, derivanti dall'anatomia patologica, che sembravano dommatici sono risultati inesatti al banco di prova dell'esperimento condotto *lege artis*.

La dottrina della natura infettiva dei tumori ha dovuto purtroppo farsi strada assai faticosamente, chè da una parte l'anatomia patologica ha per molti anni impedito ogni avvicinamento etiologico fra infiammazione e tumore e dall'altra le fantasiose scoperte di « microbi del cancro », talvolta rappresentati da artefatti di tecnica, o il sistematico insuccesso dei tentativi diretti a dimostrarne l'origine virale eseguiti con le tecniche in uso nella patologia infettiva, hanno contribuito non poco a gettare il discredito sulla detta dottrina. Oggi si sa che non si tratta di triturare il materiale patologico, filtrarlo per candela e inocularlo nell'animale ritenuto ricettivo, ma che l'attecchimento di un virus tumorale e le sue manifestazioni cliniche sono condizionate dalla via di penetrazione, dalla razza e dall'età dell'animale di prova, dall'ambiente, dallo stadio del suo ciclo di vita, dall'intervento o meno di fattori favorenti, *cocancerogeni*, o ostacolanti, *anticancerogeni*.

Ad esempio, il virus della leucosi dei polli se inoculato per via endovenosa in soggetti giovani provoca leucemie di vario tipo; per via sottocutanea o endomuscolare provoca invece forme varie di linfosarcomatosi. È questo un esempio di virus che, a seconda della via di penetrazione, determina processi invasivi e distruttivi, come i sarcomi o processi iperplastici, come le leucemie. Lo studio della leucosi dei polli ha offerto, inoltre, motivo di affermare da una parte che, nonostante le differenze esistenti sul piano anatomo-clinico, un certo grado di parentela intercorre tra leucemia e sarcoma e dall'altra la possibilità, anche per i virus, di mutazione.

L'importanza della specie, del sesso, dell'età dell'animale d'esperimento e dei fattori coadiuvanti ha trovato la migliore conferma nello studio dell'adenocarcinoma della mammella del topo che ha potuto essere approfondito solo su topi neonati provenienti da linee pure, ottenute mediante incroci tra consanguinei, e con l'intervento di un fattore stimolante ormonale, la follicolina. Mancando tale fattore l'agente infettante, conosciuto, dal nome del suo scopritore, come virus di Bittner o come fattore latte, perchè costantemente trasmesso dalla madre con il latte, non provoca la comparsa dell'adenocarcinoma. Il cancro mammario spontaneo del topo è l'esem-

pio classico della interazione fra suscettibilità ereditaria in linea femminile, stimolazione ormonale e virus.

Il Prof. L'Eltore ha accennato all'ipotesi formulata dal Gross sulla possibilità di trasmissione dei tumori in linea « verticale », con che si viene ad ammettere la possibilità di infezioni tumorali latenti e la ereditarietà di esse; ora possiamo dire che non si tratta più di un'ipotesi, che è stato dimostrato sperimentalmente nella linfomatosi dei polli come l'infezione, dopo essersi trasmessa per più generazioni senza dar luogo a manifestazioni cliniche, possa manifestarsi all'improvviso con l'apparenza di una malattia spontanea. La linfomatosi dei polli è inoltre l'esempio di una affezione tumorale la cui fisionomia clinica è suscettibile di profonde modificazioni sotto la influenza di stimoli ambientali. La malattia, infatti, che in passato, nei piccoli allevamenti si presentava in forma sporadica, come tutti i tumori spontanei, e risultava difficilmente trasmissibile anche per innesto, ha assunto i caratteri epidemiologici di una epizoozia, dovuta ad un banale processo infettivo, nel particolare ambiente dei grandi allevamenti di razza pura creati in America per la pollicoltura su scala industriale.

È esattamente il contrario di quanto si constata nella malattia nota come papilloma di Shope, che è endemica nel coniglio selvatico, senza peraltro dar luogo a trasformazioni spontanee del papilloma in cancro, mentre non è trasmissibile in serie nel coniglio domestico, nel quale per converso la cancerizzazione del papilloma è assai frequente.

L'ereditarietà tumorale, del resto, nell'uomo ha trovato la sua dimostrazione attraverso lo studio di alcuni alberi genealogici, tra i quali, come è noto, è classico nella letteratura quello della famiglia G. non soltanto per la positività, ma anche per la sua specificità. Infatti nella maggioranza dei discendenti di detta famiglia portatori di cancro, l'apparato colpito era il gastro-enterico, così come nel capo-stipite. Nell'uomo è estremamente difficile spiegare il meccanismo della ereditarietà tumorale, chè non sembra del tutto accettabile l'opinione di coloro che vogliono riassumerlo in un problema di genetica; tuttavia la *familiarità* or ora ricordata nella famiglia G. per i tumori dell'apparato digerente, è stata riscontrata anche per il cancro della mammella e per quello del corpo dell'utero, per cui si è costretti ad ammettere che se il cancro non si eredita, come l'albinismo e la polidattilia, si eredita però il terreno che darà origine alla manifestazione tumorale se interverranno stimoli adeguati.

Il prof. L'Eltore, a sostegno della ipotesi virale dei tumori, ha ricordato le ricerche di Stewart ed Eddy che condussero nel 1955 all'isolamento del virus del polioma. Mi sia consentito di aggiungere che queste ricerche non soltanto sono interessanti per aver arricchito la serie dei virus oncogeni di una nuova individualità, ma per il contributo portato alla conoscenza ed alla interpretazione di fatti, a mio parere, di estremo interesse anche per la patologia umana. Essi sono:

a) l'impiego dei prodotti virulenti forniti da colture nei tessuti di virus del polioma come ottimo antigene nella deviazione del complemento; ciò ha reso possibile per la prima volta di diagnosticare lo stato palese o latente di una infezione da virus oncogeno e di superare l'obiezione più solida contro la teoria virale dei tumori e cioè che i tumori non provocherebbero reazioni immunitarie;

b) la trasmissibilità del virus a specie animali diverse dal topo, quali il criceto neonato, il ratto ed il coniglio, dimostrando la possibilità di infrangere, e più volte, la barriera di specie che sembrava prima inviolabile;

c) la possibilità per lo stesso virus di provocare tipi diversi di tumori maligni, abbattendo così la dominante dottrina della monotipia delle lesioni tumorali maligne;

d) il comportamento di un virus oncogeno simile a quello di un virus infettivo; esso infatti può diffondersi attraverso le mucose delle vie respiratorie, al pari dei virus dell'influenza, provocare infezioni silenti, come il virus della poliomielite, ed essere reperito nel cavo orofaringeo e nell'urina.

Circa il dibattito, infine, di cui ci ha parlato il prof. L'Eltore, avvenuto a Mosca nel luglio 1962 fra i sostenitori dell'origine infettiva dei tumori maligni dell'uomo e quelli che sono inclini invece ad attribuirne l'origine a stimolazioni di ordine chimico, fisico o biochimico, da tempo sono suggestionato a pensare che nello studio dell'etiologia dei tumori è necessario procedere con un sano eclettismo.

Quanto abbiamo brevemente ricordato sul comportamento di alcuni tipici virus oncogeni degli animali dimostra che la manifestazione tumorale è la risultante di processi il cui svolgimento è condizionato da molteplici fattori, dei quali due sono particolarmente importanti: la costituzione individuale (fattore intrinseco) e lo stimolo cancerogeno (fattore estrinseco). Se si pensa alla complessità dell'organismo umano, alla molteplicità e perfezione dei suoi mezzi di difesa naturali ed acquisiti, alle infinite cause che durante il corso, sempre più lungo, della vita possono temporaneamente o permanentemente pregiudicare l'equilibrio funzionale dei suoi vari organi ed apparati, è facile comprendere con quali e quante difficoltà il momento dell'intervento di uno stimolo cancerogeno possa essere avvertito e le sue conseguenze valutate.

Allo stato delle nostre conoscenze, a mio parere, nessuna delle dottrine sin qui avanzate per spiegare l'origine del cancro è accettabile senza riserve, ma sarebbe del tutto ingiustificato continuare ad ignorare la teoria infettiva. So bene che l'intervento del virus è stato dimostrato

solo nei tumori benigni dell'uomo, quali il mollusco contagioso, alcuni papillomi e le verruche banali, ma non si può sottovalutare che i virus delle verruche umane, ad esempio, per struttura, composizione e resistenza possono essere compresi nel gruppo dei virus di Melnick (virus del papilloma di Shope, virus del polioma, virus vacuolizzante SV_{40}), i quali danno infezioni allo stato latente o manifestazioni tumorali benigne, che per degenerazione carcinoide o per passaggio in specie animali più sensibili possono provocare, per altro, tumori molto maligni.

I rapporti tra virus oncogeni e patologia umana ricevono ogni giorno nuove conferme. Così Dodan e Dalldorf nel 1960 hanno constatato, a seguito di iniezioni di estratti *acellulari* di cancri umani sia primitivi che metastatici, l'insorgenza nel criceto neonato di lesioni ossee di vario tipo, di cui sarebbe responsabile un virus isolabile solo dal cancro umano, che dopo alcuni passaggi si esalterebbe fino ad uccidere l'animale in pochi giorni, prima ancora che si manifestino le lesioni ossee.

Nè le sorprese fornite dall'impiego del criceto neonato si sono fermate qui, che nell'aprile del 1962 una équipe di ricercatori, diretta da prof. Trentin dell'Università Baylor di Hauston nel Texas, comunicò all'Associazione americana per gli studi sul cancro di aver osservato in criceti neonati, inoculati con uno stipite di adenovirus 12, la comparsa di tumori altamente maligni. La comunicazione suscitò vivaci discussioni, perché, come è noto, trattasi di un virus responsabile nell'uomo di banali faringiti, congiuntiviti e di lievi disturbi digestivi, ma i controlli sperimentali eseguiti dall'Istituto nazionale per le malattie infettive di Bethesda non solo ha confermato quanto Trentin e collaboratori avevano comunicato, ma hanno potuto accertare che anche l'adenovirus 18, abituale commensale dell'uomo, è capace di effetti oncogeni nel criceto neonato.

Queste recentissime acquisizioni scientifiche rendono sempre più accettabile la ipotesi della natura virale dì alcuni tumori dell'uomo (linfogranulomatosi maligna, leucemie, acute, micosi fungoide, acantosi, mola idatiforme) sostenuta da molti studiosi per le analogie che essi presentano con le malattie virali. Al riguardo meritano di essere ricordate le osservazioni di Bernard. Questo Autore ha riscontrato al microscopio elettronico anormalità cromatiniche nelle cellule linfogranulomatose simili a quelle da lui osservate nelle infezioni virali, ad esempio quelle provocate dal virus varicelloso.

Nè si deve dimenticare, infine, che la natura virale dei tumori maligni degli animali fu accettata solo dopo lunghe discussioni; occorsero infatti non pochi controlli, perchè la trasmissibilità dei tumori aviari e di quelli mammari spontanei del topo fosse attribuita ad un fattore virale.

Per il complesso delle ragioni che ho brevemente ricordato mi rivolgo anch'io da tempo la domanda formulata da Lépine e cioè se « l'uomo deve essere considerato un mammifero fra altri mammiferi oppure si debba, a dispetto della ragione e della logica, considerare il cancro umano come una eccezione a leggi verificate esatte fin qui per tutte le specie zoologiche ».

Non vorrei a questo punto essere frainteso. Come ho già detto nello studio etiologico dei tumori occorre procedere con un sano eclettismo e pertanto a me basta qui di affermare che accanto alla stimolazione cancerogena d'ordine chimico, biochimico e fisico debba oggi essere considerata quella virale, con che implicitamente si viene a trasferire il problema del cancro, considerato fino a ieri di stretta competenza della patologia, nel campo della biologia generale e quindi aperto finalmente alla collaborazione tra medici, chimici, fisici, genetisti e statistici. Se questa collaborazione diverrà effettiva le conoscenze sulla genesi dei tumori se ne avvantaggeranno molto, perchè, giova ripeterlo, l'oncologia sperimentale ha dimostrato che essi non prendono origine dall'incontro tra cellule recettive e agente cancerogeno, ma rappresentano invece la risultante dell'intervento e dell'interazione di molteplici fattori endogeni ed esogeni neppure tutti ancora noti.

Di questi ultimi, se mi è consentito, Signor Presidente, aggiungere ancora una parola senza uscire dal limite di tempo assegnatomi, desidererei sottolineare il fattore alimentare, cui in passato si attribuiva scarsa importanza nei processi di cancerogenesi. Ora esso viene considerato, ma, a mio parere, non abbastanza e soprattutto non sempre sotto il giusto profilo.

L'igiene e la patologia oggi approfondiscono il problema dell'eventuale azione cancerogena delle sostanze coloranti e degli additivi che, per conferire gradevolezza agli alimenti e per assicurarne la conservabilità, vengono largamente adoperati dalle industrie conserviere; né si trascura, sotto l'impressione delle osservazioni fatte da alcuni studiosi, ad esempio il Peacock per le sostanze grasse sottoposte ad elevate temperature, quello della comparsa di principi cancerogeni negli alimenti dopo certe manipolazioni. Tutto ciò è bene che si faccia e deve essere fatto, ma, a mio parere, dovrebbero essere meglio esplorate la struttura e la dinamica chimiche cellulari in relazione alle profonde modificazioni che si verificano nel regime alimentare, mano a mano che il tenore generale di vita si eleva.

La materia vivente non è una sostanza a composizione chimica bene definita; mutamenti anche lievi dei sistemi enzimatici o nella sistemazione di aggregati molecolari non possono non alterare le proprietà di cellule e di tessuti con la conseguenza di preparare il terreno in senso favorevole o contrario all'attecchimento di agenti cancerogeni.

Le conoscenze sullo stato chimico della natura vivente oggi sono profondamente cambiate mediante l'impiego degli isotopi nello studio del metabolismo e di quello intermedio in particolare.

Schoenheimer, che si è particolarmente distinto nell'impiego di queste moderne metodiche di ricerca, ha paragonato l'organismo vivente ad un reggimento, in cui le individualità che lo compongono si rinnovano continuamente; la sua entità numerica rimane pressochè costante, ma gli individui che sostituiscono gli assenti sono diversi.

Da anni mi vado domandando se le migliorate condizioni di nutrizione delle popolazioni civili, mentre hanno contribuito all'arretramento della tubercolosi e di tutte le altre malattie, in cui l'alimentazione insufficiente o qualitativamente difettosa ne condiziona l'insorgenza, il decorso e l'esito, non abbiano invece partecipato all'aumento dei tumori e delle malattie degenerative in genere.

L'elevata incidenza della mortalità per tumori nelle regioni settentrionali e centrali del nostro Paese rispetto a quelle meridionali e la maggior severità che detta mortalità presenta nelle Nazioni economicamente più progredite sia europee (Danimarca, Svizzera, Olanda, Inghilterra, Germania, Francia, Svezia) che extraeuropee (Stati Uniti, Canada, Australia) giustificano a mio parere questo interrogativo.

Prof. Giuseppe Grampa

Partecipo a questo Simposio al posto del prof. Giordano, che si scusa di non poter essere qui presente.

Ho chiesto la parola per intervenire sull'interessante relazione del prof. De Castro, che ringrazio per aver sottolineato l'importanza delle diagnosi autoptiche nelle statistiche sulla frequenza dei tumori maligni. Su questo punto è già autorevolmente intervenuto il prof. Mottura; aggiungo, da parte mia, che nell'ambito delle statistiche autoptiche conviene valorizzare quelle corredate anche dall'esame istologico dei diversi organi: il reperto microscopico fornisce non raramente delle sorprese, rispetto alla diagnosi macroscopica, sia per quanto riguarda l'esistenza o meno di un tumore maligno, sia per quanto riguarda la sede primitiva del tumore.

Ritengo opportuno, anticipare brevemente i dati della nostra comunicazione a questo Simposio, perchè il prof. De Castro, ha chiamato in causa il prof. Giordano. Abbiamo confrontato i tumori osservati all'autopsia nell'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Università di Milano in due quinquenni (1926-1930 e 1956-1960) separati da trent'anni, cioè da un periodo abbastanza lungo per permettere di rilevare eventuali modificazioni di frequenza. I nostri risultati, dopo elaborazione statistica, si possono così sintetizzare: i tumori maligni, nel complesso, non sono aumentati in misura statisticamente significativa, in accordo con il prof. De Castro.

Per i tumori dei singoli organi, nel secondo quinquennio abbiamo osservato accanto a tumori aumentati in misura statisticamente significativa (polmone, sistema linfo-reticolare, cistifellea), tumori diminuiti in misura statisticamente significativa (stomaco, intestino, esofago).

Diversi relatori ed interlocutori si sono soffermati sul ruolo oncogeno dei fattori alimentari, problema certo molto complesso. Ricordo, a questo proposito, che la diminuita frequenza dei tumori del tratto gastroenterico potrebbe, secondo alcuni, essere messa in relazione alla presenza nei cibi più pregiati, consumati dalle popolazioni più evolute, nelle quali tale diminuzione è stata osservata, di un fattore inibitore, che impedirebbe la trasformazione in senso neoplastico delle cellule epiteliali del tratto gastro-enterico.

Prof. Giovanni Piacentini

Prof. De Castro, mi rivolgo a Lei per farle una domanda e non per darle un suggerimento. Pensa Lei che la elaborazione matematica dello stadio preclinico dei tumori possa incidere sui risultati delle sue statistiche? Mi spiegherò meglio. Oggi si comincia a calcolare il periodo che intercorre dalla prima trasformazione neoplastica di una cellula al momento in cui questa cellula, moltiplicandosi, dà un tumore clinicamente o radiologicamente diagnosticabile. Si è visto così, con grande interesse, che tumori broncogeni, per esempio, hanno un tempo di latenza preclinica che va dai 6 ai 14 anni, tumori del colon dai 4 ai 9-10 anni. Questo dipende dal fatto abbastanza semplice che, perchè una cellula possa dare una lesione visibile, deve moltiplicarsi. Il tumore, per raggiungere circa un millimetro di diametro, deve contenere, se non vado errato, da uno a due miliardi di cellule, a prescindere dalle componenti vascolare, stromatica, ecc. Questo costituirebbe il tempo di latenza preclinico. Ora se è vero che molti malati che vengono a morte per marasma, ecc. e che lei considera nelle sue statistiche, anatomo-patologicamente hanno dei cancri insospettati e macroscopicamente visibili, come ha detto il prof. Mottura, cancri che se ricercati sarebbero stati visti, a maggior ragione è vero che molti soggetti vengono a morte nel lungo periodo dello stadio preclinico. Ora, l'elaborazione clinica o patologica di questi casi è praticamente impossibile; e non può esservi che una eleborazione matematica, fatta dai matematici, e che esula completamente dalla nostra possibilità di medici. Nel segnalarLe questo problema, Le sarei grato se volesse darmi un risposta.

Prof. Giulio A. Maccacaro

Faccio anche io riferimento alla relazione del prof. De Castro dalla quale ho avuto l'impressione, pur avendola scorsa con molta rapidità, che Egli riconduca all'invecchiamento della popolazione ed al miglioramento delle diagnosi la causa dell'aumento dei tumori.

Vorrei fare osservare che l'invecchiamento della popolazione non può essere inteso soltanto in senso demografico, vale a dire che non rappresenta soltanto l'aggiunta di un certo « span of life » alle sopravvivenze individuali, ma rappresenta, con ogni verosimiglianza, anche un deterioramento genetico della popolazione. L'uomo è notoriamente l'unica specie che agisce contro la propria selezione, che cioè, con mezzi profilattici e terapeutici cerca di salvare e recuperare persone che la selezione avrebbe eliminato. Da qualche anno Müller ha discusso questo aspetto del problema, arrivando anche a delle stime approssimative, ma ragionevoli, della quota di deterioramento genetico che si va via via stabilendo in una popolazione, man mano che ne aumenta l'età media. Tale deterioramento avrebbe come verosimile effetto anche un aumento della suscettibilità agli agenti oncogeni.

Pertanto, chiedersi se un bersaglio è diventato più sensibile o se l'arma è diventata più offensiva può essere una sottigliezza, di indubbio interesse, ma, forse, di non cospicua rilevanza.

Prof. Giuseppe Solarino

L'illustre Presidente ed organizzatore di questo interessante Simposio ha definito stimolante, con linguaggio pertinente, la relazione del prof. De Castro. Nell'associarmi alla sua definizione, non posso non constatare, invero, che il vivo interesse suscitato si è manifestato con una serie quasi unanime di obbiezioni da parte dei numerosi Colleghi intervenuti finora nella discussione. Quindi, mi limiterò a sottolineare della sua relazione soltanto tre punti, dato che altri sono stati precedentemente trattati.

Primo punto. Il prof. De Castro afferma nella sua elaborata relazione che se i risultati degli esperimenti sui topi danno ragione alle premesse, i medici valorizzano tali risultati per l'uomo, altrimenti non li utilizzano. Si tratta di un'affermazione gratuita, egregio Prof. De Castro, in quanto sperimentatori competenti e cauti non estendono, se non eccezionalmente, all'uomo i risultati ottenuti negli animali da laboratorio, soprattutto se la ricerca è stata eseguita su una specie che dal punto di vista zoologico è molto lontana da quella umana, come è il caso dei roditori. I risultati ottenuti con lo studio di tumori sperimentali sono stati per il passato e vengono — semmai — utilizzati non dal punto di vista statistico, ma eziologico e patogenetico.

Secondo punto. Il prof. De Castro ha parlato di *slittamento* delle statistiche per eccesso di diagnosi fatta dai medici curanti, data la tendenza di « riversare entro la voce di tumori maligni altre cause di morte ». Avviene, invece, tutto il contrario, Signori miei. Io che ho esperienza di direzione di una Divisione biologica di un Centro provinciale contro i tumori so che, invece, assai spesso i medici sono pregati dai familiari di tacere diagnosi di questo genere, perchè molto spesso la diagnosi di tumore incide sul fidanzamento delle figlie del morto o su altri eventi familiari. Sarebbe, pertanto, assai pericoloso, oltre che errato, condividere l'opinione del prof. De Castro.

Terzo punto. Il prof. De Castro ha tenuto ad evidenziare che esiste una bassa incidenza — e costante — nel quoziente grezzo di mortalità in tutti i Paesi del mondo per tumori fino all'età di 14 anni. Faccio rilevare al prof. De Castro che, se avesse preso contatto con gli Istituti biologici e Clinici dell'Università di Torino o di altri Centri ospedalieri, probabilmente avrebbe appreso che le classi giovani sono le meno soggette, dal punto di vista patogenetico, ai tumori sia maligni che benigni. In complesso, la maggior parte delle conclusioni del prof. De Castro sono, oltre che affrettate ed incomplete, dato che non prende in considerazione il quoziente di morbosità, in netto contrasto con quanto a noi biologi e medici risulta dalla esperienza quotidiana e con le statistiche di tutti i Paesi del mondo.

Per quanto riguarda le proposte fatte dal prof. Somogyi e dal prof. Chiarotti, desidero richiamare l'attenzione dell'uditorio sulle loro affermazioni e proposte del tutto costruttive. Realmente è giusto quanto afferma il prof. Chiarotti, che cioè è necessario pianificare l'attrezzatura dei vari centri diagnostici, siano essi Ospedali o Istituti del cancro o Centri diagnostici e terapeutici, onde ottenere un alto livello di rendimento, e che è necessario anche uniformare i criteri di accertamento ed i metodi statistici. Vorrei, però, far osservare che è necessario non moltiplicare eccessivamente questi Centri, perchè la proliferazione di essi finisce col ridurre notevolmente i contributi finanziari che dovrebbero andare invece ai Centri più quotati.

Un'ultima osservazione sulla cartella oncologica. D'accordo con il prof. Chiarotti e con il prof. Somogyi: oltre ai dati di mortalità grezza, che sono stati particolarmente presi in considerazione dal prof. De Castro, è necessario tener conto dei dati della morbosità. Si tratta di un fenomeno molto importante e costante, il quale è in rapporto sia con il prolungamento della vita umana sia con l'aumento della popolazione, mentre è invece solo apparente l'incidenza, sostenuta dal prof. De Castro, del perfezionamento dei mezzi di diagnosi sulla constatazione dell'aumento

dei tumori. Per dare un esempio, il cancro del polmone fino a 40-50 anni fa si constatava molto raramente; oggi, invece, il cancro del polmone è assai più frequente di quanto il prof. De Castro possa immaginare e purtroppo esso si verifica anche in età giovanile. Si tratta, quindi, di un *aumento reale*, e non connesso al miglioramento dei mezzi diagnostici, della sua frequenza.

Desidero però dichiarare che almeno in una affermazione sono d'accordo con il prof. De Castro, e cioè che non è il fumo della sigaretta l'unico elemento determinante del cancro del polmone.

Prof. Giorgio A. Chiurco

La relazione del prof. Somogyi mi esime dal dire quello che noi facciamo, perchè da anni collaboriamo con lui dal lato medico-statistico. Ho insistito infatti che il collega Somogyi venisse a vedere come lavoriamo nel Centro Precancerosi in povertà francescana, con grandi sacrifici e con piccoli aiuti del Ministero della Sanità: se avessimo avuto maggiori contributi, avremmo potuto fare molto di più.

Primo punto della relazione: concause. L'Eltore ci ha detto delle cause e concause, dei fattori e cofattori, degli agenti e coagenti nella precancerogenesi, prendendo i quadri dai miei trattati. Ecco la ragione dello studio sulle precancerosi, basate sulla precancerogenesi e sulla cancerogenesi. Lunghissimo può essere il periodo di preparazione nella *precancerogenesi*, che sbocca poi nel quadro *precanceroso* ed indi nella *carcinopotenza*. Ho seguito migliaia di casi in questi dodici anni di vita del Centro, studiando assieme ai miei collaboratori i malati dal lato clinico-statistico-istopatologico, con il loro controllo a lunghe distanze. Abbiamo raccolto i dati, come ha ben detto Petragnani, maestro esperto in questa materia. Bisogna indagare in ogni modo di vita (costumi, abitudini, abusi, ecc.), nell'alimentazione (modo, quantità, qualità, ecc.) e su tutti gli altri fattori e cofattori cocarcinogenetici, quel *quid* utile ad illuminare la patogenesi.

La cancerizzazione che cosa è? È l'esplosione dell'azione lenta e tossica di fattori multipli che, ad un dato momento — non sappiamo perchè — possono convergere nella realizzazione del tumore. All'VIII Congresso mondiale sul cancro a Mosca ho partecipato anch'io, essendo stato invitato a riferire sulle « Precancerosi ». Ho sentito le relazioni sui virus: il virus dà l'impronta tossica nel nucleo e poi scompare, non potendosi riscontrare più nella cellula; impronta tossica che trasforma la possibilità reversibile cellulare in irreversibilità, per mutazione.

Altro punto: l'esame istopatologico è cosa fondamentale nella determinazione del tumore maligno; vedo l'amico Ajello che mi conforta con le sue testimonianze e con la sua collaborazione.

L'ultimo punto riguarda le statistiche. Cari De Castro e Somogyi, Vi dico, in base ad una ampia indagine eseguita nel mio Centro e a quanto risulta dalla letteratura che non esistono statistiche organiche sulle malattie professionali. Per la prima volta, Caccuri, come medico del lavoro, riferisce sui cancri professionali, del quale argomento mi occupo da 12 anni con grande passione.

Dobbiamo purtroppo constatare che non ci sono statistiche sulle precancerosi e che non abbiamo statistiche sui precancri e cancri professionali. Ritengo che sia necessario insistere per avere appropriati dati statistici sulla denuncia cancerosa, come è stato realizzato in Germania (Turingia) dal prof. W. Fischer. Egli, però, come anatomo-patologo, non era ancora soddisfatto, nonostante che la legge del 1947 obblighi la denuncia dei casi di tumore.

Chiudo questo mio breve intervento, affermando che gli studi del « Centro Sociale Studio Precancerosi » di Roma sia per le precancerosi che per l'epidemiologia cancerosa sono molto importanti. Di interesse è la monografia, in corso di pubblicazione, sulla epidemiologia della regione del Lazio (cinque provincie).

Negli ultimi 8-9 anni si è studiato non solo l'epidemiologia cancerosa laziale, ma essa è stata raffrontata con le condizioni economico-sociali-sanitarie, con i consumi del tabacco e dei vari combustibili e con tutte le altre condizioni sociali, che possono rivestire importanza in questo campo collaterale della cancerologia sociale.

Prof. Pierluigi Mariani

Il mio intervento sarà brevissimo e, direi, pertinente alla discussione che stiamo facendo. Mi riferisco in particolare alla relazione del prof. Chiarotti su quella che dovrebbe essere la strutturazione della rilevazione statistica dei tumori in Italia. Io ho sentito con estrema riverenza la parola degli statistici richiamare formulazioni di carattere matematico e ho sentito l'intervento anche di un professore di matematica. Tutto questo è estremamente valido. Noi dobbiamo, però, dare lo strumento esatto agli statistici. Questo è il punto fondamentale, perchè i materiali, che oggi noi forniamo, non possono consentire delle elaborazioni valide, che si avvicinino a quella che è la realtà tumorale ed a quella che è l'opera quantitativa medico-biologica e sociale.

Vengo da un Centro provinciale, che però ha 25 anni di vita e ha sotto controllo costante, tenuto conto naturalmente della mortalità degli individui, circa 5.000 persone all'anno, controllate a distanza. Si tratta quindi, di un notevole materiale. Io sento un rimprovero aleggiare: ma perchè non ci avete portato questi dati a conoscenza diretta?

Cari amici, la verità è questa: manca la strumentazione umana e quella meccanica. Mancano cioè gli uomini e mancano gli strumenti per elaborare esattamente questo materiale. Necessitano uomini che possano studiare esattamente gli ammalati, che possano organizzare indagini sugli ammalati su strade prefissate non solo con il criterio matematico e statistico, ma anche con il criterio filosofico delle grandi categorie. Questo mi sembra un punto estremamente importante.

Ora che cosa chiediamo? Chiediamo il registro dei tumori, ma sappiamo che per averlo dobbiamo promuovere un provvedimento a carattere legislativo. Quindi un problema giuridico che deve essere affrontato in sede giuridica ed in sede legislativa. Poi quando noi avremo questo provvedimento legislativo come potremmo applicarlo? Questo è un altro punto fondamentale, perchè ora dobbiamo concentrare su pochi uomini il nostro lavoro, che di conseguenza va disperso e non può portare certamente a valide dimostrazioni. Nel mio Centro ho fatto recentemente, per esempio, una grande statistica sull'alimentazione, che è in corso di elaborazione. È stata fatta su gruppi di popolazione con dei criteri geografici, tenendo conto dei fattori geologici e dei fattori idrografici, proprio perchè volevamo vedere quali potessero essere gli elementi fondamentali, utili.

Tornando al discorso sulla statistica in generale oggi non possiamo dire nulla di chiaro, perchè non c'è ancora l'accordo sulla nomenclatura, per cui non possiamo avere dei riferimenti esatti nonostante l'autopsia e l'istologia. Io ho la fortuna di avere un grande materiale disponibile, perchè nel mio Istituto vengono effettuate 360-370 autopsie all'anno su un servizio ospedaliero di 1.400 letti. Anche presi a caso, tali dati possono essere significativi.

Desidero, perciò, incoraggiare coloro che hanno la reale responsabilità, affinchè queste nostre riunioni, che possono essere fervide ed incitatrici, non si riducano ad una bella e simpatica riunione, ma lascino una traccia concreta ed utile per chi deve lavorare seriamente.

Prof. Pietro Bucalossi

Desidero anzitutto dirmi fondamentalmente d'accordo su quello che il prof. De Castro ha avuto il merito di sottolineare, e cioè che l'aumento del cancro non è affatto quel problema drammatico che viene di solito prospettato all'opinione pubblica: la mobilitazione che si fa attorno al problema del cancro è, molto probabilmente, esagerata ed esasperata. Desidererei, tuttavia, aggiungere qualche osservazione, anche se le discussioni in merito all'eziopatologia del cancro mi sembrano qui fuori luogo.

Le conclusioni del prof. De Castro porterebbero a definire il cancro come una malattia costituzionale che ognuno porta con sè. Bisogna però tener conto di alcuni dati sicuri, uno dei quali è costituito dal cancro professionale: è difficile contestare che per il cancro della vescica da amine esista un fattore legato a sua volta ad una particolare occupazione. Ma vi sono anche altri esempi. Le statistiche americane, che distinguono tra immigrati e residenti, permettono di tener conto del fattore razziale che potrebbe essere importante. Si è potuto così constatare che, in un breve periodo di tempo, si osserva un livellamento della morbosità per cancro, pur residuando delle differenze che potrebbero tuttavia essere ricollegate al permanere di particolari abitudini di vita in comunità che si mantengono relativamente chiuse. A questo proposito ricordo che diversi anni fa l'assenza di casi di cancro dello stomaco nelle popolazioni del Medio Oriente venne attribuita a fattori razziali, ma successive indagini, condotte su individui di altre razze colà immigrati ed adeguatisi alle abitudini alimentari locali, posero in evidenza una diminuzione di casi di cancro dello stomaco.

Il prof. De Castro ha menzionato la rarità del cancro in età giovanile: mi pare che questa considerazione avvalori quei fattori ambientali che, per poter essere determinanti, devono raggiungere una certa dose.

Infine, l'ultimo esempio che desidero citare è quello dei linfomi, tumori localizzati in una ben definita area geografica avente particolari caratteristiche climatologiche e per i quali si ipotizza quale fattore eziologico un virus e quale trasmettitore un insetto.

Altro problema è quello del registro obbligatorio. Per la sua realizzazione è necessaria una legge: ora, sono dell'opinione che, se si vuole che le leggi siano rispettate, esse devono essere promulgate solo quando i tempi sono maturi. Proporre una legge destinata a non essere rispettata equivarrebbe a complicare inutilmente la nostra vita. Inoltre il prof. Clemens, con il quale ho parlato a Perugia, mi ha detto che ha incontrato grandi difficoltà nella realizzazione del registro; per garantirne l'efficienza ha dovuto ricorrere ad un incentivo: un compenso pecuniario ai medici che segnalano i casi di cancro. Avrei dunque alcune riserve in merito alla obbligatorietà della denuncia. Nel nostro Istituto abbiamo, grazie alla collaborazione della Società Italiana di Urologia, gettate le premesse per la costituzione di un registro dei tumori epiteliali della vescica. Vedrei

più facilmente realizzabili dei registri tumorali per settore, la cui efficacia sarebbe garantita dal fatto che essi sarebbero nelle mani di specialisti più consapevoli e più pronti ad assumersi responsabilità di carattere collettivo.

Vorrei infine suggerire all'Istituto Centrale di Statistica una rilevazione che mi sembra fondamentale: sappiamo, ma in modo molto approssimativo, che esistono in Italia dei Centri antitumorali, ma non ne conosciamo con precisione l'attrezzatura: si parla di Centri ad altissimo livello, che non possiedono, però, attrezzature paragonabili a quelle di analoghi Centri di altri Paesi. Sono d'accordo con il prof. De Castro che quello del cancro non è un problema di quantità. Se operiamo in maniera dispersiva, non riusciremo a portare un contributo efficace alla sua soluzione.

Sarebbe pertanto opportuno riesaminare, sulla base di una rilevazione statistica seria, l'organizzazione della lotta antitumorale nel nostro Paese allo scopo di ridurre la dispersione dei mezzi finanziari ed umani in questo settore.

Prof. Diego De Castro

Data l'ora tarda cercherò di essere il più breve possibile. Vi prego, prima di tutto, e prego in particolare il prof. Solarino, di considerare uno scherzo l'accenno ai topi che diventano uomini e viceversa. Quando si discute di problemi molto seri è necessario dire anche qualcosa di scherzoso.

L'osservazione del prof. Maccacaro è esatta, ma desidero fargli rilevare che non potevo sviluppare all'infinito la mia relazione. È vero che c'è anche un deterioramento della popolazione; infatti, in confronto all'età media dei morti per altre malattie, quella dei morti per cancro è relativamente diminuita.

Non ho dichiarato che non esistono cause cancerogene che determinino l'aumento del cancro; tanto è vero che ho detto che, per il tumore del polmone e quello della mammella, in particolare, non mi pare che l'invecchiamento ed il miglioramento delle diagnosi rappresentino una spiegazione sufficiente. Domando, però, ai patologi ed ai medici, cosa sappiano di quelle che furono le cause cancerogene di 50-100 e più anni fa, se è stato anche detto che esiste nell'alimentazione migliorata un fattore capace di fermare il cancro.

Ma torniamo al punto fondamentale, che è quello del miglioramento delle diagnosi, perchè non posso discutere in merito agli effetti dell'invecchiamento della popolazione, altrimenti ribaltiamo la statistica. Infatti, basta calcolare i quozienti corretti o normalizzati per conoscere tali effetti: o si dimostra che tutta la statistica è sbagliata o si accetta ciò che dicono i numeri. Quindi, se non volete ammettere che l'invecchiamento della popolazione determini un maggior numero di cancri, fate pure; ma io mi baso sui calcoli e sui loro risultati.

Al prof. Cramarossa faccio osservare che non posso discutere la sua pura e semplice affermazione che le diagnosi, negli ultimi anni, non sono migliorate. Ho cercato di portare prove numeriche per spiegare il contrario. Fino a quando non verrà dimostrato il perchè dello svuotamento di alcune voci della statistica delle cause di morte (senilità, marasma, ecc.) da una parte ed il continuo crescere di quelle che si riferiscono ai tumori dall'altra e il perchè, in alcuni Paesi fra i più progrediti nel campo delle diagnosi, il cancro permanga invariato da anni, come ha dichiarato pure il prof. L'Eltore, io non saprò dare risposta diversa da quella del miglioramento delle diagnosi.

Per quanto si riferisce ai bambini, era già a conoscenza anche di noi modesti statistici che il cancro non è un fenomeno particolare della prima giovinezza. Ne ho voluto parlare, dato che, in quella età, i tumori sono più attentamente diagnosticati, accertati e studiati nei paesi evoluti, mentre non sono nemmeno rilevati nelle statistiche dei paesi meno evoluti.

Se poi ricorrete all'aumento delle cause cancerogene per spiegare il perchè nell'Italia meridionale il livello di mortalità si stia elevando tanto da raggiungere quasi quello dell'Italia settentrionale, dovete anche dirmi quali esse siano.

In conclusione, non nego l'esistenza dei fattori cancerogeni, ma sostengo che i due fattori principali sono l'invecchiamento ed il miglioramento delle diagnosi.

In merito alla teoria del Berkson, faccio osservare al prof. Di Macco che si tratta non solo di una selezione nel tempo, ma anche di selezione nello spazio. Infatti, alcuni Paesi in cui si riscontra un'alta mortalità infantile, non hanno dati sulla mortalità per cancro nelle età giovanissime, perchè in questi Paesi, evidentemente, i predisposti muoiono nella prima età per altre più drastiche e rapide malattie.

Al prof. Bucalossi, circa la questione degli immigranti, rispondo che, nelle statistiche relative alle malattie che vagamente chiamiamo costituzionali, gli immigranti sembrano conservare il tasso di mortalità del loro Paese.

Se la mia relazione potrà far pensare qualcuno, sarò molto felice, perchè questo era il mio scopo. Non sono un medico e, come statistico, non ho avuto il tempo sufficiente per andare a fondo meglio, ma vi andrò grazie ai vostri suggerimenti.

SESSIONE 2

IL METODO STATISTICO NELLA IMPOSTAZIONE DEL PIANO DEGLI ESPERIMENTI SUI TUMORI E NELL'ANALISI DEI RISULTATI

PRESIDENTE

Prof. PIETRO VERGA – *Presidente della Società italiana di cancerologia*

Prof. Pietro Verga
Presidente della Società italiana di cancerologia

INTRODUZIONE AI LAVORI DELLA SESSIONE

Il metodo statistico applicato alla Medicina ed alla Biologia medica, direi forse meglio alla Biologia umana, è orientato ad esaminare un certo numero di problemi (fenomeni) sulla base di schemi che non dovrebbero essere inficiati dalle condizioni di variabilità delle comuni caratteristiche degli esseri viventi in condizioni fisiologiche e patologiche.

In una visione semplicistica, lo studio delle prospettive etiologiche, le interpretazioni patogenetiche, le prove terapeutiche, ecc. hanno significato e valore in riferimento ai più vari processi morbosi, specie in riferimento ai problemi oncologici di cui ci occupiamo, se si basano su complesse e complete rilevazioni, depurate da quelle che possono essere le cause di errore e considerate con quella metodologia che è propria dell'analisi matematica.

Il significato e il valore della indagine statistica è quindi subordinato alla depurazione degli elementi che costituiscono, che condizionano, il fenomeno osservazionale, nel suo insorgere, nel suo divenire e nel suo istituirsi in pieno, e ciò in contrapposto a quanto si verifica nel campo della sperimentazione, dove gli elementi che condizionano il fenomeno, che alla stessa consegue, sono chiaramente espressi in senso quantitativo e qualitativo ed agiscono su terreno definito organicamente, in ambiente pure definito.

Le conclusioni ottenute sulla base dei dati di natura osservazionale sono meno rigorose di quelle ottenute per via sperimentale, giacchè, se queste sono bene pianificate, possono eliminare quei fattori collaterali che possono alla loro volta influenzare il fenomeno.

Sono convinto che le metodologie statistiche, sia nel campo osservazionale che in quello sperimentale, abbiano un comune denominatore: l'analisi matematica; ma sono pure convinto che le figurazioni statiche dei fenomeni, ad esempio nel campo della patologia umana, siano più rilevabili di quelle dinamiche, più rilevabili invece queste nel campo sperimentale.

Ed è per questo che lo studio dei dati derivanti dalla statistica sperimentale può essere di maggiore importanza ai fini delle conoscenze dello

studio dei dati derivanti dalla statistica osservazionale, per quanto sia da ritenersi che per la maggiore e migliore conoscenza sia necessaria la loro integrazione.

I problemi della metodologia statistica nella sperimentazione sono stati trattati nel Simposio del 1961 dal Pompilj, il quale ha ben messo in evidenza come effettivamente il campo della statistica si sia allargato ed abbia portato il suo contributo verso il settore delle Scienze sperimentali.

È ovvio quindi — è necessario affermarlo — che la metodologia statistica trovi la sua applicazione pratica nel campo oncologico, dove la ricerca è fondamentalmente sperimentale in riferimento ai più vari complessi di ricerche di laboratorio che alle volte potrebbero apparire lontane dallo scopo prefisso, ma che pure tendono precipuamente alla chiarificazione di ciò che rappresenta la soluzione del problema: la conoscenza delle cause delle forme neoplastiche.

È pure quindi chiaro che la metodologia statistica trovi la sua prima applicazione nella programmazione degli esperimenti nel campo oncologico, programmazione sana ed intelligente che possa portare a risultati interpretabili ed a conclusioni accettabili per la più completa conoscenza, su base sperimentale, del problema.

L'arte della programmazione sperimentale e della valida interpretazione dei risultati trova nella metodologia statistica l'elemento di base non solamente di carattere semplicistico, direi tecnologico, ma per l'elaborazione più precisa del pensiero in riferimento al problema.

La metodologia statistica è fondamentale per la programmazione razionale dell'esperimento in campo biologico generale e nel campo oncologico che specificamente ci interessa. È ovvio che il punto di partenza è la precisazione del problema, la rilevazione dei così detti fattori sperimentali, quelli i cui effetti vogliamo sperimentare, ad esempio l'effetto oncogeno del benzopirene. Ma è pur vero che esistono dei fattori la cui significazione è stata espressa dal Pompilj come fattori sub-sperimentali dei quali bisogna tener conto in sede di piano sperimentale. Ad esempio, nel caso sopracitato del trattamento con benzopirene, potremo considerare la varietà, il ceppo del ratto come fattore sub-sperimentale che interreagisce con il fattore sperimentale e del quale dobbiamo eliminare l'effetto, l'eventuale azione.

È ovvio che i fattori subsperimentali possono essere vari e fra questi ricordo il sesso, il genere di alimentazione, ecc.

E fra i fattori che pure debbono essere presi in considerazione, perchè influenzano alle volte decisamente i risultati delle singole esperienze, sono quei fattori che riguardano la composizione della massa, dell'unità, a cui i risultati delle ricerche verranno poi riferite e che formano i cosidetti fattori di stratificazione.

Nel caso dell'esperienza con benzopirene, un fattore di stratificazione potrebbe essere rappresentato dall'età delle singole unità dei ratti, per quanto questo dell'età potrebbe essere considerato sotto certi aspetti come fattore

subsperimentale. Nella esemplificazione di cui sopra dobbiamo pur sempre considerare tra i fattori che influiscono sull'esperimento il caso, fattore che sfugge al controllo della mente umana, che è forse l'unico che non interreagisce con gli altri, che non possiamo controllare e di cui non possiamo prevedere l'azione.

A conclusione, va segnalata l'opportunità di studi statistici collegati con gli studi delle Facoltà mediche.

Il piano dell'esperimento è espressione fondamentalmente metodologica; il punto cruciale è però la raccolta dei risultati e la loro elaborazione sulla base di analisi probabilistiche per vedere se i risultati dell'esperimento siano più o meno significativi. Ciò vale per l'esperimentazione nei più vari campi e precipuamente nel campo della biologia e nel caso particolare nel campo oncologico.

Da quanto sopra detto, appare manifesto come si esprima la necessità di conoscenze, di metodologie statistiche per la pianificazione sperimentale, per l'elaborazione dei risultati e per la interpretazione dei dati degli esperimenti stessi. Ci si è riferiti al problema oncologico come al problema più tormentoso ed attuale, ma la significazione dell'incontro ha valore generale nel campo della medicina, della biologia in genere. Dal complesso risulta la necessità di rapporti tra lo statistico e lo sperimentatore, perchè questi possa orientare ed interpretare l'esperimento in modo che esso possa dare tutte quelle informazioni che dallo stesso si attendono. La mentalità statistica va formata nel campo dell'insegnamento delle scienze biologiche e deve camminare parallela all'insegnamento di questa. Ma poichè gli studi della medicina sono fondamentalmente biologici, espressi in senso fisiologico e patologico, tale mentalità va creata particolarmente durante gli studi medici per l'integrazione della ricerca e per una chiara interpretazione dei fenomeni che interessano l'uomo sano ed ammalato.

Prof. Gennaro Di Macco
Direttore dell'Istituto di Patologia Generale dell'Università di Roma

STATISTICA E SPERIMENTAZIONE ONCOLOGICA

La sperimentazione oncologica

La risoluzione dei problemi oncologici — posti al patologo, al medico ed alle autorità sanitarie del nostro tempo — è divenuta sempre più pressante, per il carattere evolutivo della malattia cancerosa dal piano individuale a quello sociale, in rapporto al progresso civile. Nessun aspetto della Medicina — eziologica e patogenetica, preventiva e terapeutica, generica e specialistica, diagnostica e clinica — può prescindere dal considerare la malattia cancerosa.

Il settore sperimentale ha assunto particolare rilievo attraverso una multiforme attività svolta con alacre impegno e larghezza di mezzi in laboratori biologici, operanti in campi assai diversi, nell'ambito fisico e chimico, morfologico e funzionale, cellulare ed organismico. La *sperimentazione oncologica*, come settore della Biopatologia, è una forma di attività scientifica di recente acquisizione. Risalgono appena al primo decennio del nostro secolo le nozioni sicure iniziali sulla eziologia delle neoplasie, dopo gli infruttuosi tentativi che, alla fine dell'Ottocento, tendevano in genere a dimostrare la natura infettiva della cancerogenesi, ritenuta effetto di un rigoroso rapporto di causalità.

Nel giro di circa un cinquantennio di indagini, malgrado le lacune ancora notevoli sulla patogenesi dei processi neoplastici, è lecito affermare (in un tentativo di bilancio dei risultati) che — come avviene per l'infiammazione e per altre malattie e sindromi definibili polieziologiche — l'insorgere del carattere neoplastico cellulare, in quanto modificazione genotipica obbligata, nella trasmissibilità alla discendenza può essere determinato da cause di natura diversa: fisiche, chimiche e biologiche. La sperimentazione con prodotti chimici (di varia costituzione), con agenti fisici (radianti e meccanici) e con agenti biologici (microbici, virali, ecc.) ha dimostrato, nella eziologia neoplastica, il carattere di aspecificità eziologica, cioè di non causalità.

La possibilità di disporre di animali di laboratorio portatori di cancri — determinati sperimentalmente con noxae chimiche o fisiche o mediante isto-trapianti — ha considerevolmente ampliato l'orizzonte delle ricerche sperimentali nell'ambito della eziologia, della patogenesi e della terapia.

Con encomiabile operosità, attivata dal carattere sociale della malattia cancerosa, sono stati promossi: la fondazione di Enti specializzati di ricerca e di terapia; la pubblicazione di libri e periodici; la convocazione di simposi e congressi e l'iniziativa di altre molteplici manifestazioni di carattere oncologico che impegnano innumerevoli studiosi e clinici.

La *sperimentazione di laboratorio* ha di gran lunga superato, per la entità delle indagini, la sperimentazione clinica, soprattutto nella ricerca di nuovi mezzi atti a guarire e prevenire il cancro, oltre quelli correnti e routinari, chirurgici e radiologici, ormai meccanizzati.

Le modalità generiche della *sperimentazione oncologica* sono quelle di ogni indagine scientifica moderna, sulla via tracciata da Galileo Galilei, da Lazzaro Spallanzani e da Claude Bérnard. I progressi della tecnica hanno influenzato il corso delle indagini in modo imprevedibile; dal rudimentale strumento ottico di Leeuwenhoek si è giunti al microscopio elettronico; dalle colture microbiche, condotte con la metodica incerta ed estenuante di Pasteur, attraverso Koch, si è pervenuti alle colture industrializzate ed automatizzate delle fabbriche di antibiotici. Alla persona subentra da un lato la macchina, dall'altro il gruppo; le tecniche biochimiche sono sostituite da più rapidi e sicuri metodi biofisici. Dalla morfologia di Linneo l'individualità biologica è oggi ricercata nella strutturazione delle macromolecole proteiche, antigenicamente specifiche, condizionanti i processi enzimatici e quindi il metabolismo. Il lavoro — non più del singolo — diventa lavoro di équipe, per la necessità di competenze specifiche diverse, data la estrema complessità di ogni problema eziopatogenetico.

La mole dei risultati raggiunti, costituente un enorme coacervo, è immensurabile; le acquisizioni dell'ultimo decennio superano per entità, quelle conseguite in tutto il passato, a partire dagli albori della civiltà. Ne deriva che l'analisi prevale sulla sintesi e per tale squilibrio una massa enorme di nozioni — talora ottenute con faticoso dispendio — resta inutilizzata e resterà inutilizzabile ai fini del progresso umano, fino a quando l'organizzazione razionale del lavoro scientifico non farà buon uso delle capacità intellettive individuali e dei mezzi di ricerca.

Nel settore della *metodologia scientifica* è in pieno sviluppo la *metodica statistica*, capace di potenziare mirabilmente, in ogni aspetto del Sapere, gli altri mezzi di studio dei fenomeni naturali. I fatti biologici, impostati per quanto possibile come problemi matematici, statistici, vengono chiaramente illuminati dalla logica delle cifre, sia in rapporto all'individuo singolo sia in rapporto alla specie (collettività di individui), dato che ogni studio biologico è incompleto se l'individuo non viene considerato come elemento del gruppo biologico di appartenenza.

Col progresso scientifico, sono state scoperte le *cause dirette* di molti fenomeni del mondo chimico, fisico e biologico, che sino agli ultimi secoli apparivano di oscura origine, come è avvenuto ad es. per le infezioni e per varie tossicosi. In altri eventi della Fisica, della Biologia, e quindi della Patologia, l'approfondimento delle indagini ha dimostrato la estensione grandissima dei fenomeni non dipendenti da cause dirette e quindi *casuali*; tale evoluzione — in quanto innovazione dell'orientamento interpretativo del cosmo — costituisce un grande progresso, pur avendo in certo modo menomato la fiducia nella logica degli eventi, basata su di un rapporto rigoroso di causa e di effetto, cioè di causalità.

Determinismo e indeterminismo

Nella sperimentazione oncologica — come in tutte le molteplici forme di attività sperimentale della Biologia — i problemi posti allo studioso sono soprattutto di ordine eziologico e patogenetico (sul *perché* e sul *come* della realtà fenomenica), implicando la discriminazione dei concetti di causalità e di casualità nei più moderni aspetti.

Il *principio generale di causalità*, corrispondente ad una visione interpretativa superiore dei fenomeni naturali, è un concetto filosofico che spesso, non correttamente, è identificato col *determinismo causale*. Ciò avviene per l'abitudine di intendere la causalità in senso meccanicistico, secondo la fisica di Galileo e di Newton, soggetta al più rigoroso determinismo, in condizioni nelle quali la perfetta univocità delle cause operanti consente la formulazione di leggi con esatte possibilità di previsione.

Ma alla fine dell'Ottocento, per l'ampliamento delle cognizioni, in alcuni settori della Fisica stessa è stato necessario introdurre concetti statistici: il « quanto di azione » di Planck e l'indeterminismo di Heisenberg sono espressione di nuove correnti del pensiero scientifico nella ricerca di rapporti casuali nei fenomeni del mondo atomico.

L'indeterminismo o casualismo non va tuttavia considerato come un concetto anti-causale, dato che per esso non sono sempre applicabili totalitariamente le leggi del puro caso (probabilità positive e negative nel 50%). Nei fenomeni indeterministici, infatti, si manifestano talora tendenze dominanti, non negative o livellatrici, ma piuttosto ordinative.

La legge deterministica causale rivela un tipo di causalità univoca, con attuazione uniforme che esclude ogni altro elemento concausale; essa è caratterizzata da una relazione fissa, matematicamente esatta, che precisa le costanti del decorso fenomenico, rendendone quindi possibile la previsione.

La legge indeterministica (o statistica) casuale non consente invece di realizzare previsioni univoche, ma solo possibili, con un margine che oscilla da zero alla metà, come valori limite della inattuabilità e della cer-

tezza. Qui la relazione costante delle leggi statistiche è sostituita da una connessione elastica con un coefficiente di indeterminazione, per cui le leggi statistiche sono caratterizzate dalla probabilità.

Nell'organismo vivente si avverano fenomeni normali e patologici regolati tanto dalla causalità, quanto dalla casualità.

La *causalità* è rilevabile nella specificità enzimatica e quindi nel metabolismo anabolico e catabolico, nell'autoregolazione omostasica, funzionale e strutturale, nell'ereditarietà dei caratteri, nell'azione di noxae specifiche (specificità eziologica).

La *casualità* è presente tra l'altro nella distribuzione dei cromosomi, nella determinazione del sesso, nella variabilità delle caratteristiche metaboliche, funzionali e strutturali dell'individuo, in ogni livello di organizzazione (cellulare, tessutale, organico, individuale), nel concetto di normalità e di malattia.

La causalità e la casualità si integrano quindi in un indissolubile intreccio nei fenomeni patologici dell'individuo complesso.

Le noxae di grado notevole — tale da annullare le differenze individuali di reazione legate al fattore variabilità — producono sempre effetti costanti, per cui da esse è possibile risalire alla causa. In questi casi esiste perciò una specificità eziologica.

Se, per la sua limitata intensità, la noxa è tale da non impedire il manifestarsi della diversa reattività individuale, gli effetti variano secondo la curva gaussiana, dalla indifferenza alla più elevata gravità. Qui la causalità è libera, non necessaria, facoltativa, essendo intervenuta la variabilità del fattore terreno che ha influito sull'azione dell'agente patogeno. Perciò il fenomeno non si avvera secondo leggi deterministiche, ma secondo leggi statistiche. Al determinismo causale subentra l'indeterminismo casuale collegato alle diversità individuali.

Ma in Patologia si verifica una terza situazione rappresentata da quadri patologici che possono essere prodotti ciascuno da cause molteplici di vario genere e caratterizzati perciò non dalla eziologia ma dalla patogenesi; quadri pertanto eziologicamente aspecifici, ma dotati di specificità patogenetica (come l'infiammazione, la febbre, la tosse, la diarrea, il vomito, la sindrome colinergica, la sindrome adrenergica, ecc.), quadri nei quali la natura della causa non ha importanza, poichè in essi al principio della causalità deterministica subentra il fattore costituzionale che attua la reazione mediante processi patogeneticamente definiti.

La casualità

L'importanza della statistica nei fenomeni biologici e patologici, e quindi nella sperimentazione oncologica, è connessa al fatto che nei processi vitali di ogni ordine e grado operano — indissolubilmente collegati — fattori sottoposti tanto alle leggi della causalità che della casualità.

Ogni evento naturale nei vari piani di organizzazione, dal nucleo atomico alla galassia, è caratterizzato da una estrema complessità e spesso da contraddizioni che probabilmente sono apparenti, in quanto espressione del nostro abito mentale e dei metodi di indagine usati, piuttosto che della realtà fenomenica. Come nel mondo della Fisica è riconoscibile l'onda continua e il « quantum » discontinuo, il determinismo e l'indeterminismo, ecc., così nel mondo biologico si avverano analogie di comportamento per fenomeni causali e casuali, questi ultimi assoggettati alle leggi statistiche.

Nel mondo biologico è agevole osservare: la uniforme stabilità (omostasica) dei fondamenti e la grande varietà dei particolari, l'eredità conservatrice, veicolata dal gene, e la variabilità progressiva, come effetto ambientale, l'istinto di conservazione dell'individuo, che spinge alla lotta per l'esistenza singola, e l'istinto di conservazione della specie, con le simbiosi e la socialità; da un lato il clone, lo stipite, la razza e dall'altro la specie, consimile e differenziata; infine, la vita e la morte (Beer, 1958).

Nella scienza moderna, pertanto, gli eventi naturali non risultano esclusivamente regolati secondo il principio rigido di causalità, come si pensava sino a pochi anni or sono. Nei fatti considerati in piani differenti, si allenta — sino ad essere annullato — il legame rigoroso tra causa ed effetto; si osservano fenomeni individuali che, come tali, decorrono in maniera discontinua; fenomeni per ciò investigabili solo attraverso leggi probabilistiche. Oggi è saldo il convincimento che l'aspetto quantitativo degli eventi naturali sia governato dal caso e che gli effetti possano essere legati a valori medi che danno una probabilità statistica inscritta nelle ripartizioni di Gauss.

Il concetto di *caso* è forse antico quanto il pensiero umano: « Vidi nelle cose del mondo instabilità e disordine; non tutti i veloci giungere primi alla meta, nè i più valorosi alla vittoria, nè i più saggi all'abbondanza, nè i più sapienti alla ricchezza, nè i più esperti al successo, ma l'occasione e il caso, cioè le circostanze dei tempi e mille accidentali cagioni, hanno luogo in tutte le cose (... tempus casumque in omnibus)» (Ecclesiaste, IX, XI).

Anche il pensiero scientifico — dominato dal dubbio — opera con ipotesi più o meno giustificate e con astrazioni più o meno utili (tipi ideali). La scienza come verità assoluta, come certezza, come perfezione, come armonia, è immagine popolare e scolastica; in realtà essa procede sempre per probabilità, mediante tentativi ed ipotesi, animata dalla speranza ed operante con rischio e sacrificio; con l'approfondire delle conoscenze, inoltre, sorgono sempre nuovi problemi più enigmatici e complessi (Cantoni, 1963).

Il *calcolo delle probabilità* è la scienza che, nata dalla osservazione dei giochi di azzardo, si è elevata fino agli argomenti più importanti della conoscenza umana (Laplace). La probabilità è la statistica sgrossata e rinforzata dal numero, in una nozione di certezza, per il fatto che essa è

capace di misurare esattamente la propria incertezza. Questa è stata una delle più feconde scoperte scientifiche (Bénéze, 1961).

Il caso, secondo Vendryés (1946), risulta essenzialmente da una specie di rottura della causalità, consentendo a molteplici eventualità di attuarsi indifferentemente, con la possibilità di attribuire ad esse, in via preliminare, soltanto le probabilità rispettive. Questo è il vero caso che non è dovuto ad ignoranza o ad incapacità di previsione, ma alla natura stessa delle cose. Nel secolo passato, infatti, i fisico-matematici della scuola deterministica consideravano il caso come una apparenza dovuta alla nostra incapacità di analizzare completamente cause troppo deboli, troppo numerose o troppo complesse e di tenerne l'esatto conto.

È possibile affermare, in riferimento alla casualità, che attraversiamo un periodo di crisi immediatamente consecutivo — nella storia del pensiero scientifico — a quello nel quale dominava la convinzione che il destino di ogni fenomeno fosse guidato rigidamente da leggi deterministiche. Ancora nel 1896 Pietro Castellino — nella prolusione al corso di Patologia medica dell'Università di Padova — affermava recisamente che « il capriccio e il caso non esistono in natura, nè quindi in Patologia ». Oggi le tendenze causalistiche sono purtroppo ancora valide e predominanti nel campo biologico e medico, con la ricerca in ogni fenomeno della causa unica determinante. Innumerevoli rilevazioni nell'ambito delle malattie e della cancerologia, particolarmente di carattere terapeutico, sono eseguite ancora oggi in questo ordine di idee.

La statistica

La nozione di caso appare definita quando viene considerata sotto l'aspetto della probabilità matematica, espressa dalla probabilità di produzione di un evento in rapporto al numero totale di probabilità favorevoli e di probabilità contrarie. Perciò, dai metodi statistici, adottati per il calcolo delle probabilità, è sorto il concetto di razionalità del fortuito, anche se un milione di probabilità non può produrre una certezza (Boiste).

La statistica è intimamente collegata alla dottrina della casualità, perchè l'indagine mette in luce una frequenza di comparsa la quale assume la stessa funzione della probabilità matematica. La statistica quindi è il mezzo prezioso per ampliare l'esperienza personale.

Nella Scienza — secondo Max Born — il vero significato del metodo statistico risiede nel fatto che esso prospetta un codice di regole le quali sono costitutive della scienza stessa; codice che, con molte altre prescrizioni, contiene norme relative agli errori di osservazione, cioè di un ramo della teoria delle probabilità. Per il fatto che in via assoluta nessuna osservazione è corretta, il concetto di caso si inserisce nelle primissime fasi

della attività scientifica. Perciò, a ragione — secondo lo stesso Born — la casualità rappresenta un concetto fondamentale, di maggior rilievo rispetto alla causalità, dato che in ogni circostanza concreta la validità o meno di una relazione di causa-effetto può venir giudicata soltanto applicando alle osservazioni le leggi del caso.

Nella storia della Scienza si nota la tendenza a trascurare questo fatto, mentre la verità è che nessuna dottrina scientifica possiede un valore che vada oltre quello probabilistico, essendo sempre suscettibile di modificazioni alla luce di nuove esperienze. È ovvia l'importanza di tali considerazioni in riferimento a quanto riguarda ogni fenomeno patologico e quindi la malattia cancerosa, considerata non solo nella eziologia e nella patogenesi, ma anche e soprattutto nella valutazione degli effetti terapeutici medicamentosi, radianti e chirurgici.

La Statistica è la disciplina appropriata alla trattazione quantitativa dei fenomeni collettivi che si manifestano cioè soltanto in una massa di osservazioni (Gini, 1962); l'induzione statistica è un caso della induzione generalizzatrice incompleta. L'induzione costituisce veramente il regno della statistica; l'uso di essa è frequentissimo, ma quando si tratta di fenomeni collettivi, essa assume carattere scientifico per mezzo della statistica.

Corrado Gini, recentemente (1962), deplorava che nei libri di statistica sono, se non dimenticati, trascurati gli accorgimenti da osservare nel ragionamento sui fenomeni collettivi. Sono pochi gli statistici che si soffermano con particolare attenzione sulla induzione statistica da essi ritenuta, erroneamente, diversa dalla comune induzione insegnata dalla logica.

Una inchiesta fatta dal Gini (1953) sui procedimenti logici dei medici nella formulazione della diagnosi ha messo in luce come questi non se ne rendano conto. Del resto, sostiene il Gini, nemmeno negli scritti di Augusto Murri, riguardato dai medici come « il non plus ultra » del rigore logico, si trova formulato il procedimento induttivo su cui dai sintomi osservati si ricava la diagnosi. I medici, poi, interrogati dal Gini per indicare i procedimenti seguiti, hanno dato tutti risposte insoddisfacenti.

Le leggi statistiche, per il fatto che concernono collettività di eventi comparabili, sono senza valore per lo studio e la previsione di un elemento particolare del gruppo considerato. Esse non offrono, infatti, alcun chiarimento — nel singolo — sulle condizioni determinanti del modo differente di comportarsi. Per questo Claude Bérnard condannava severamente, nel suo tempo, l'uso dei metodi statistici in Biologia, perchè capaci di dare, dei fenomeni biologici, soltanto conoscenze astratte senza rapporto con la sola realtà vivente autentica, quella dell'individuo.

Malgrado le riserve, l'orizzonte della statistica è assai vasto e fruttuoso di cognizioni indispensabili all'incremento del progresso e della vita civile. In questo ordine di idee Herbert Wells, scrittore di fantascienza, ha affermato che « verrà un giorno in cui pensare in modo statistico sarà altrettanto necessario che leggere e scrivere». Molte accuse, anche gravi, talora

umoristicamente, sono state rivolte alla statistica, ma esse per lo più sono in rapporto all'uso scorretto del metodo che è uno strumento di lavoro non giudicabile al di fuori della sua funzione specifica. Anche se la statistica non può creare, nè aggiungere informazioni ove queste difettino, è possibile tuttavia con i suoi metodi estrarre le informazioni contenute nei protocolli sperimentali, talune preziose per la valutazione che lo sperimentatore stesso non sarebbe in condizioni di enucleare dal complesso dei dati.

Il patologico e la malattia

Ogni evento biologico, in quanto caratterizzato da condizioni di omostasi, può essere considerato come la risultante di un complesso di equilibri da parte di una moltitudine imprecisabile di fattori di segno contrario. Per ogni singolo fattore tale situazione è esprimibile con una curva gaussiana nella quale la media statistica rappresenta la posizione di equilibrio (normalità). Mentre le deviazioni di scarso rilievo (in un senso o nell'altro) rientrano ancora nella normalità, quelle più notevoli per eccesso o per difetto (da un lato e dall'altro della posizione normale) presentano i caratteri di fenomeno patologico. Nel maggior numero dei casi, quindi, *patologico* significa deviazione.

La nozione di *malattia*, in quanto astrazione costituita con elementi tratti dalla realtà dei singoli malati, è un concetto platonico nell'ambito delle teoria delle idee, ma nello stesso tempo è un concetto statistico, essendo basata sulla frequenza di determinate manifestazioni (aspecifiche in massima parte) collegate in una sequenza obbligata.

Sulla traccia dei medici antichi e dei *primi numeristi* dell'inizio dell'Ottocento e attraverso la cibernetica del nostro tempo è possibile costruire un modello di quadro patologico in base alla frequenza dei sintomi e in rapporto alla loro media statistica, dalla quale i quadri che si riscontrano nella realtà risultano più o meno deviati. Per cui se è vero per il clinico che esistono malati e non malattie, non è men vero per il patologo che esistono — come modelli concettuali — le entità nosologiche in base alle quali si definiscono le singole malattie. Lo stesso avviene anche, per un grado minore di specificità, del concetto di *sindrome*.

La cancerogenesi

Nella cancerogenesi, in rapporto alla natura dei fattori causali, l'eziologia è multipla. Per lungo tempo fu ricercato lo stimolo unico, obbediente ad un rigido principio di causalità in cui il rapporto tra causa ed effetto è diretto e necessario, come avviene nelle infezioni e in talune tos-

sicosi. Con la scoperta della cancerizzazione da catrame (1910) e con le successive indagini sull'azione cancerigena delle radiazioni jonizzanti e degli altri composti, si è dimostrata la molteplicità causale della cancerogenesi.

I *fattori eziologici*, causali e concausali, della cancerogenesi possono essere classificati secondo la loro natura in:

— *fattori fisici*: cause meccaniche (traumatiche, agenti anche in soggetti giovani come causa di sarcomi); cause radianti: la luce, nei soggetti fotosensibilizzati, come avviene nel xeroderma pigmentosum; i raggi ultravioletti; i raggi roentgen; la radioattività; i raggi cosmici (fattori mutageni);

— *fattori chimici*: idrocarburi cancerigeni; altre sostanze (arsenico, cobalto, ecc.); metaboliti (indolo, scatolo, ecc.);

— *fattori biologici*: ereditarietà (mutazioni); selezione cellulare in focolai di flogosi cronica e di rigenerazione; virus; ecc.;

— *fattori ambientali*: clima, alimentazione, fattori sociali (professione, ecc.).

Nella genesi delle neoplasie sotto l'azione di stimoli oncogeni (lo stesso stimolo o stimoli differenti susseguentisi, agenti cronicamente per lungo tempo) in talune cellule dotate di notevole attività proliferativa vengono modificate genotipicamente le caratteristiche metaboliche preliminari della mitosi (nelle neoplasie tipiche) e le attività metaboliche citoplasmatiche (nelle neoplasie atipiche), in modo che taluni processi anabolici proteici vengono resi indipendenti dalle influenze bioregolatrici del mezzo.

Si giunge così alla cellula cancerosa che si riproduce senza posa, afinalisticamente, alterando l'armonia strutturale del tessuto e dell'organo e gli equilibri metabolici nel piano dell'organismo.

In campo oncologico ha importanza stabilire se nella genesi della neoplasia — nella quale una o più cellule normali diventano neoplastiche — si tratta di un evento unico ovvero del succedersi di più eventi; se cioè la neoplasia sia dovuta all'insorgere di un clone cellulare già neoplastico (come avviene negli innesti) o se è effetto di una progressiva differenziazione delle cellule normali in cellule neoplastiche o dell'intervento di più mutazioni che danno origine a successivi sub-cloni. Nella cancerogenesi a più stadi è lecito postulare l'intervento di fenomeni di selezione cellulare (Di Macco: Malattia e disposizione, 1959; Baserga, 1960), in base ai dati della statistica oncologica appoggiati al fatto dell'incremento numerico delle neoplasie con l'avanzare dell'età.

Considerando la mole ingente di osservazioni compiute sulla cancerogenesi, si osserva che l'evoluzione della neoplasia, definita autonoma, può essere influenzata tanto da fattori esterni che organismici.

Nella variabilità delle caratteristiche della costituzione individuale possono essere presenti: fattori di resistenza, capaci di contrastare il procedere della proliferazione cellulare neoplastica, tipica e atipica, come anche fattori pato-disponenti, di vario ordine e grado, che condizionano un decorso infausto della malattia cancerosa. Ogni singolo fattore(strutturale,

funzionale e metabolico), interessato nella genesi del cancro, è soggetto alla variabilità e quindi costituisce, in taluni individui, un elemento di pato-disposizione nel decorso del processo neoplastico.

Le ricerche sul cancro — eseguite con stipiti puri di topi, ottenuti da Strong — hanno accertato l'intervento, in modo decisivo, del genotipo nella insorgenza delle neoplasie, portando alla conclusione (di alto valore biologico) che, mediante selezione orientata, è possibile accrescere la resistenza della specie al cancro. Infatti oggi si dispone di razze di topi così resistenti, che la neoplasia non si avvera in essi, qualunque sia l'agente cancerigeno utilizzato. Queste acquisizioni non sono oggi applicabili alla specie umana, ma pur tuttavia consentono una razionale impostazione delle ricerche sul cancro e orientano le indagini, con speranza di successo, alla conoscenza tanto dei meccanismi della resistenza che degli aspetti patodisponenti della malattia cancerosa.

Patodisposizione e statistica

Nella cancerogenesi, mentre i fattori causali diretti, realizzanti, sono abbastanza noti nella loro pluralità, sono invece relativamente scarse le conoscenze del terreno organismico in quanto capace di favorire od ostacolare la genesi e l'accrescimento delle neoplasie. Senza dubbio a questo proposito esistono fattori nei diversi piani di organizzazione dell'individuo — cioè al livello tessutale, organico e organismico — che talora assumono il carattere di fattori determinanti.

Nel quadro delle caratteristiche della costituzione individuale la *disposizione* può essere definita come una tendenza orientata, in eccesso o in difetto, di un determinato carattere strutturale, funzionale o metabolico; e come tale può essere considerata come un aspetto inscindibile della variabilità, in rapporto alla distribuzione binomiale della frequenza del carattere stesso, collegata al grado di deviazione dalla media statistica.

La disposizione diventa *patodisposizione* (correntemente predisposizione) quando la deviazione, in eccesso o in difetto del carattere, è tale da favorire — in un soggetto, rispetto agli individui normali — l'azione di una causa patogena. La patodisposizione perciò è una condizione in cui l'individuo, per fattori costituzionali (genotipici e paratipici), è più sensibile alle cause patogene rispetto agli altri individui; una situazione dinamica, cioè, per la quale — in conseguenza di fattori minorativi in atto, anche latenti — appare aggravata l'azione delle noxae fisiche, chimiche e biologiche (Di Macco, Malattia e disposizione, 1959).

Il concetto di patodisposizione, come concetto di relatività, è un concetto statistico, poichè nella specie — tra soggetti della medesima età e sesso e nel medesimo ambiente — esiste sempre una certa variabilità della resistenza a qualsiasi stimolo patogeno, per cui gli individui possono es-

sere distribuiti secondo una curva binomiale i cui estremi sono riferibili: uno a maggiore sensibilità e l'altro a maggiore resistenza allo stimolo patogeno, rispetto alla massa dei soggetti del gruppo i quali sono dotati di una resistenza media, che condiziona il comportamento passivo e reattivo usuale.

La variabilità del terreno non condiziona sempre gli effetti di una noxa, ma soltanto quando questa non è massiccia, come avviene, ad es., nella azione degli idrocarburi cancerigeni. Nella genesi del sarcoma da benzopirene del ratto, se si inietta un mg. di idrocarburo, il sarcoma non si sviluppa in una percentuale di individui, mentre con la dose di 5 mg. il tumore insorge nella totalità dei casi. La resistenza, disposizione positiva, è sopraffatta dal grado elevato dello stimolo patogeno.

In riferimento alla *Metodologia statistica* sono di particolare rilievo, per la conoscenza dei fattori patodisponenti al cancro, i risultati delle ricerche sperimentali. Nella genesi del cancro da catrame, fin dall'inizio, era stato notato un rilevante divario nel grado di ricettività delle varie razze di topi e conigli. Talune razze, ad es., di conigli olandesi si erano dimostrate addirittura refrattarie (Deelman). Anche per gli innesti neoplastici erano state constatate da tempo differenze notevoli tra i vari stipiti della stessa specie di animali di laboratorio.

In estesissime osservazioni sperimentali, lo Strong, collaboratore di Morgan, ha studiato negli ultimi 30 anni gli aspetti genetici dei problemi del cancro. Tali ricerche furono iniziate per ottenere, mediante selezione, stipiti di animali di laboratorio per quanto possibile geneticamente puri, simili tra loro, standardizzati, riducendo al massimo la varietà genica attraverso successive generazioni, eliminando molte delle caratteristiche ancestrali e producendo discendenti sempre più uniformi, cioè razze pure di topi mediante incroci tra consanguinei. Ogni stipite fu derivato da una sola coppia scelta tra i topi di ogni generazione.

Negli stipiti puri, selezionati e seguiti per oltre 30 anni, il trattamento con metilcolantrene provocò, nei discendenti, la comparsa di caratteristiche del tutto nuove, mai osservate negli antecedenti (coda arricciata, nanismo, gigantismo, discromie dei peli, ecc.), manifestazioni dovute all'azione del cancerogeno che nei topi ha il potere di accrescere la percentuale di mutazioni da 1 : 26 mila a 1 : 500 (un incremento cioè di 50 volte).

Negli studi di Strong è stato inoltre osservato che la vulnerabilità al cancro sperimentale da metilcolantrene non dipende solo dalla sostanza chimica utilizzata, ma anche dall'ordine in cui i topi sono stati partoriti: i topi di primo parto, di una data coppia di genitori, sono risultati i meno suscettibili.

Alle conoscenze sulla *patodisposizione di organo* hanno contribuito le indagini sperimentali eseguite in taluni stipiti di Mus musculus albinus, che presentano una altissima incidenza del cancro mammario spontaneo, in confronto di altri stipiti in cui l'incidenza può essere nulla. Fattori di tale

comportamento sono: una disposizione di organo (mammella); gli ormoni ovarici (follicolina e progesterone) e il fattore latteo di Bittner trasmesso nel periodo dell'allattamento dalla madre alla figlia.

È ovvia la indispensabilità di un corretto impiego della Metodologia statistica nelle ricerche sperimentali di Oncologia, nelle quali il fattore individualità, per gli aspetti genotipici imprevedibili, condiziona più o meno validamente l'azione delle noxae.

Metodica della sperimentazione

Nella sperimentazione biologica, patologica ed oncologica appaiono inderogabili alcune condizioni tra cui:

— la classificazione del materiale da elaborare;
— l'omogeneità dei gruppi di elementi considerati;
— l'accettabilità delle dimensioni sperimentali;
— la validità delle conclusioni.

L'applicazione di moderni metodi statistici per la impostazione e la valutazione dei dati sperimentali esige la conoscenza dei principi generali da cui dipende la esatta conduzione dell'esperimento. Una ricerca mal progettata è infeconda sotto l'aspetto della significatività dei risultati. Prima di pregiudicare l'esito con conclusioni affrettate, nella sperimentazione è anzitutto necessaria la raccolta di numerose osservazioni in condizioni statisticamente valevoli. Per una corretta utilizzazione della metodica statistica, diretta ad ottenere risultati significativi, deve pertanto essere elaborato un numero adeguato di casi.

Poichè in talune circostanze è opportuno prevedere, sia pure con approssimazione, l'entità della massa di soggetti da sottoporre alla sperimentazione, è possibile per via statistica raggiungere lo scopo, purchè siano note alcune delle variabili in gioco.

Ai fini di un orientamento preliminare su taluni elementi in causa, può essere utile l'esecuzione preventiva di un esperimento pilota, soprattutto quando l'impostazione sperimentale non ha precedenti, cioè è del tutto nuova.

Il continuo progresso evolutivo della metodologia statistica consente oggi la pianificazione di esperimenti nei quali è possibile considerare contemporaneamente numerose variabili, di cui è valutabile sia l'importanza singola, sia l'interazione reciproca mediante analisi della varianza, della co-varianza (con la quale è possibile misurare, sottrarre ed annullare l'effetto di una variabile su di un'altra), della regressione e inoltre mediante l'analisi discriminante. Tale possibilità di esame facilita l'impostazione sperimentale, con l'estendere il campo della sperimentazione a materiali non del tutto omogenei, circostanza questa frequentissima in Patologia.

In riferimento alla *classificazione* del materiale da elaborare statisticamente, va considerato che la necessità di stabilire un certo ordine tra i fenomeni naturali è sorta quando — con le metodiche moderne — si è accumulato un corpus ingente di nuovi fatti. Questo è avvenuto già due secoli or sono col *Sistema naturae* di Linneo, per la classificazione delle specie animali e vegetali; classificazione che può riguardare elementi in distribuzione continua (ad es., la luce secondo i colori) o discontinua (ad es., il sistema periodico degli elementi; la specie, formata da soggetti con propria individualità; ecc.).

Nei singoli soggetti di ciascun gruppo biologico sono evidenti differenze delle caratteristiche strutturali e metaboliche che costituiscono i fondamenti della *variabilità individuale*, rilevabile in qualsiasi popolazione omogenea per età e sesso, non solo in riferimento alla specie, ma anche alla razza, allo stipite, al clone, alla famiglia. La maggior parte dei fenomeni inerenti alla variabilità costituzionale genotipica e paratipica è da ricondurre in ultima analisi a differenze del metabolismo, soprattutto a diversità delle strutture macromolecolari proteidiche, considerate sia come materiali plastici, sia come supporti enzimatici indispensabili nei processi metabolici. L'omogeneità del materiale non è assoluta, ma relativa quando si tratti di individui, come avviene in Biologia per le cellule, gli organi e l'organismo. Per tale motivo, nella pianificazione degli esperimenti è necessaria la *costituzione di gruppi* di soggetti omogenei, considerati a parità di numero; occorre cioè sperimentare con organismi dotati di un patrimonio ereditario il più affine possibile, con somiglianze spiccate strutturali e metaboliche. Tale omogeneità non è tanto relativa alla specie, quanto alla razza, allo stipite, alla famiglia. Le condizioni migliori sono offerte dai gemelli monocoriali, in cui esiste l'identità genetica dei fondamenti metabolici (soprattutto enzimatici) che condizionano ogni espressione funzionale e strutturale.

La precisione della sperimentazione fisiopatologica e medicamentosa è notevole se il *dispositivo di controllo* viene eseguito non con animali diversi, di altro gruppo, ma con gli animali stessi, che in una fase agiscono come controllo di altra fase, nella quale opera lo stimolo modificatore (patologico, terapeutico, ecc.). In queste circostanze lo stabilire condizioni analoghe (usando ad es. il placebo) è strettamente richiesto.

Sebbene con la metodologia statistica sia possibile stabilire le modalità più opportune per ottenere nel lavoro sperimentale più precisi risultati, eliminando in partenza cause non trascurabili di errore, è tuttavia innegabile che in talune circostanze biologi esperti possano procedere con successo alla sperimentazione al di fuori di complicati calcoli matematici, la cui impostazione non è agevole per la impossibilità di valutare tutti i fattori che interferiscono nel dinamismo fenomenico di ogni processo biologico, limitazione che per la sua parzialità non può non riflettersi negativamente sulla significatività dei risultati.

Terapia sperimentale oncologica

La terapia medicamentosa attraversa oggi una fase critica del suo procedere evolutivo, poichè dalle poche erbe e sostanze elencate nella tavoletta sumerica di oltre cinquemila anni or sono — prima documentazione terapeutica nella storia della Medicina (Kramer, 1958) — si è pervenuti alla inflazione odierna, con un gran numero di farmaci di dubbia efficacia, tra cui quelli proposti per le neoplasie. La sperimentazione adeguata per valutare senza incertezze la effettiva utilità di ogni nuovo mezzo anti-oncotico, richiede la conoscenza di metodiche precise e la istituzione di appropriati controlli.

Come nella malattia cancerosa umana, la sperimentazione in animali di laboratorio di nuovi mezzi terapeutici, apprestati dalla moderna Farmacologia, costituisce una forma di lavoro nel quale assume particolare funzione la metodologia statistica. In questa attività i risultati positivi derivano indubbiamente dalla collaborazione del patologo e dello statistico, di due competenze diverse, con mentalità variamente orientata, dell'uno in senso umanistico, dell'altro in direzione matematica. Il Patologo conosce le caratteristiche del materiale vivente sperimentale su cui opera e da cui dipende la impostazione più confacente dell'esperimento e quindi la raccolta dei risultati probativi; lo Statistico provvede alla elaborazione ottimale dei dati ottenuti per trarne il maggiore profitto soprattutto nei casi dubbi.

Nel campo sperimentale, come in quello clinico, è necessario che le indagini terapeutiche, nelle neoplasie come in ogni altra malattia, siano condotte con materiale vivente, omogeneo, iniziando lo studio con la classificazione del materiale stesso, in base a criteri statistici, ai fini di una sicura valutazione del risultato.

L'adozione di terapie del cancro, statisticamente valutabili, è complessa e malagevole; anche perchè generalmente i cancerosi sono sottoposti a molteplici trattamenti che modificano il comportamento regolare dell'organismo verso medicamenti talora di riconosciuta efficacia. D'altra parte, soprattutto nella fase acuta iniziale, taluni effetti tossici e terapeutici dei farmaci non sempre possono essere distinti da manifestazioni cliniche proprie del processo neoplastico.

Gli effetti della sperimentazione terapeutica, infatti, non dipendono solo dalle caratteristiche del trattamento in esame, ma anche — talora notevolmente — da fattori inerenti alla reattività individuale, oltre a fattori ambientali. L'effetto di un rimedio può essere del tutto mascherato ed anche invertito, come avviene nei quadri patologici in cui l'orientamento neurovegetativo svolge una parte di rilievo (Wolff, 1943; Engel, 1953).

Statistica e sperimentazione

Considerando con un rapido sguardo la eziologia dei fenomeni normali e patologici del mondo biologico, si dimostra che nell'organismo vivente complesso agiscono:

— meccanismi con carattere deterministico, causale, che comprendono tutti gli stimoli specifici, differenziati; quelli, ad es., che intervengono per il mantenimento degli equilibri omostasici, mediante l'autoregolazione;

— meccanismi con carattere indeterministico, casuale (statistico).

Tanto i meccanismi deterministici che quelli indeterministici sono tuttavia sottoposti al *principio generale di causalità*, dato che i fenomeni casuali, singolarmente considerati, sono effetto di attività organizzate, quindi deterministiche.

Nel campo delle neoplasie, come negli altri settori della Patologia moderna, il concetto di indeterminismo acquista un maggior respiro, rispetto al concetto di determinismo. Con le sue leggi statistiche la casualità si afferma validamente sulla causalità; assumendo la costituzione individuale sempre più ragguardevoli funzioni nel binomio causa-effetto. Negli eventi patologici appare rivalutato perciò il concetto ippocratico del terreno e quindi delle patodisposizioni, oggi accresciute per l'incremento della variabilità individuale, fenomeno singolare ed ambiguo, positivo e negativo, della nostra civiltà.

L'affermazione della casualità implica in ogni studio scientifico eziopatogenetico l'utilizzazione dei metodi statistici come aspetto inderogabile della scienza moderna.

Il fine ultimo della scienza — almeno come ideale formale — è di riconoscere i legami funzionali che, unendo in un insieme i fattori misurabili, consentono di formulare una rappresentazione per quanto possibile precisa dei fenomeni naturali. Col *metodo sperimentale*, taluni di questi fattori vengono individuati e isolati, mentre un certo numero di essi viene fatto variare, tenendo ferme le altre costanti, in modo da realizzare la situazione, generalmente espressa con la frase «a parità di condizioni», indispensabile per l'indagine eziologica.

Invece col *metodo statistico* — applicabile nei casi in cui le variazioni dei fattori non possono essere verificate, come avviene nell'esperimento — l'osservatore deve considerare i dati così come sono, per trarne l'informazione possibile. Il metodo quindi è pertinente alle scienze osservazionali, cioè al campo della tecnica e delle applicazioni di ogni genere (biologiche, industriali, ecc.).

Non potendosi — col metodo statistico — esaurire totalitariamente la realtà degli eventi (essendo basata ogni informazione, fornita dall'osservatore, su di un numero limitato di dati), non è possibile formulare giudizi se non per induzione; vale a dire mediante un procedimento fortuito che logicamente trae conclusioni di portata generale, partendo da infor-

mazioni particolari incomplete. Ogni ricercatore, edotto dall'incertezza delle conclusioni formulate col metodo induttivo, tende, mediante la metodica statistica, a determinare il grado di questa dubbiosità, fondandosi esclusivamente sulla informazione numerica apportata dalle osservazioni.

Giustificatamente la statistica è stata perciò definita come il metodo di misura dell'incertezza delle conclusioni induttive (Laurent, 1950), dato che l'ambito di osservazione di essa non ha confini definiti, essendo compreso nella zona indeterminata tra l'empirismo puro e la conoscenza razionale.

Per tali intrinseche capacità, di notevole portata, il cammino di questa nuova scienza, in poco più di un secolo, è stato oltremodo rapido e fruttuoso. Nel 1847 da Moreau de Jonnés la statistica, in senso ristretto, economico, fu definita come « la dottrina dei fatti naturali, sociali e politici, espressi in termini numerici ». Da quel tempo la statistica ha sempre più ampliato i confini del suo dominio, particolarmente nello sterminato mondo biologico. Il fatto che la vita è una combinazione infinita di fenomeni finiti — per la variabilità illimitata dei caratteri individuali — implica l'assoggettamento di gran parte degli eventi vitali alle leggi della casualità. In Patologia sono di carattere statistico i concetti di patologico, malattia, sindrome, patodisposizione, ecc..

Se adeguatamente utilizzati, i metodi statistici consentono effettivamente di orientarsi in problemi di Biologia - sperimentali ed osservazionali — di malagevole soluzione, pur considerando che non è sempre possibile disporre di materiale adatto, numericamente sufficiente, specie quando i fatti sono rilevati al limite tra il normale e il patologico, dato che esiste un gran numero di cose vere, che non si possono calcolare — diceva Goethe — come ve ne sono molte altre, che non si lasciano ridurre ad una esperienza positiva.

Nel campo sperimentale la statistica non soltanto propone i metodi più adatti per l'analisi dei dati, ma può risultare utile allo sperimentatore, anche in misura insospettabile, nella organizzazione del lavoro, in maniera da accrescere sensibilmente il rendimento.

Aspetto relativamente recente della tecnica statistica moderna è infatti la possibilità di contribuire efficacemente, come prezioso strumento di lavoro, alla programmazione dell'esperimento (Lison, 1961) in ogni settore e quindi in campo oncologico.

Tale possibilità dipende dal fatto che la metodologia statistica è la chiave di volta per riordinare nella nostra mente la materia piuttosto caotica della individualità normale e delle sue manifestazioni patologiche. Inquadrando esperienze sempre più vaste, rendendo più universale la oggettivazione dei fenomeni, saldando tra di essi aspetti solo in apparenza discontinui — attraverso una continua evoluzione — essa diventa sistema di ricerca con funzioni di grandissimo rilievo dottrinali e sociali.

Nel quadro della civiltà moderna la statistica concorre perciò validamente al progresso scientifico, promosso dalla esigenza, istintiva nella

specie umana, di conoscere i fenomeni naturali nel loro divenire. Prometeo, Ulisse, Faust, Peer Gynt e tanti altri innumerevoli senza nome sono espressione di questo desiderio innato di avventura, di quella insoddisfazione che oggi — come ieri e come domani — sospinge l'umanità verso rischi certamente deteriori, ma anche verso le conquiste del vivere civile: il benessere materiale e il perfezionamento spirituale, miraggio sempre validamente operante nel cammino della nostra specie.

Senza dubbio in tutti i settori della conoscenza, e quindi nel campo della Medicina, della Patologia e della Oncologia sperimentale e clinica, l'Homo technicus, nella via tracciata dall'Homo investigans, utilizzerà sempre maggiormente la metodologia statistica come strumento di lavoro impareggiabile, per risolvere i problemi esistenziali e intellettivi, suscitati quotidianamente dalla civiltà nel fatale procedere verso le incognite del futuro.

RIASSUNTO

Nel quadro delle scienze mediche la sperimentazione oncologica, di recente acquisita, utilizza largamente la metodica statistica, per il fatto che i fenomeni naturali (quindi biologici e patologici) sono soggetti non soltanto alle leggi deterministiche causali, ma anche e in gran parte per l'aspetto quantitativo, alle leggi probabilistiche della casualità. La statistica, mediante il procedimento induttivo, è strumento indispensabile della Patologia essendo di natura probabilistica i concetti di patologico e di malattia, in quanto deviazione di equilibri strutturali, funzionali e metabolici. È deplorevole che ancora oggi nelle scienze mediche e nella Oncologia sia prevalente l'orientamento deterministico nelle ricerche di eziopatogenesi e di terapia.

La metodologia della sperimentazione oncologica è quella delle altre discipline biologiche nelle quali è notevole la molteplicità dei fattori concausali, dell'organismo e dell'ambiente, di particolare interesse nella valutazione eziologica e terapeutica degli eventi.

RÉSUMÉ

Dans le cadre des sciences médicales, l'expérimentation oncologique utilise la méthode statistique, car les phénomènes naturels (et par conséquent les phénomènes biologiques et pathologiques) sont soumis non seulement aux lois déterministes causales, mais aussi, pour ce qui concerne l'aspect quantitatif, aux lois probabilistes de la casualité. La statistique, avec son procedé inductif, est un instrument indispensable de la pathologie, les notions de pathologique et de maladie étant de nature probabiliste en tant que déviations d'équilibres structurels, fonctionnels et métaboliques.

Il est vraiment regrettable qu'aujourd'hui encore dans les sciences médicales et dans l'oncologie on suit des critères déterministes pour les recherches d'étiopathogénèse et de thérapie.

La méthode de l'expérimentation oncologique est la même des autres disciplines biologiques, dans lesquelles on trouve une remarquable multiplicité de causes concomitantes de l'organisme et du milieu, particulièrement intéressante pour une évaluation étiologique et thérapeutique des événements.

SUMMARY

In the field of medical science, cancer experiments of recent advent statistical methods are largely used, owing to the fact that natural phenomena (thus biological and pathological) are subject not only to laws concerning causes but also in large part, as to quantitative aspects, to probability laws concerning causes. Statistics, owing to its inductive procedures are an indispen-

sable tool for pathology, as pathological and disease concepts are of a probability nature, as to deviation in structural, functional and metabolism equilibrium. It is deplorable, that in medical science and oncology, deterministic approaches are still prevalent today in etiopathogenesis and therapy research.

The methodology for cancer experiments, is the same as for other biological disciplines, where the multiplicity of cause factors concerning the organism and environment are considerable and of particular importance for etiological ant therapeutic evaluations.

BIBLIOGRAFIA

ACHENWALL G.: *Vorbereitung zur Staatswissenschaft der europeischen Reichen Gottinge*, 1748.

ATTI DEL CONGR. STUDI METODOLOGICI, Torino, 1952, Ramella, Torino, 1954.

BANCROFT H.: *Introduction to biostatistics*, Ed. Cassell, London, 1957.

BARBENSI G.: *Metodologia statistica applicata alle Scienze biologiche*, Valsalda Editrice, Firenze, 1962.

BARBERI B.: *Rilevazioni statistiche*, Boringhieri, Torino, 1957.

BARBERI B.: *Elementi di statistica economica*. Boringhieri, Torino, 1960.

BARBERI B.: *Il metodo statistico nello studio dei fenomeni osservazionali*. Boringhieri, Torino, 1962.

BASERGA G.: Gerontol. Giorn., 1960, v. 8, p. 542.

BENEZE G.: *Le Nombre*, P. U. F., Paris, 1961.

BLOCK M.: *Traité théorique et pratique de statistique*, 1878.

BOREL E.: *Probabilité et vie*. P. U. F., Paris, 1950.

BORN M.: *Filosofia naturale della causalità e del caso*. Ed. Boringhieri, Torino, 1962 (edizione inglese, 1949).

C. I. B. A.: *Simposio sulla Metodologia di valutazione dei farmaci nell'uomo*, Milano, 1962.

DE VERGOTTINI M.: *Medie, variabilità, rapporti*. Ed. Einaudi, Torino, 1957.

DI MACCO G.: *Sui tumori sperimentali da agenti chimici in vivo e in vitro*. Riv. Patol. Sperim., 1927, v. 2, pp. 495-511.

DI MACCO G.: *Sulla trasformazione di cellule normali in cellule di tumori maligni al di fuori dell'organismo*. Riv. Sanit. Sicil., 1932, v. 20, pp. 445-461.

DI MACCO G.: *Significato biologico della melanogenesi*. Boll. Soc. It. Patologia, 1950, v. 1, pp. 1-4.

DI MACCO G.: *I processi neoplastici* in Trattato di Patologia generale. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1951, pp. 943-1228.

DI MACCO G.: *Fattori ereditari della cancerogenesi*. Gazzetta Sanitaria, 1952, v. 23, n. 12, pagine 537-542.

DI MACCO G.: *Considerazioni sulla eziopatogenesi delle neoplasie professionali*. Rass. Oncologia, 1952, v. 23, n. 1, pp. 27-33.

DI MACCO G.: *Cancro e disposizione*. Ediz. Minerva Medica, 1959.

DI MACCO G.: *Materiali plastici e cancerogenesi*. Neoplasie, 1958, v. 11, n. 4-5.

DI MACCO G.: *Neoplasie e alimentazione*. Neoplasie, Torino, 1958, v. 6.

DI MACCO G.: *Patologia del metabolismo*. Ed. Minerva Medica, Torino, 1956

DI MACCO G.: *Patodisposizione e cancerogenesi*. Neoplasie, 1963, v. 14, n. 1, pp. 21-54.

ENGEL E. G.: *Study of an Infant with gastric Fistula*. Psycosomat. Med., 1956, v. 18, p. 374.

GEMUND W.: *Wesen und Entstehung der Krebs-Disposition*. Gmelin. München, 1930.

GEYMONAT et Alii: *Lezioni di Metodologia statistica per ricercatori*. Ist. Stat. Univ. Roma, 1960.

GINI C.: *Le basi statistiche della diagnosi e della prognosi*. Metron. 1953, v. 17, n. 1-2.

GINI C.: *La logica nella statistica*. Boringhieri, Torino, 1962.

GOETHE W.: *Scienza e natura*. Laterza, Bari. 1952.

GRADARA E.: *Rappresentazione grafica dei fenomeni statistici*. Einaudi, Torino, 1959.

KRAMER S. N.: *I Sumèri*. Martello, Milano, 1958.

LAURENT A. G.: *La méthode statistique dans l'industrie*. P. U. F., Paris, 1950.

LINDEN A.: *Statistische Methoden*. Birkhauser, Basel, 1945.

LISON A.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. C. E. A., Milano, 1961.

MARALDI U.: *Giochi di azzardo e leggi del caso*. Bompiani, Milano, 1953.

MICHOTTE A.: *Causalité, permanence et réalité phenoménales. Etudes de psychologie expérimentale.* Ed. Pubbl. Univ. Louvain, 1962.

MOREAU DE JONNES: *Eléments de Statistique.* Paris, 1847.

NOLTINGH B. E.: *Human element in Research management.* Elsevier, London, 1959.

POMPILJ G. e NAPOLITANI D.: *Piano degli esperimenti.* La Ric. Scientifica, 1954, a. 24.

ROSSO C.: *Valutazione statistica dei risultati sperimentali.* Medic. Sperim., 1952, v. 23, pp. 1-7.

SECRIST H.: *Introduction to Statistical Methods,* 1917.

SPENCER H.: *Principle of Sociology,* 1877.

STRONG L.: *Aspetti genetici del problema del cancro.* Scientific American, 1951.

STRONG L.: *Scientific American,* 1951.

TRAMATER C.: *Vocab. Univ. Ital.,* Napoli, 1838.

VANZON C. A.: *Dizionario universale della lingua italiana.* Tip. Barcellona, Napoli, 1844.

VENDRYES P.: *Vie et probabilité.* Michel, Paris, 1946.

WOLFF S.: *Human gastric function.* Oxf. Univ. Press. N. York, 1943.

Prof. Giulio A. Maccacaro – Prof. Guido G. Guidotti
dell'Università di Milano

IL METODO STATISTICO NELLA PROGRAMMAZIONE E NELL'ANALISI DEGLI ESPERIMENTI IN ONCOLOGIA

Introduzione

Non c'è esperimento biologico al quale non si addicano una programmazione e un'analisi in termini statistici. Non c'è metodo statistico che non possa trovare utile applicazione nella programmazione e nell'analisi di un esperimento biologico. Pertanto noi ci tratterremo dal compiere una rassegna di tutti i modelli sperimentali dell'oncologia e di tutti gli ausilii che la statistica può offrirle. Cercheremo invece di richiamare l'attenzione dei presenti su quei problemi della prima alla cui soluzione le risorse della seconda possono risultare determinanti e irrinunciabili.

Divideremo la nostra esposizione in due parti: una avrà come oggetto l'oncogenesi sperimentale, l'altra tratterà della valutazione sperimentale (cioè non clinica) delle chemioterapie antitumorali. Ciascuna di queste parti considererà problemi di programmazione e problemi di analisi degli esperimenti ad essa pertinenti. Quest'ultima distinzione, vorremmo avvertire sin d'ora, è puramente di comodo e non sarà sempre mantenuta poichè, ne conveniamo con G. E. P. Box (1958): « there cannot be such a thing as a good design in any absolute sense; there is only a good design for a given situation ». E ciò è tanto vero da giustificare il noto paradosso che dice: « Non è possibile programmare del tutto un esperimento finchè questo non è stato eseguito ».

Oncogenesi sperimentale

1. Considerazioni generali

Notoriamente la formazione di un tumore può essere indotta da agenti chimici (sostanze cancerogene), fisici (radiazioni) e biologici (virus).

Poichè dall'applicazione di stimoli così diversi risulta una risposta relativamente uniforme, il primo problema che ci si può porre è intorno alla

natura e al tempo di tale convergenza. Biochimica e biofisica, o quella loro sintesi che si chiama biologia molecolare, daranno la loro risposta, quando ne saranno capaci. La biometria, intanto, considera il problema da un punto di vista molto concreto: la relazione quantitativa tra la risposta oncogenetica e i diversi stimoli che l'hanno sollecitata.

Per l'oncogenesi da virus, tale relazione sembra ben rappresentata (sulla base di un modello che tenga conto della velocità di moltiplicazione del virus e della velocità di moltiplicazione delle cellule infette) dall'espressione (Blum, 1963):

$$\log \frac{V}{V_o} = gt \log qM$$

dove il rapporto V/V_o al tempo t rappresenta la crescita del tumore da un volume iniziale non misurabile V_o a un volume osservato V; g è un fattore di proporzionalità tra velocità di moltiplicazione del virus e velocità di moltiplicazione delle cellule; t è il tempo dall'infezione; q è un fattore di proporzionalità tra la dose di virus e il numero delle sue particelle; M è la dose del virus.

Si può dimostrare l'equivalenza di questa espressione con quella formulabile dai dati di Bryan (1946):

$$\frac{1}{t_d} = b \log M$$

dove t_d è il tempo tra l'inoculazione e la comparsa di un tumore apprezzabile (e il suo reciproco è la velocità di crescita del tumore); b è una costante e M è la dose del virus.

Il significato più rilevante di queste relazioni, delle quali si verifica statisticamente il buon accordo con i risultati sperimentali, è che l'entità dello stimolo iniziale (numero di particelle virali che hanno infettato la prima cellula) è mantenuta mediante duplicazione dello stesso in corrispondenza delle divisioni cellulari.

Per l'oncogenesi da radiazioni (UV), che richiede ripetute applicazioni dello stimolo, la relazione dose-risposta risulta essere:

$$\log \frac{V}{V_o} = \frac{sUt^2}{i}$$

dove s è una costante; U è la dose di radiazione; t è il tempo e i è l'intervallo fra le dosi. Questa relazione indica che si tratta di un processo cumulativo poichè la velocità di proliferazione cellulare aumenta ad ogni ripetuta applicazione dello stimolo.

Per l'oncogenesi chimica, la relazione dose-risposta è ancora diversa, risultando dai dati sperimentali essere del tipo:

$$\log \frac{V}{V_o} = wA^x t$$

dove w e x variano con il tipo di sostanza oncogena e la specie animale; t è il tempo e A è la dose.

Queste elementari formulazioni, che derivano da un'analisi statistica dei protocolli sperimentali, dimostrano dunque una notevole diversità delle relazioni dose-risposta tra oncogenesi chimica, fisica e biologica. Ciò basta a convincere Blum (1963) che anche i corrispondenti meccanismi d'azione debbono essere diversi e gli sembra, tra l'altro, sufficiente ad escludere una comune origine virale dei tumori: forse la conclusione è un po' frettolosa, se si considera la possibilità che un meccanismo d'azione realizzi semplicemente le premesse dell'altro (es.: induzione di un provirus da agenti chimici e fisici). Ma a noi è parso opportuno premetterla alle considerazioni che seguiranno, proprio ad indicare e a ricordare la diversità di situazioni oggettive (quindi di metodi di programmazione e di analisi) in cui si imbatte lo studioso di oncogenesi sperimentale. A proposito della quale vorremmo subito precisare che concentreremo la nostra discussione sull'oncogenesi da agenti chimici e biologici, poichè quella che investisse anche l'oncogenesi da agenti fisici non potrebbe non implicare una estensione verso la radiobiologia, eccessiva — per vastità e tematica — rispetto agli ovvii limiti di questa trattazione.

2. Programmazione dell'esperimento

Converrà anzitutto, a noi in sede di discussione e allo sperimentatore in sede di esecuzione, chiarire il ruolo che i diversi fattori possono sostenere nel corso dell'esperimento: alcuni sono propri dell'animale cui l'agente oncogeno è applicato, altri sono propri dell'agente stesso. Gli uni e gli altri, però, possono essere raggruppati in grandi categorie cui corrispondono trattamenti statistici e sperimentali diversi. Così, può convenire distinguere, in primo luogo, quali variabili sono suscettibili di controllo e quali non lo sono. Queste ultime, di solito più rilevanti come attributo dell'animale che del trattamento, convergono a definire la misura dell'errore sperimentale (quando tutte le identificabili sorgenti di variabilità siano state isolate per i rispettivi gradi di libertà e devianze) e pertanto ad esse si addice una attenta randomizzazione nel raggruppamento del materiale.

Le prime, cioè quelle controllabili, possono essere ulteriormente classificate: alcune sono interessanti ai fini dell'esperimento, come tali o per le loro eventuali interazioni con i fattori principali (diversi trattamenti oncogeni, diverse dosi di uno stesso trattamento, ecc.) e per esse converrà disporre un'adeguata fattorializzazione (completa, frazionale o parzialmente confusa); altre non sono interessanti nel senso ora detto e sarà opportuno, pertanto, restringerle a livelli scelti appropriatamente.

Questa, che a noi sembra una semplice e nello stesso tempo praticamente utilizzabile classificazione dei fattori sperimentali, non ha certo la

pretesa di essere unica ed esauriente: per una interessante disamina dell'argomento rimandiamo a G. Pompilj e D. Napolitani (1952).

A) *Variabili inerenti all'animale*

Per quanto riguarda le variabili attinenti all'animale in esperimento, non riteniamo nostro compito discuterle singolarmente; ci basterà ricordare tra le più importanti e certamente controllabili, ma non sempre interessanti: specie, sesso, peso, integrità anatomica, dieta, ambiente, ecc.; tra quelle più difficilmente controllabili: grado di isogenicità, stato fisiologico, anamnesi, ecc. Naturalmente sarà compito dello sperimentatore riconoscere di volta in volta, tra le variabili afferenti al suo programma, quelle cui attribuire l'uno o l'altro dei ruoli sopracitati.

Noi, piuttosto, vorremmo sviluppare qualche altra considerazione in merito a criteri generali di programmazione. Anzitutto va sottolineato il diverso significato e valore dell'omogeneità degli animali a seconda dei fini dell'esperimento oncogenetico: sembra chiaro infatti che, se tali fini sono quelli di uno *screening* di agenti di supposta ma non ancora accertata attività oncogena, una certa inomogeneità (specifica, genetica, ecc.) degli animali favorirà il riconoscimento di detta attività, mentre se l'esperimento ha finalità comparative o di saggio biologico, converrà curare che gli animali distribuiti nei vari gruppi siano quanto è più possibile omogenei perchè ciò servirà a contenere e a ridurre l'errore sperimentale. Vorremmo ancora dire che, anche in esperimenti per i quali l'omogeneità sia una esigenza di programma che non può avere pratico adempimento, il ricorso ad opportuni disegni può superare le difficoltà inerenti. Se, ad esempio, in un confronto fra sostanze oncogene diverse fosse auspicabile ma impossibile usare topini di una stessa nidiata, un disegno a blocchi randomizzati, nel quale le diverse nidiate utilizzabili entrassero come blocchi, consentirebbe di confrontare la varianza fra sostanze con una stima dell'errore sperimentale alleggerita della varianza tra nidiate. Se, d'altra parte, al fattore nidiate se ne aggiungessero uno o più altri (sesso, dieta, ecc.), un disegno fattoriale, eventualmente ridimensionato mediante confondimento o frazionamento, consentirebbe pur sempre di soddisfare le due esigenze fondamentali: 1) paragonare tra loro le sostanze oncogene, senza interferenza di altri fattori; 2) disporre di una stima dell'errore sperimentale cui si associ un adeguato numero di gradi di libertà.

Per quanto riguarda, invece, quelle variabili quantitative (ad esempio il peso) che possono concorrere a modificare e quindi, eventualmente, a simulare o mascherare le differenze fra trattamenti, si può vantaggiosamente applicare ad esse una analisi della covarianza. Così, ove non sia possibile o facile costruire gruppi di animali omogenei per il peso corporeo o di qualche organo rilevante e ove, d'altra parte, l'effetto oncogeno misurato, ad esempio come peso o volume della massa del tumore, non possa ritenersi

indipendente dal peso dell'animale o dell'organo di confronto, si potrà stabilire, in termini di analisi della regressione, il nesso tra le due variabili e correggere, finalmente, l'una per l'altra, eliminando così ogni disturbo che questo arrecherebbe ai confronti per i quali l'esperimento è stato istituito.

B) *Variabili inerenti al trattamento*

Qualunque sia la natura dell'agente oncogeno (chimico o virale) si pone chiaramente il problema della scelta della più appropriata via di somministrazione, scelta che può compiersi in un ambito molto largo di alternative (cutanea, sottocutanea, endovenosa, intraperitoneale, intracerebrale, orale, ecc.). Non sembra necessario diffondersi particolarmente su questo aspetto del problema, parendo invece più interessante soffermarsi sugli aspetti quantitativi del trattamento oncogeno, per i quali è conveniente una discussione diversa a seconda che si tratti di oncogeni chimici o virali.

Per questi ultimi il problema statistico che si pone più frequentemente è quello della loro titolazione. Tecnicamente essa avviene, in alcuni casi, mediante inoculazione con volumi noti della sospensione da titolare di monostrati cellulari o di altro adatto substrato (es. membrana corion-allantoidea di embrioni di pollo) e successivo conteggio delle lesioni rilevabili per le quali si assume, in stretta analogia con le placche da virus batterici su piastre inoculate con cellule ospiti, la corrispondenza numerica con il numero delle particelle infettanti. In realtà tale analogia non può essere che approssimativa, perchè se l'efficienza di piastramento di virus batterici può essere assunta, nelle condizioni ottimali, come assai prossima all'unità, nel caso qui considerato si discosta sensibilmente da tale valore limite per le ovviamente più complesse interazioni tra la capacità infettante delle particelle virali e la recettività, delle cellule ospiti. Ne consegue, pertanto, che la titolazione della sospensione di particelle virali, fisicamente intese, dovrà correggere i conteggi per un fattore valutato, con riferimento a conteggi assoluti, sull'efficienza di infezione nelle date e standardizzate condizioni. Naturalmente la distribuzione dei conteggi e l'attendibilità delle loro statistiche saranno valutate con riferimento alla distribuzione di Poisson.

Le stesse considerazioni si addicono all'uso di metodi che utilizzano risposte di tipo tutto o nulla. Questi metodi possono applicarsi a titolazioni su materiale biologico del tipo detto sopra o addirittura su adatti animali dei quali viene conteggiata la frequenza di risposte positive (infezione, morte, ecc.) in funzione della quantità di materiale inoculato (vedi metodo del numero probabile in D. J. Finney, 1952 *a*). È evidente, con Bryan (1959), che se $P = e^{-x}$ è la probabilità di risposta nulla (non-infezione, sopravvivenza, ecc.) nel caso di efficienza unitaria delle parti-

celle infettanti e se $P = 1 - e^{-x}$ è la probabilità della risposta contraria, dovranno tali formule, quando l'efficienza di infettività è differente da 1, essere almeno corrette nelle seguenti: $P = e^{-kx}$ e $P = 1 - e^{-kx}$ dove k è un fattore in cui convergono la capacità infettante delle particelle da titolare e la recettività delle cellule o degli organismi ospiti. Naturalmente è impossibile valutare una delle due componenti, se non sia o non si assuma per nota l'altra. Ad esse se ne aggiunge una terza, l'intervallo di tempo entro il quale l'infezione è osservata, però ben individuabile quando si ripeta la titolazione a tempi diversi. Così facendo, si vede che nei casi in cui il dispositivo sperimentale è più semplice e controllabile (es. adenovirus e colture di cellule HeLa) la curva « percentuale cumulativa di infezione - logaritmo della diluizione » è di tipo poissoniano, conservandone i caratteri ma dislocando la posizione a tempi diversi (Pereira e Kelly, 1957). Il che suggerisce che la probabilità di infezione sia funzione del tempo. Per contro, deviazioni da una distribuzione poissoniana sono state osservate, allorchè la titolazione si valeva di materiali sperimentali relativamente più complessi (infettività o mortalità di animali suscettibili). Una interpretazione convincente di queste deviazioni non è ancora stata data: un'ampia discussione su questo tema si trova in Armitage e Spicer (1956).

In sede di programmazione le variabili inerenti ai cancerogeni chimici sono soprattutto quelle attinenti al loro dosaggio. Naturalmente non esistono problemi per la determinazione della quantità di principio attivo somministrato, essendo questo, solitamente, rappresentato da sostanze chimicamente pure, ma la scelta delle dosi va subordinata a considerazioni di varia natura. Anzitutto va tenuto presente lo scopo dell'esperimento oncogenetico: se si tratta di determinare la relazione dose - risposta, ad esempio per finalità di dosaggio biologico, si dovrà scegliere quell'ambito di dosi entro il quale tale relazione è direttamente lineare o diventa tale per uso di opportuni metametri; se si tratta, più semplicemente, di produrre la comparsa di tumori, si sceglierà quella dose che può ritenersi ottimale considerandone assieme attività oncogena e tossicità.

In molti casi si deve preferire la somministrazione ripetuta a quella unica: il che pone problemi relativi al numero delle ripetizioni e all'intervallo di tempo che le separa, problemi che trovano in letteratura più spesso una discussione biologica (Berenblum, 1954; Shubik e Sicé, 1956) che biometrica.

C) *Dimensioni dell'esperimento*

In un esperimento rivolto ad accertare la capacità oncogenetica di una sostanza sono ben evidenti il rischio di errore di 1° tipo (scambiare per oncogeno un agente che non è tale) e il rischio di errore di 2° tipo

(scambiare per inattivo un agente oncogeno). La scelta dei livelli di rischio ci consente di descrivere la curva operativa del *test* che vogliamo istituire e, pertanto, di scegliere le dimensioni dell'esperimento.

Naturalmente non sarà senza effetto su tale scelta l'esistenza di una apprezzabile frequenza di tumori spontanei nella popolazione in esame: nel caso teorico che tale frequenza sia nulla, il reperto di un solo tumore annullerebbe il rischio dell'errore di 2° tipo. In tal caso, sempre sviluppando una situazione del tutto teorica, l'esperimento potrebbe procedere sequenzialmente fino all'induzione del primo tumore. Nel concreto il problema consiste nel valutare un limite fiduciale per il massimo effetto oncogenetico per esperimenti negativi di diverse dimensioni: queste pertanto saranno scelte in base al limite massimo che sarà ritenuto interessante.

La definizione dei limiti fiduciali è rapidamente eseguibile con ricorso alla distribuzione binomiale o di Poisson e alla loro tabulazione riportata in molti libri. Così, se ci proponiamo di escludere, con fiducia del 99 %, che un esperimento negativo sia ancora compatibile con una percentuale di effetto oncogenetico superiore al 30 %, dovremo dare all'esperimento le dimensioni di almeno 15 topini, ma se sceglieremo un valore del 10 % occorreranno circa 50 topini e per un valore dell'1 % saranno necessari almeno 500 topini. Si intende che questi valori di n sono arrotondati.

Quando, invece, l'incidenza spontanea di un particolare tumore è nota come diversa da 0 e misurabile, le dimensioni dell'esperimento saranno commisurate, oltre che al prescelto livello di protezione $(1 - \alpha)$, alla prestabilita potenza del test $(1 - \beta)$, riferita al valore ritenuto interessante per l'incremento di incidenza del tumore nel gruppo di animali trattati con l'agente oncogeno. Questo problema è facilmente risolto, come il precedente, in termini di distribuzione binomiale o del suo limite poissoniano ed ha soluzioni grafiche e tabulari che possono trovarsi, ad esempio, in Hald (1952).

Torneremo più diffusamente su questo argomento nella sezione 3 A riguardante l'analisi di risposte quantali. Una soluzione del tipo sopradescritto prevede gruppi bilanciati per gli animali di controllo e gli animali trattati, ma nella sua ricerca può tenersi presente il suggerimento di alcuni autori (Shubik e Sicé, 1956) di attribuire un maggior peso ai controlli per migliorare la stima fiduciale della frequenza di tumori spontanei.

Naturalmente, al termine « controlli » va attribuito un significato appropriato all'esperimento in atto: essi potranno essere animali senza trattamento, quando la sostanza oncogena sia somministrabile come tale e non disciolta in o associata ad altre, ma dovranno ricevere tutto ciò che accompagna la sostanza studiata come cancerogeno, quando solventi, emulsionanti, additivi, ecc. possano a loro volta essere causa di tumore.

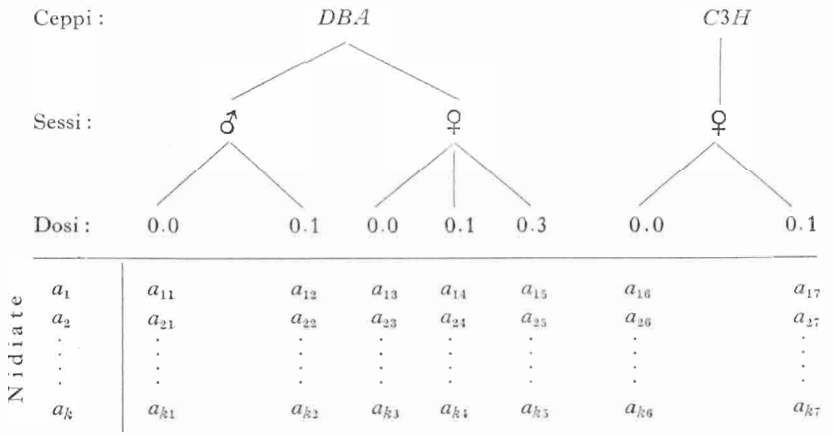
Eventualmente, ove le dimensioni sperimentali lo consentano, una appropriata fattorializzazione permetterà di risolvere gli effetti del prin-

cipio oncogeno, quelli delle sostanze associate ed eventuali interazioni tra gli uni e gli altri.

D) *Disegni sperimentali*

Per quanto abbiamo visto nei precedenti paragrafi, l'esperimento oncogenetico può tener conto di alcune sorgenti controllabili di variabilità relative all'animale (genotipo, stato fisiologico, età, peso, ecc.) e di altre relative al trattamento (dose, durata, modalità di applicazione, ecc.). La combinazione di queste sorgenti, scelte di volta in volta, origina rapporti fra le stesse di tipo gerarchico, fattoriale o misto, che qualificano altrettanti tipi di disegno uni- o multi-fattoriale per analisi uni- o multi-variate. Non si intende qui fornire un elenco che di poco differirebbe dall'indice di uno dei molti libri sull'argomento, ma piuttosto sottolineare lo scarso impiego che gli oncologi hanno fatto sinora delle tecniche di programmazione statistica.

Prendiamo in considerazione quale esempio tra i tanti reperibili in letteratura, un recente lavoro di Tannenbaum e Maltoni (1962) sull'effetto oncogeno dell'uretano in topi. Il protocollo sperimentale di tali Autori, liberato dai dettagli irrilevanti, può essere schematizzato come segue:



Tale disegno è complessivamente fattoriale, ma con evidenti componenti gerarchiche. Infatti il confronto della dose 0.3 con le altre è gerarchicamente subordinato al gruppo *DBA* ♀ e il confronto tra sessi è ancora tale all'interno del ceppo *DBA*, così come il confronto tra ceppi è gerarchicamente subordinato al sesso ♀. Inoltre il disegno ha anche le caratteristiche di un programma a blocchi randomizzati, questi ultimi essendo rappresentati dalle nidiate. La presenza di replicazioni nei blocchi consente inoltre di considerarli come un sub-fattore sperimentale e di separare pertanto un errore di campionamento dall'errore sperimentale cui va attribuito il significato di interazione con gli altri fattori.

Una adeguata comprensione della struttura del disegno sperimentale avrebbe permesso agli Autori di apprezzare non solo gli effetti fondamentali (trattamento, ceppo, sesso) ma anche alcune loro interazioni (trattamento × ceppi; trattamento × sessi; trattamento × nidiate). Di ciò è dato un possibile esempio nella seguente tabella.

TABELLA I

Sorgenti di variabilità (*)	*Gradi di libertà*
Entro ceppo DBA	
Effetto dell'oncogeno (0.0 vs. 0.1)	1
Effetto del sesso	1
Interazione: oncogeno × sesso	1
Entro sesso ♀	
Effetto dell'oncogeno (0.0 vs. 0.1)	1
Effetto del ceppo	1
Interazione: oncogeno × ceppo	1
Entro ceppo DBA ♀	
Effetto della dose di oncogeno	2
Nidiate	$k - 1$

Se prendessimo in dettagliato esame altri tra i numerosissimi lavori del genere esistenti in letteratura, troveremmo molto spesso che l'esperienza e il buon senso guidano il ricercatore ad una programmazione sperimentale intelligentemente elaborata, ma che la scarsa conoscenza degli strumenti statistici gli impedisce di estrarre tutta la informazione contenuta. Tanto più lamentevole sembra questa lacuna quanto più si rifletta che buon senso ed esperienza possono suggerire i disegni sperimentali più elementari ma non quelli più elaborati (frazionali, confondimento, ecc.) e più idonei a dominare situazioni sperimentali complesse.

3. ANALISI DELL'ESPERIMENTO

Per un esperimento di definite dimensioni e di prefissato disegno la discussione dei criteri di analisi verte sopratutto sul tipo di risposta. Nell'esperimento oncogenetico la risposta che si vuol valutare, cioè la comparsa di tumori indotti, sembra l'unica interessante: d'altra parte una sua valutazione globale è di tutt'altro che immediata e semplice attuazione, così che lo sperimentatore si rivolge spesso a suoi aspetti particolari o/e a risposte correlate. Va da sé che dal punto di vista analitico e interpretativo non si può non tener conto dei diversi tipi di risposta sui

(*) È palese che questa scomposizione, fondata su gruppi non ortogonali di confronti ortogonali, prescinde dalla condizione di additività. Per ognuno dei confronti considerati e per i molti altri possibili si può valutare l'interazione con il fattore « nidiate ».

quali si opera e che, pertanto, occorre classificare tali risposte sia pure in modo sommario.

Come d'uso conviene considerare separatamente le risposte di tipo qualitativo da quelle di tipo quantitativo. Esempio tipico delle prime è la frequenza relativa di insorgenza del tumore; esempio tipico delle seconde è il tempo medio di comparsa dei tumori.

A) *Risposte di tipo qualitativo*

La frequenza di insorgenza del tumore, rappresentata come una funzione del logaritmo della dose, origina una curva ad *S*, simmetrica, ben corrispondente alla normale cumulativa. Ciò è facilmente verificato mediante rettificazione in via grafica su carta di probabilità e in via analitica con trasformazione delle percentuali cumulative di incidenza in *probits*.

Si può, pertanto, ritenere che i modelli interpretativi per tali curve, quando esse rappresentano effetti farmacologici quantali, siano validi anche quando sono impiegati a descrivere la risposta ad un trattamento oncogenetico. In altri termini, la reattività ai trattamenti oncogeni è distribuita in modo abbastanza gaussiano nelle popolazioni animali adoperate e, conseguentemente, il coefficente angolare della retta dose-risposta è misura della dispersione di tale reattività intorno al suo valore centrale, facilmente stimabile come mediana.

Quando, dunque, l'esperimento oncogenetico sia stato condotto a dosi diverse su lotti di animali comparabili, è possibile applicare all'interpretazione dei suoi risultati tutto l'algoritmo della probit-analisi (Finney, 1952 *b*).

Ne consegue la possibilità di definire l'effetto di un agente oncogeno in termini di ED_{50}, di associare limiti fiduciali a queste stime, di paragonare tra loro effetti oncogeni diversi, di studiarne le loro eventuali interazioni. Una applicazione di questo tipo di analisi si trova, ad esempio, in Bryan e Shimkin (1941, 1943).

Quando non si studi la relazione tra la dose (o il suo metametro logaritmico) e la risposta quantale (% di incidenza del tumore), ma ci si limiti a valutare la frequenza con cui il tumore si è prodotto per date dosi di trattamento oncogeno, si pone, in sede di analisi, il problema di una stima fiduciale. Come già detto a proposito della scelta delle dimensioni dell'esperimento, tale stima va compiuta con riferimento alla distribuzione binomiale.

Siano n il numero degli animali cui è stato applicato il trattamento oncogeno, r il numero di quelli in cui il tumore si è sviluppato, $p = r/n$, e P il livello di confidenza al quale si vuole stimare il limite fiduciale superiore; quest'ultimo sarà ottenuto risolvendo per p l'equazione:

$$\sum_{i=0}^{r} n \; C_i p^i (1-p)^{n-i} = (1-P)$$

Del tutto analogamente si ottiene il limite fiduciale inferiore per lo stesso livello di P. Così, per $n = 100$, $r = 15$, $P = 0.99$, si ottengono i seguenti limiti fiduciali: superiore = 25-26 %; inferiore = 4-5 %.

Come caso particolare della formula ora data possiamo considerare il caso in cui non si sia prodotto alcun tumore e si voglia associare a questa percentuale di 0 % un limite fiduciale superiore. Per $r = 0$, la formula data sopra si riduce a:

$$(1 - p)^n = 1 - P$$

Così se, ad esempio, $n = 50$ e $P = 0.99$ si dovrà trovare p da $(1 - p)^{50} = 0.01$, cioè da $50 \log (1 - p) = \log 0.01$ che, risolta, dà $p = 8.8$ %. Questo valore va inteso nel senso che ad un risultato totalmente negativo su 50 animali trattati con un agente oncogeno può associarsi, con fiducia del 99 %, un limite superiore di incidenza pari a 8.8 %.

Naturalmente, i calcoli che precedono sono condotti assumendo pari a zero o trascurabile la incidenza di tumori non prodotti dall'agente oncogeno (tumori spontanei, tumori da solventi o sostanze associate, ecc.). Quando insieme a p^* (frequenza complessiva di tumori) sia nota p_c (frequenza di tumori nei « controlli »), sarà possibile mediante la formula di Abbott (1925):

$$p' = \frac{p^* - p_c}{1 - p_c}$$

trovare p' = frequenza di tumori attribuibili all'agente oncogeno e, quindi, associare alla stessa nuovi limiti fiduciali.

Sempre in ordine alla risposta quantale intesa come percentuale di effetto positivo, vale la pena di ricordare l'eventualità che essa sia stata registrata in esperimenti di struttura più complessa (es. fattoriali) che meglio si analizzerebbero in termini di analisi della varianza. Poichè è noto che l'errore di una percentuale è funzione del valore della stessa (minimo in prossimità di 0 % e di 100 % e massimo al 50 %), è evidente che la condizione di omoscedasticità non può essere rispettata. Pertanto sarà necessario ricorrere alla trasformazione delle percentuali in $sen^{-1}\sqrt{p}$, tabulata da Fisher e Yates (1957).

Infine conviene sottolineare che i modelli di analisi ora prospettati suppongono che nei gruppi di animali in esperimento non vi sia mortalità non dipendente da tumore. In molti casi questa assunzione è valida. D'altra parte, cosí come ci sono animali che muoiono senza tumore, ce ne sono altri che nel momento in cui si pone termine all'esperimento sono ancora sopravviventi senza manifestazioni tumorali.

La « morte senza tumore » può essere considerata o come un accidentale « rischio competitivo » (Lea, 1945; Sampford, 1954) che toglie dal novero totale un certo numero di animali in cui il tumore avrebbe potuto sviluppare o come un'altra manifestazione dell'effetto dell'agente oncogeno

(Kodlin, 1959). La sopravvivenza può essere interpretata come effetto della interruzione dell'esperimento o come risultato della naturale resistenza di alcuni animali all'effetto oncogeno (Sampford, 1954).

Di fronte a queste variabili e alle loro possibili interpretazioni i diversi Autori adottano atteggiamenti diversi: alcuni, un po' semplicisticamente, non tengono conto degli animali morti senza tumore nel numero totale cui riferire le frequenze di incidenza; altri, aderendo al concetto del rischio competitivo, devono introdurre almeno una nuova variabile (r = tempo fra la comparsa del tumore e la morte da tumore) nelle equazioni di massima verosimiglianza, complicandone ulteriormente la risoluzione. Kodlin (1959), per superare queste ed altre analoghe difficoltà, propone un suo modello che egli chiama trinomiale. Secondo tale modello gli animali immessi nell'esperimento oncogenetico possono essere classificati, al termine dello stesso, in tre gruppi:

1) i *reattivi all'effetto oncogeno*, indicati con β e con distribuzione $f(t)$ del tempo di comparsa del tumore.

2) i *reattivi all'effetto tossico*, indicati con δ e con distribuzione $h(s)$ del tempo di sopravvivenza.

3) i *resistenti*, indicati con $\varepsilon = 1 - \beta - \delta$ che non risentono nè dell'effetto oncogeno nè di quello tossico del trattamento.

Con un modello come questo, attraverso una equazione di massima verosimiglianza, si arriva a formulare la probabilità di incidenza del tumore indotto per ogni tempo τ secondo l'espressione:

$$P(\tau) = \beta \left\{ 1 - e^{-(k/\alpha + 1)\tau^{\alpha+1}} \right\}$$

dove α e k sono quantità calcolabili dai dati e β è già stato definito. Analogamente si può calcolare la probabilità di morte tossica per ogni tempo τ. Resta così definita anche la probabilità dei « resistenti ». Il modello di Kodlin applicato alla elaborazione dei dati di Shimkin (1941) dimostra un ottimo accordo fra frequenze osservate e frequenze attese.

B) *Risposte di tipo quantitativo*

Il tempo di comparsa del tumore o tempo di latenza, misurato dal momento di somministrazione del trattamento oncogeno, è, come già detto, la più tipica e la più frequentemente usata tra le risposte quantitative. Essa non è lineare con la dose ma la trasformazione logaritmica di quest'ultima è sufficiente per ottenere la linearità, soprattutto per i tumori prodotti mediante inoculazione sottocutanea dell'agente oncogeno. Questo fatto è di notevole importanza perchè rende utilizzabili molti tipi di analisi statistica, sempre che la dispersione dei punti intorno alla retta di regressione non sia troppo grande e sempre che si operi in un certo intervallo di dosi. È stato

infatti ripetutamente osservato e confermato (cfr. Bryan e Shimkin, 1943) che il tempo di latenza nella comparsa del tumore non può essere ridotto al di sotto di un certo valore minimo, quale che sia la dose oncogena somministrata.

Essendo, comunque, verificata la condizione di linearità, distribuendosi pressocchè normalmente gli errori dei tempi di latenza (Bryan e Shimkin, 1941, 1943) e sufficientemente adempiuta la condizione di omoscedasticità (Shimkin e Andervont, 1940), sono soddisfatte le esigenze di validità per un'analisi della varianza intesa in senso lato. Tale analisi potrà rivolgersi ad un confronto di medie o ad uno studio della regressione delle risposte sulla dose, potrà confrontare diversi trattamenti o dirigersi alla ricerca delle loro interazioni: in ogni caso non si scosterà dai consueti modelli.

Una sua particolare utilizzazione è rappresentata dalla titolazione assoluta o relativa dell'attività oncogena di una sostanza in esame. Una valutazione del genere, in realtà piuttosto grossolana, ma utile per scopi orientativi, è quella suggerita da Berenblum (fig. 1). Questo Autore determina il tempo di latenza mediano per la comparsa del tumore, corrispondente a quella dose oltre la quale non si ottiene aumento dell'incidenza dei tumori indotti, e costruisce un grafico dove l'ascissa, divisa in 12 « gradi », ha come grado inferiore il *life-span* degli animali su cui si opera (circa 200 settimane nel caso di topi) e come grado superiore il periodo di latenza dei tumori prodotti dal più potente cancerogeno noto (circa 4 settimane). In ordinata (logaritmica) è riportata una scala in settimane che va appunto da 200 a 4. Una linea che congiunga i due valori estremi superiori di ascissa e di ordinata permette di esprimere in « gradi » di potenza i tempi mediani di latenza trovati per le sostanze in esame.

Modificazioni di questo metodo sono proposte e usate da Badger (1948), mentre altri Autori (Iball, 1939) hanno introdotto un indice carcinogenico formulato come rapporto tra percentuale di animali in cui il tumore è stato indotto e tempo di latenza medio in giorni.

Naturalmente valutazioni semi-empiriche come queste non implicano ancora l'uso di una analisi della varianza, ma questa diventa strumento indispensabile se si passa a valutazioni di potenza formulate nei termini classici del saggio biologico per risposte quantitative. Infatti l'accertata esistenza di linearità, entro certi limiti, tra tempo di latenza e logaritmo della dose consente di applicare alla titolazione dell'attività oncogena di un prodotto in esame su quella di un prodotto di riferimento i criteri di analisi e i metodi di calcolo propri del cosiddetto dosaggio per rette parallele. Il limite all'applicabilità di queste più esatte metodiche analitiche è dato dalla notevole variabilità della risposta: d'altra parte non si vede come tale variabilità possa essere meglio dominata da metodiche che la ignorano piuttosto che da metodi che la misurano.

Altri tipi di risposta quantitativa possono essere e sono stati presi in considerazione (se ne veda un sommario in Bryan, 1959). Essi vanno dal

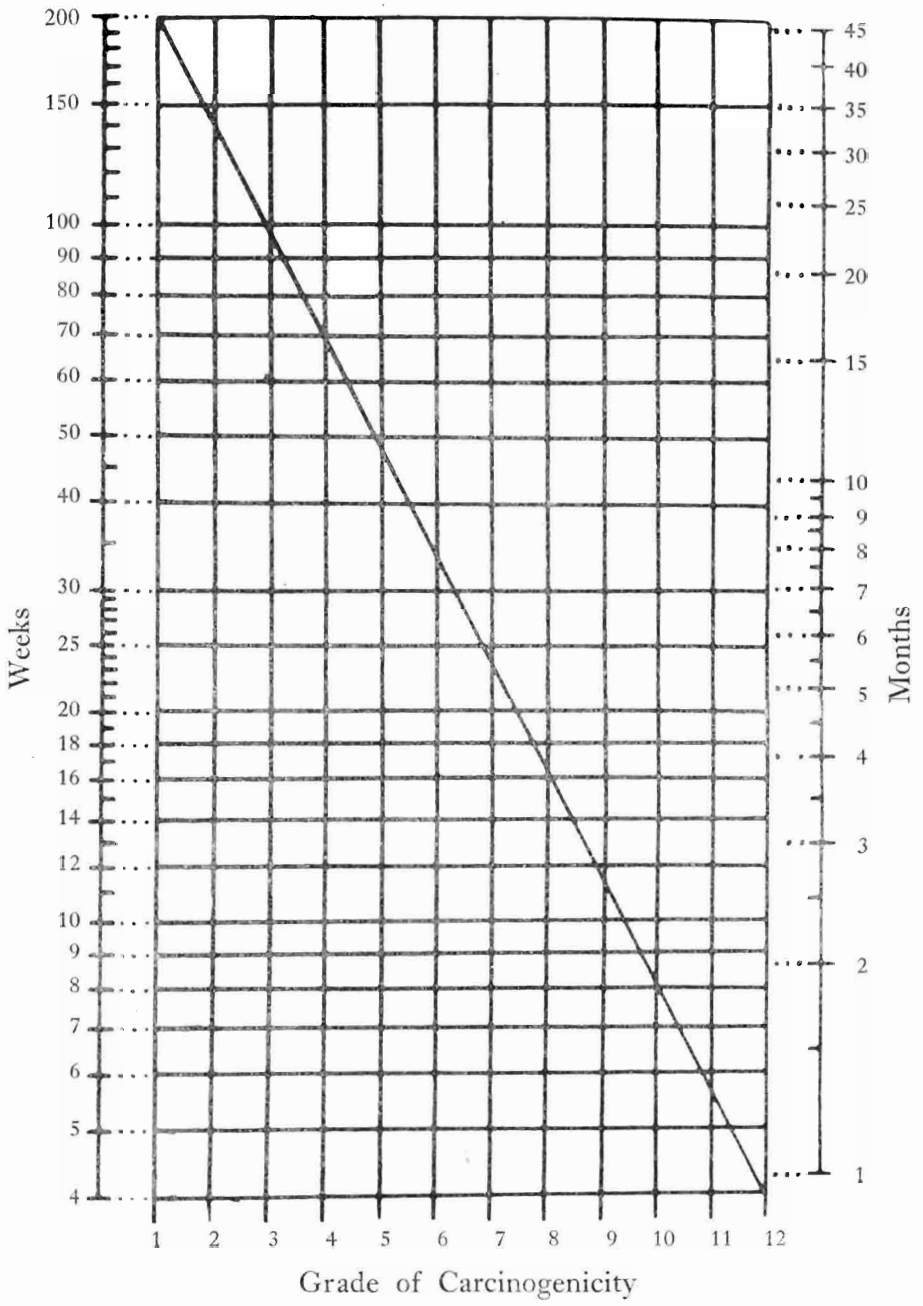


Fig. 1 - *Sistema grafico di graduazione dell'attività oncogena secondo Berenblum* (1945)

peso relativo degli organi escissi al numero di tumori per animale, dalla grandezza della lesione tumorale a manifestazioni patologiche di varia natura. Per il loro scarso interesse biometrico e il numero limitato delle loro applicazioni, non sembra qui il caso di farne oggetto di ulteriori commenti.

Chemioterapia antitumorale

Gran parte delle considerazioni di indole più generale che abbiamo sviluppato a proposito degli esperimenti di oncogenesi sono, ovviamente, estensibili alle prove di attività antitumorale. Pertanto ci asterremo dal ripeterle prendendo, piuttosto, in considerazione aspetti più particolari del problema.

1. Disegno dell'esperimento

Posto che il patologo interessato abbia individuato le modalità ottimali di esecuzione e il tipo di risposta più informativa, si pone il problema di formulare una strategia della prova. Questa, dato che il numero dei prodotti saggiati continua ad essere straordinariamente grande rispetto a quello dei prodotti cui viene riconosciuto un certo interesse come potenziali agenti antitumorali, ha le caratteristiche di un controllo di qualità e va considerata analogamente. In altre parole nello *screening* sistematico di sostanze antitumorali dovranno essere tenute in considerazione sia la « protezione » sia la « potenza » del *test*. Alla seconda, in vista di considerazioni eminentemente pratiche, sembra doversi attribuire un particolare rilievo. Comunque, assimilando lo *screening* degli antitumorali proposti a un campionamento da un materiale con un'alta popolazione di pezzi inattivi e intendendo minimizzare il costo medio di individuazione dei pezzi attivi, si giunge con O. L. Davies (1957) a constatare che un procedimento a due stadi, nel secondo dei quali si risaggino quei materiali che sono parsi interessanti durante il primo, è più efficiente di un procedimento a singolo stadio, ma meno efficiente di un procedimento interamente sequenziale. Per Davies un procedimento a tre stadi è da considerarsi ottimale.

A tre stadi è pure il procedimento suggerito da Armitage e Schneiderman (1958) secondo il quale il materiale in prova può essere respinto a qualsiasi stadio, ma accettato soltanto dopo il terzo. Di tale schema gli Autori ora citati hanno calcolato la « caratteristica operativa », cioè la probabilità di accettazione per ogni grado di attività.

Nonostante queste stimolanti indicazioni di così autorevoli statistici, non sembra che la strategia biometrica degli *screenings* su larga scala sia stata ancora interamente sviluppata ma, senza dubbio, l'analogia del problema con quello dei controlli di qualità potrà essere ulteriormente utilizzata per più approfonditi studi.

Naturalmente non ci sembra il caso di soffermarci a considerare i problemi di programmazione del saggio estemporaneo di attività antitumorale, non essendo questo diverso da qualsiasi altra prova di attività biologica se non per il tipo di risposta elicitata, di cui ci occuperemo tra poco.

2. Il test di attività antitumorale

Non è nostro compito discutere i meriti e i limiti, sul piano biologico, dei vari tests solitamente utilizzati per valutare l'attività antitumorale. Comunque abbiamo tentato di darne un sommario nella tabella seguente.

Tabella II

Tests più comunemente usati per valutare l'attività antitumorale dei farmaci.

			Indici	
Metodi di saggio	*In vitro*	Microorganismi	di crescita	(numerici, ponderali, ecc.)
			biochimici	(vari)
		Colture di tessuti	di crescita	(volumetrici, mitosi, ecc.)
			citologici	(rapporti nucleo-plasmatici, ecc.)
			biochimici	(sintesi proteiche, modificazioni metaboliche, ecc.)
	In vivo	Tessuti normali (tessuti embrionali, rigeneranti, adulti)	ponderali o volumetrici	(crescita embrionale, rigenerazione epatica, ecc.)
			citologici	(mitosi, indici mitotici, ecc.)
			biochimici	(sintesi proteiche, modificazioni metaboliche, ecc.)
		Tessuti neoplastici (tumori spontanei, indotti, trapiantati)	ponderali o volumetrici	(peso di tumori solidi, volume di tumori ascitici, ecc.)
			citologici	(mitosi, indici mitotici, ecc.)
			biochimici	(sintesi proteiche, modificazioni metaboliche, ecc.)
		Animali « in toto »	di incidenza neoplastica	(frequenze percentuali, numero medio per animale, ecc.)
			di latenza tumorale	(tempo di latenza di tumori indotti, ecc.)
			ponderali	(peso corporeo, ecc.)
			di sopravvivenza (o mortalità)	
			biochimici	(sintesi di enzimi inducibili, ecc.)
			clinici	(sintomi, manifestazioni particolari, ecc.)

Ci interessa, invece, sottolineare i problemi relativi al giudizio di « capacità » dei vari *tests* e all'uso simultaneo di una loro batteria.

Il confronto di due o più *tests* implica, lapalissianamente, la loro confrontabilità: ovvero che le risposte a *tests* di diversa indole e natura siano formulate, direttamente o per trasformazione, in unità commensurabili da un *test* all'altro.

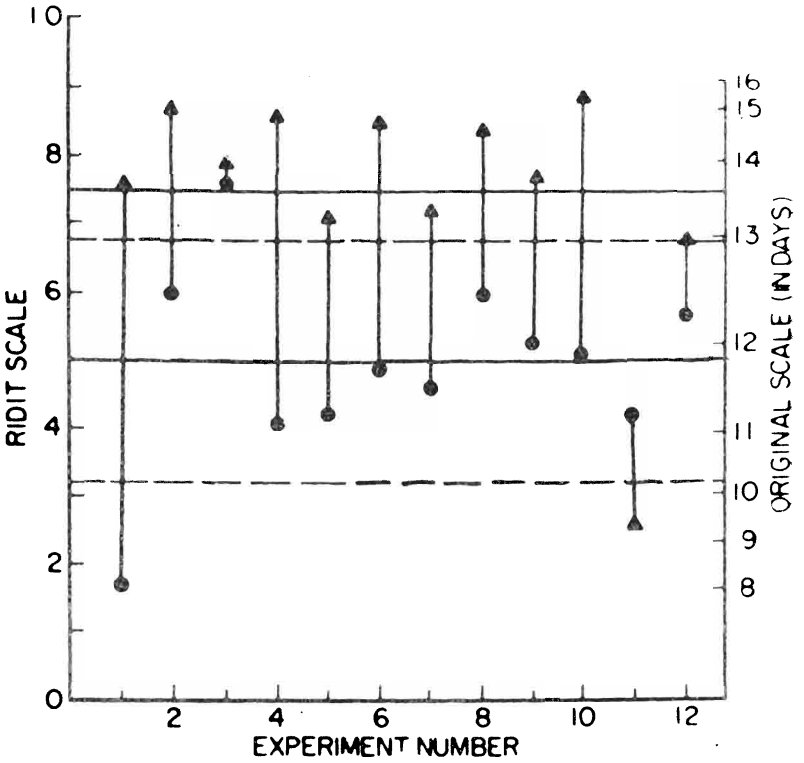
Una trasformazione particolarmente attraente, per semplicità e vantaggi, è quella nota con il nome di *Ridit* (Relative to Identified Distribution) della cui applicazione un buon esempio è rappresentato dai lavori di Bross (1958) e Tarnowski e Bross (1958, 1959).

Tale trasformazione consiste nel passaggio dalla distribuzione differenziale di riferimento a quella cumulativa e alla successiva percentualizzazione di questa. Pertanto la misura dell'effetto della sostanza in esame diventa la probabilità che un animale o un'unità sperimentale « trattati » siano « meglio » di un corrispondente animale o unità sperimentale di controllo. In tal modo misure espresse in grammi, centimetri, unità di tempo, ecc. sono trasformate in guisa da renderle rappresentabili su un'unica scala e quindi immediatamente paragonabili (fig. 2). Tra gli altri vantaggi di questa trasformazione va ricordato che: 1) essa può essere applicata anche quando la risposta non è misurabile ma, per esempio, registrata con riferimento a una scala soggettiva; 2) si presta facilmente alla costruzione di carte di controllo e all'esecuzione di *tests* di significatività; 3) utilizza interamente l'informazione fornita dai controlli attuali o antecedenti.

Indipendentemente dal problema di una trasformazione di scala, il giudizio di un *test* pone anche quello di determinarne la sensibilità e la stabilità. Per sensibilità intendiamo la capacità di un *test* a dare una risposta marcata quando una sostanza efficace è provata. Per stabilità intendiamo la persistenza dello stesso risultato in prove diverse compiute dallo stesso o da differenti ricercatori. Poichè queste due proprietà di un *test* sono in qualche modo correlate, Tarnowski e Bross (1958) hanno elaborato due indici discretamente comprensivi di entrambe. Il primo indice consiste nel saggiare la differenza tra « trattati » e « controlli », per ogni variabile considerata, con un t di Student per un certo numero di esperimenti e quindi nell'attribuire ad ogni *test* (= variabile) un *rank* commisurato al numero delle volte in cui la risposta è risultata significativa in un dato senso. Chiaramente un *test* che ripetutamente scopre una differenza è sensibile ed è anche relativamente stabile. Per avvalorare ulteriormente questo giudizio, gli stessi Autori calcolano anche un altro indice che utilizza l'interazione « trattamenti $\times$ esperimenti », valutata in una serie di prove, come addizionale misura di stabilità dei *tests*.

Un altro problema che si pone è quello di giudicare l'azione antitumorale di una sostanza, usando *tests* che siano specifici per essa. Chiaramente il *test* più diretto (riduzione o scomparsa del tumore, ecc.) non dà alcuna informazione se non è accompagnato da altri che valutino le modi-

Tumore ascite di Nelson: tempo di sopravvivenza in giorni.



Tumore ascite di Nelson (forma solida): diametro in centimetri a 7 giorni dal trapianto.

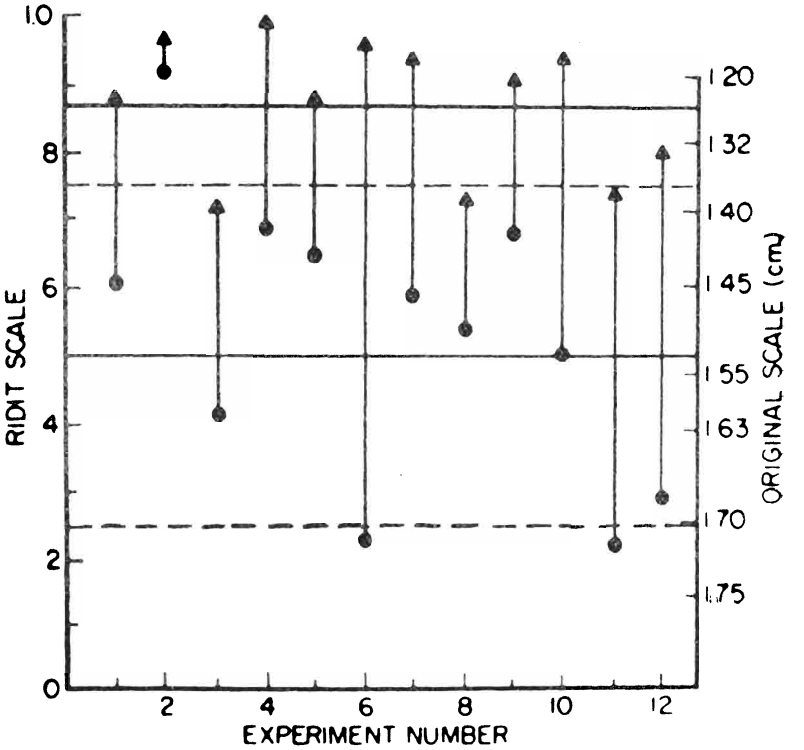


Fig. 2 - *Uso della trasformazione in Ridits per il confronto di diverse risposte ad agenti antitumorali* (*) - *Da Tarnowski e Bross*, 1958.

(*) Le due variabili considerate (ordinata di destra) diventano paragonabili dopo trasformazione in Ridits (ordinata di sinistra).

ficazioni anatomiche o funzionali intervenute per effetto della sostanza nell'organismo. Gli estrogeni, ad esempio, possono essere ottimi antitumorali non solo perchè determinano la regressione dell'adenocarcinoma prostatico, ma anche perchè, entro certi limiti, non recano un grave danno all'organismo portatore del tumore. Ma molti antimitotici sono invece inutilizzabili come antitumorali, perchè esercitano un danno diffuso su tutto l'organismo. Queste considerazioni, che sul piano biologico potrebbero essere ulteriormente espanse a prendere in considerazione le vie di somministrazione e gli effetti distrettuali, hanno indotto diversi ricercatori a introdurre nella loro batteria di *tests* di attività antitumorale altre prove di effetti che potremmo genericamente indicare come « antifisiologici », quali, ad esempio, calo di peso, riduzione dell'emopoiesi, inibizione dei processi di sintesi proteica, ecc. Si pone allora il problema di tarare il primo gruppo di *tests* sul secondo, problema che, nella letteratura a nostra conoscenza, non ha ancora avuto una trattazione adeguata. Ci sembra che esso andrebbe formulato in termini di regressione multipla, nel senso di porre la misura di attività antitumorale come variabile dipendente da variabili indipendenti, rappresentate dalle misure di attività antifisiologica. Una analisi esauriente di questa regressione, nei suoi termini diversi per grado e interazioni, portata sino al giudizio di significatività, può consentire di scegliere tra sostanze aventi la stessa attività antitumorale aspecifica quella o quelle aventi un più alto grado di attività antitumorale specifica.

3. La prova multivariata di attività antitumorale

Già precedentemente abbiamo sottolineato come il giudizio dell'attività antitumorale di un farmaco sia o converrebbe che fosse formulato su un certo numero di *tests*. Naturalmente si vuole che il giudizio formulato sui risultati dell'applicazione di tali *tests* sia unitario e integrato ovvero che, pur tenendo presenti tutte le informazioni parcellari, opportunamente ponderate, le utilizzi complessivamente per valutare, in termini alternativi o quantitativi, l'attività antitumorale della sostanza in esame.

Suggeriamo, a tal fine, il ricorso alla analisi della multivarianza e sottolineiamo questo suggerimento non tanto perchè ci sembri originale, quanto perchè la letteratura sulla chemioterapia antitumorale non mostra traccia di una sua adeguata utilizzazione.

Ove il confronto per più variabili sia tra un gruppo di « trattati » e un gruppo di « controlli », l'analisi della multivarianza può formularsi finalmente in termini di discriminazione. I due gruppi che devono essere separati sono già tali, cioè i trattati e i controlli: si tratta di chiedere alla funzione discriminante che lega insieme le variabili, considerate come misure di attività antitumorale, se la discriminazione è o non è verificata.

Non è qui luogo, nè basterebbe lo spazio per un'illustrazione, ancorchè sommaria, dei metodi dell'analisi di multivarianza e dell'analisi discrimi-

nante. Rimandiamo pertanto, tra i molti testi citabili, alla classica opera di Rao (1952).

4. La prova multifattoriale di attività antitumorale

Poichè la maggior parte dei chemioterapici antitumorali attualmente studiati ed usati è gravata da un grado apprezzabile di tossicità, molto rilievo ha il problema dell'associazione di antitumorali diversi in combinazioni che a parità di effetto terapeutico risultino meno tossiche o, a parità di effetti tossici, risultino più attive.

Ciò spiega perchè tanti lavori siano rivolti alla sperimentazione con miscele di chemioterapici, sebbene relativamente poca attenzione sia stata dedicata ai concetti e ai metodi che devono guidarne l'analisi.

Astenendoci dall'entrare in dettagli tecnico-sperimentali, vorremmo distinguere, sul piano metodologico, due situazioni fondamentali corrispondenti ai due generali tipi di risposta: quella qualitativa o quantale (morte o sopravvivenza a un dato tempo) e quella quantitativa o graduata (tempo di sopravvivenza, variazioni nella massa tumorale, ecc.).

La risposta del primo tipo è rappresentata, solitamente, da una percentuale di mortalità (o sopravvivenza) che, trasformata in *probits*, è funzione lineare della dose del farmaco e, più spesso, del suo metametro logaritmico. Va da sè che, per una sostanza terapeuticamente attiva per un certo ambito di dosi oltre il quale prevale l'effetto tossico, la relazione dose-risposta del tipo ora detto non può essere monotòna. Salva tale condizione e posto che per ciascuno dei due chemioterapici antitumorali di cui si vuole studiare l'associazione sia stata stimata una relazione del tipo:

$$Y = a + b \log \delta$$

dove Y è la *probit*-percentuale di mortalità (o sopravvivenza) degli animali trattati e δ è la dose del chemioterapico per la combinazione in cui due chemioterapici (A e B) siano associati nelle proporzioni π_A e π_B, l'ipotesi di attività è formulata dalla seguente relazione:

$$Y_{A+B} = a_A + b \log (\pi_A + \rho_B \pi_B)$$

dove ρ_B è l'attività di B relativa ad A secondo la formula:

$$\log \rho_B = (a_B - a_A)/b$$

Questo tipo di analisi, condotta secondo Finney (1952 *b*), presume parallelismo tra le rette dose-risposta dei due chemioterapici.

Quando tale condizione non sia adempiuta, un'altra analisi può essere condotta, con Bliss (1939), sugli effetti anzichè sulle dosi, secondo la relazione generale:

$$P_{A+B} = P_A + P_B (1 - P_A) (1 - r)$$

dove P_A, P_B e P_{A+B} sono le percentuali di effetto dei due singoli chemioterapici A e B e della loro associazione e r è il coefficiente di correlazione fra la risposta biologica ad A e a B. Per una discussione sull'uso di questi tipi di analisi rimandiamo a Finney (1952 *b*) e a Maccacaro (1961). Per esempi di applicazioni della *probit*-analisi allo studio di associazioni di chemioterapici antitumorali rimandiamo a Goldin (1956).

La risposta del tipo graduato o quantitativo è solitamente rappresentata dal tempo di sopravvivenza o da misure relative alla massa tumorale: un ricco sommario della letteratura in proposito è contenuto in una rassegna di Goldin e Mantel (1957).

Dal punto di vista statistico ci interessa considerare le analisi applicate ai dati di questo tipo. Un trattamento piuttosto elementare, ma abbastanza usato, è quello di determinare per ogni associazione in proporzioni fisse la dose cui corrisponde il massimo effetto terapeutico e di rappresentare in un grafico tali dosi per proporzioni diverse varianti da 0 % a 100 % per uno dei due chemioterapici (ovvero dal 100 % allo 0 % per l'altro). Si definisce così una curva della quale è facile, per semplice ispezione, individuare i punti caratteristici (massimi e minimi). Una chiara presentazione di questo metodo è data in Mantel (1958) con riferimento all'attività di associazioni di 6-mercaptopurina e di azaserina su una leucemia del topo.

Clarke e collaboratori (1957) usano invece determinare l'attività antitumorale di due chemioterapici e della loro associazione cercando poi quali frazioni di quest'ultima hanno attività paragonabili a quella di uno o dell'altro dei due singoli nella loro dose completa. Altri (vedi discussione a Mantel, 1958) fanno riferimento allo schema di analisi di interazione mediante definizioni di isobole secondo Loewe (1953).

Ma sembra a noi che l'approccio metodologico più interessante, ancorchè sin qui poco usato, consista nell'applicazione a problemi del genere dei metodi noti col nome di « *optimal conditions research designs* » o anche, dal nome dell'Autore che li ha elaborati, disegni di Box (vedi Box e Wilson, 1951 e, per una trattazione generale vedi in Davies, 1954). Tale tipo di analisi consiste nell'esplorazione fattoriale di una superficie di attività. Il tipo di tale superficie e la sua rappresentazione dipendono non solo dal numero delle variabili indipendenti (dosi dei farmaci in prova), ma anche dal grado della funzione che lega ad esse la variabile dipendente (regressione del tumore, sopravvivenza dell'animale, ecc.) e dall'esistenza di interazioni tra i fattori principali. Ove, ad esempio, la velocità di sviluppo del tumore (z) dipenda dalla dose (x) di un farmaco e dalla dose (y) di un altro secondo una relazione di 2° grado e ove i due farmaci interagiscano fra loro, si dovrà e potrà studiare l'effetto dell'associazione dei farmaci secondo una analisi di regressione multipla e curvilinea del tipo:

$$z = a + bx + cx^2 + dy + ey^2 + fxy + gx^2y + hxy^2 + ix^2y^2$$

L'interesse di un'analisi di questo genere, che qui non è possibile dettagliare, sta, non soltanto nella possibilità di un'esauriente descrizione dei complessi rapporti interattivi fra i chemioterapici associati, ma anche nella individuazione di loro momenti caratteristici (punti di massimo, di minimo, di minimax, ecc.) e soprattutto nella formulazione di una razionale strategia per la ricerca della combinazione dei chemioterapici che dà il massimo di attività terapeutica. Se in un'analisi del genere introduciamo, con G.E.P. Box (1958), insieme ad una variabile dipendente principale

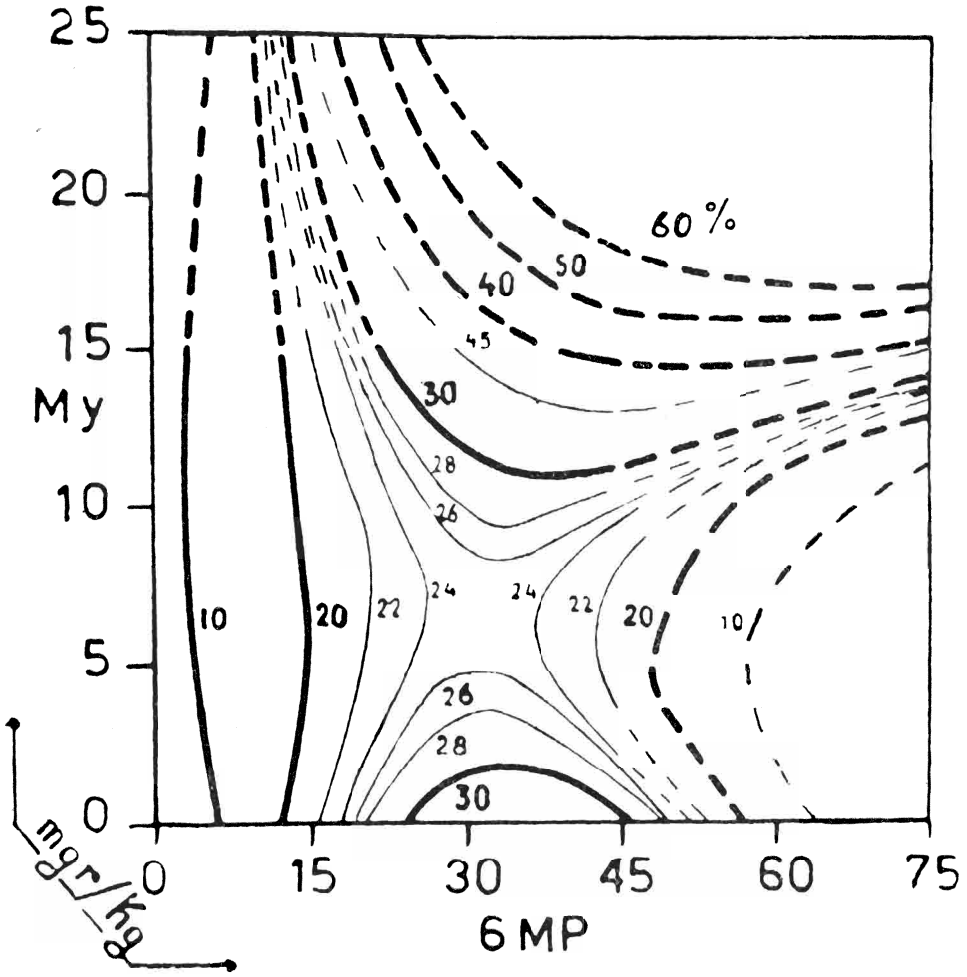


Fig. 3 - *Isobole rappresentanti le combinazioni di dosi di due farmaci capaci di produrre un determinato grado di riduzione della velocità di sviluppo del tumore* (*) - *da De Carli*, 1956.

(*) In corrispondenza di ogni curva (che congiunge punti riferibili ad uno stesso effetto farmacologico) sono segnati i valori percentuali della riduzione sulle misure del tumore, conseguente al trattamento con le varie dosi di 6- mercaptopurina, riportate in ascissa, associate alle dosi di dimetansulfonil-ossibutano, riportate in ordinata. I segmenti tratteggiati delle curve congiungono punti extrapolati.

$a = f_1 (x_1, x_2)$ corrispondente all'effetto terapeutico, una variabile dipendente ausiliaria $t = f_2 (x_1, x_2)$ corrispondente all'effetto tossico, possiamo insieme descrivere una « superficie di attività terapeutica » e una « superficie di tossicità », qualificando conseguentemente i punti caratteristici della prima in rapporto alla seconda.

Siamo convinti che a questo tipo di analisi arriderà un sempre maggior favore degli studiosi e ci piace citarne un esempio (fig. 3) da un brillante lavoro italiano (De Carli, 1956).

CONCLUSIONE

« *It is dangerous to make general recommendations about statistical design or analysis on a theoretical basis, and especially for cancer chemotherapy screens, for each screen has its own special problems. Statistical techniques must be tailored to fit the situation. This means that a careful empirical analysis of the specific experimental situation is necessary — a tedious, time-consuming, and often thankless task. In other words, the statistician cannot simply sit back and transmit his orders from GHQ — he must make excursions to the firing line to discover what is actually happening there.* »

IRWIN D. J. BROSS, 1958

RIASSUNTO

Gli AA. considerano le applicazioni della metodologia statistica alla programmazione e alla analisi dei risultati di esperimenti di oncogenesi e di chemioterapia.

Nella prima parte (oncogenesi sperimentale) sono classificate le variabili inerenti all'animale da esperimento cui l'agente oncogeno è applicato e quelle proprie dell'agente stesso. In sede di programmazione sono definite le dimensioni dell'esperimento in funzione dei livelli di rischio degli errori relativi al *test* che si voglia istituire. Sono quindi descritti i disegni più appropriati alle diverse situazioni sperimentali. In sede di analisi sono classificati i vari tipi di risposta e forniti i modelli interpretativi.

Nella seconda parte (chemioterapia antitumorale) sono individuati i disegni sperimentali migliori dal punto di vista della protezione e della potenza dei *tests*. Questi ultimi sono brevemente classificati e vengono forniti i criteri per una loro confrontabilità. Sono inoltre considerate alcune loro proprietà (sensibilità, stabilità, specificità) e i mezzi atti a misurarle. L'impiego della analisi della multivarianza viene suggerito per ottenere un giudizio unitario e integrato dei risultati di esperimenti a *tests* multipli e l'analisi discriminante è proposta per il loro confronto.

Infine, il problema dell'associazione di farmaci antitumorali viene trattato in funzione del tipo di risposta qualitativa e quantitativa e in funzione dell'analisi da applicare ai risultati (risoluzioni grafiche, analisi di interazione mediante definizione di isobole, esplorazioni fattoriali di superfici di attività, ecc.).

RÉSUMÉ

Les Auteurs examinent les applications de la méthodologie statistique à la programmation et à l'analyse des résultats des expérimentations d'oncogénésis et de chémiothérapie.

Dans la première partie (oncogénésis expérimentale) on classifie les variables relatives à l'animal de laboratoire auquel l'agent oncogenique est appliqué et celles de l'agent lui-même. On détermine par la programmation l'ampleur de l'expérimentation sur la base des niveaux de risque des erreurs concernant le *test* à établir. On illustre également les plans les plus ap-

propriés aux différentes situations expérimentales. Par l'analyse on classifie les divers types de réponse et on établit les modèles d'interprétation.

Dans la seconde partie (chemiothérapie antitumorale) on indique les plans expérimentaux les plus convenables du point de vue de la protection et du pouvoir des *tests*. On classifie brièvement ces *tests* en établissant les critères pour leur comparabilité. On examine également quelques-unes de leurs proprietés (sensibilité, stabilité, spécificité) et les moyens appropriés pour les mesurer. L'analyse de la multivariance est suggerée pour obtenir un jugement unitaire et complet des résultats des expérimentations à *tests* multiples et l'analyse discriminante est suggerée pour les comparer entre eux.

Enfin, le problème de l'association des médicaments anticancéreux est posé en fonction du type de réponse qualitative et quantitative et en fonction de l'analyse à appliquer aux résultats (solutions graphiques, analyse d'intéraction par moyen de la définition de isoboles, exploration des facteurs de surfaces d'activité etc.).

SUMMARY

The Authors considers the application of statistical method to the programming of analyses of results from onco-genesis and chemo-therapy experiments.

In the first part (onco-genesis experiments), the variables inherent with the experiment animal to which the onco-genesis agent is applied and those of the agent itself, are classified. For programming, the dimensions of the experiment in relation to the degree of error risks, relative to the tests that are to be carried out, are defined. The most appropriate designs for the various experimental situations are then described. Various types of response are classified and interpretative models are applied for analyses.

In the second part (anti-cancer chemo-therapy) the best experimental designs from the viewpoint of protection and power of the tests, are given. Furthermore some of their properties are examined (sensitivìty, stability, specificity) and suitable means for measuring such. The use of multivariate analysis is suggested for obtaining a unitarian and integrated decision from results of mutiple-test experiments and discrinatory analysis is proposed for their comparison.

Finally the problem of association of anti-cancer drugs is dealt with, as to type of qualitative and quantitative response and the analyses to be applied to the results (graphical, analysis of inter-action by definition of isobole, factorial exploration of area of activity, etc.).

BIBLIOGRAFIA

ABBOT W. S., 1925: *A method of computing the effectiveness of an insecticide*. J. Econ. Ent., 18, 265-267.

ARMITAGE P. e SPICER, C. C., 1956: *The detection of variation in host susceptibility in dilution counting experiments*. J. Hyg., 54, 401-414.

ARMITAGE P. e SCHNEIDERMAN N. A., 1958: *Statistical problems in mass screening program*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 896-900.

BADGER G. M., 1948: *The carcinogenic hydrocarbons: chemical constitution and carcinogenic activity*. Brit. J. Cancer, 2, 309-350.

BERENBLUM I., 1945: *A system of grading carcinogenic potency*. Cancer Research, 5, 561-563.

BERENBLUM, I., 1954: *Carcinogenesis and Tumor Pathogenesis*. Adv. Cancer Res., 2, 129-175.

BLISS C. I., 1939: *The toxicity of poisons applied jointly*. Ann. Appl. Biol., 26, 585-615.

BLUM H. F., 1963: *Quantitative relationships in tumours induced by a virus and by other agents*. Nature, 199, 155-156.

BOX G. E. P., 1958: *Discussione di un lavoro di N. Mantel*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 921-925.

BOX G. E. P. e WILSON K. B., 1951: *On the experimental attainment of optimum conditions* J. Roy. Stat. Soc., B., 13, 1-45.

BROSS I. J. D., 1958: *How to use Ridit-analysis*. Biometrics, 14, 18-38.

BROSS I. J. D., 1958: *Discussione di un lavoro di P. Armitage e N. A. Schneiderman*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 903-905.

BRYAN W. R., 1946: *Quantitative studies on the latent period of tumors induced with subcutaneous injection of the agent of chicken tumor I. I. Curve relating dosage of agent and chicken response*. J. Natl. Cancer. Inst., 6, 225-237.

BRYAN W. R., 1959: *Quantitative biological experimentation in the virus and cancer fields*. J. Natl. Cancer Inst., 22, 129-159.

BRYAN W. R. e SHIMKIN M. B., 1941: *Quantitative analysis of dose-response data obtained with. carginogenic hydrocarbons*. J. Natl. Cancer Inst., 1, 807-833.

BRYAN W. R. e SHIMKIN M. B., 1943: *Quantitative analysis of dose-response data obtained with three carcinogenic hydrocarbons in strain C3H male mice*. J. Natl. Cancer Inst., 3, 503-531.

CLARKE D. A., REILLY H. C. e STOCK C. C., 1957: *A comparative study of 6-diazo-5-oxo-1-norleucine and o-diazoacetyl-l-serine*. Antibiotics a. Chemotherapy, 7, 653-671.

DAVIES O. L., 1954: *The design and analysis of industrial experiments*. Oliver and Boyd, Edinburg.

DAVIES O. L., 1957: Citato da P. ARMITAGE e N. A. SCHNEIDERMAN, 1958 (vedi).

DE CARLI L., 1956: *Attività della 6-mercaptopurina e del dimetansulfonil-ossibutano singoli ed associati sul sarcoma* 180 *ed analisi del loro sinergismo*. Giorn. It. Chemioter., 3, 42-48.

FINNEY D. J., 1952 *a*: *Statistical Method in Biological Assay*. Haffner Publ. Co., New York.

FINNEY D. J., 1952 *b*: *Probit Analysis*, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

FISHER R. A. e YATES F., 1957: *Statistical tables for biological, agricultural and medical research*. Oliver and Boyd, Edinburgh.

GOLDIN A., 1956: *The employment of methods of inhibition analysis in the normal and tumor-bearing mammalian organism*. Adv. Cancer Res., 4, 113-148.

GOLDIN A. e MANTEL N., 1957: *The employment of combination of drugs in the chemotherapy of neoplasia: A Review*. Cancer Research, 17, 635-654.

HALD A., 1952: *Statistical tables and formulas*. J. Wiley and Sons, New York.

IBALL J., 1939: *The relative potency of carcinogenic compounds*. Am. J. Cancer, 35, 188-190.

KODLIN D., 1959: *On the analysis of tumor induction experiments*. Cancer Research, 19, 694-699.

LEA D. E., 1945: *The biological assay of carcinogens*. Cancer Research, 5, 633-640.

LOEWE S., 1953: *The problem of synergism and antagonism of combinated drugs*. Arzneimittel-Forsch., 3, 285-290.

MACCACARO G. A., 1961 : *The assessment of the interaction between antibacterial drugs*. Progr. Ind. Microbiol., 3, 174-210.

MANTEL N., 1958: *An experimental design in combination chemotherapy*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 909-914.

PEREIRA H. G. e KELLY B., 1957: *Dose-response curves of toxic and infective actions of adenovirus in HeLa cell cultures*. J. Gen. Microbiol., 17, 517-524.

POMPILJ G. e NAPOLITANI D., 1954: *Piano degli esperimenti*. Ricerca scient., Suppl. 24.

RAO C. R., 1952: *Advanced statistical methods in biometric research*. J. Wiley and Sons, New York.

SAMPFORD M. R., 1954: *The estimation of response-time distributions. III. Truncation and survival*. Biometrics, 10, 531-561.

SHIMKIN M. B., 1940: *Length of survival of mice with induced subcutaneous sarcomas*. J. Natl. Cancer Inst., 1, 761-765.

SHIMKIN M. B. e ANDERVONT H. B. 1940: *Comparative carcinogenicity of three carcinogenic hydrocarbons*. J. Natl. Cancer Inst., 1, 57-62.

SHUBIK P. e SICÉ J., 1956: *Chemical carcinogenesis as a chronic toxicity test*. Cancer Research, 16, 728-742.

TANNENBAUM A. e MALTONI C., 1962: *Neoplastic response of various tissues to the administration of urethan*. Cancer Research, 22, 1105-1112.

TARNOWSKI G. S. e BROSS I. J. D., 1958: *Evaluations of the performance of indices of tumor growth in the testing of tumor growth inhibitors against the Nelson ascites tumor*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 586-600.

TARNOWSKI G. S. e BROSS I. J. D., 1959: *Ridit analysis of the effects of carcinostatic chemicals on the growth indices of the Nelson mouse ascites tumor*. Cancer Research, 19, 581-590.

Prof. Francesco Squartini – Prof. Lucio Severi

dell'Istituto di Anatomia e Istologia Patologica – Divisione di Ricerche sul Cancro – dell'Università degli Studi di Perugia

ANALISI STATISTICA DEI FATTORI CHE INFLUENZANO LA TRASMISSIONE DEL « MAMMARY TUMOUR VIRUS » DA PARTE DEL MASCHIO

Fin dalle prime osservazioni sul cancro spontaneo della mammella del topo, condotte in animali di stock, era apparso evidente che alcune colonie di topi ammalavano con particolare frequenza di cancro mammario, mentre altre risultavano quasi indenni dalla malattia. Successivamente, facendo uso della pratica dell'« inbreeding », si giunse all'isolamento in linea pura di numerosi ceppi omozigoti, gli « inbred strains », caratterizzati fra l'altro da una diversa incidenza di tumori mammari, prossima in alcuni al 100 % ed in altri allo 0 %, e perciò designati come ceppi « ad alta incidenza » o « a bassa incidenza » di cancro mammario.

L'isolamento degli « inbred strains » consentì indagini geneticamente controllate sulla trasmissione ereditaria dei caratteri collegati con l'insorgenza di tumori mammari negli animali. L'incrocio reciproco di topi ad alta ed a bassa incidenza di cancro mammario dimostrò che i nati dall'accoppiamento di femmine ad alta con maschi a bassa incidenza ammalavano di tumore con frequenza all'incirca pari a quella esibita dal ceppo materno, mentre ammalavano raramente quelli, geneticamente uguali, derivati dall'accoppiamento di maschi ad alta con femmine a bassa incidenza (1).

Il prevalere dell'influenza materna in tali condizioni sperimentali non era inquadrabile nell'ambito delle leggi mendeliane e rivelava l'esistenza di un fattore extracromosomico trasmesso dalla madre. Fu suggerito che la trasmissione di questo fattore extracromosomico dalla madre ai figli poteva avvenire all'epoca del concepimento tramite il citoplasma dell'uovo o durante la vita intrauterina oppure dopo la nascita ad opera del latte.

Di queste tre ipotesi, la prima si rivelò infondata, la seconda non venne successivamente confermata, la terza invece si dimostrò corretta. Infatti, l'allattamento della prole di femmine ad alta incidenza da parte di femmine a bassa incidenza era sufficiente a prevenire quasi completamente la comparsa di tumori mammari, mentre, al contrario, un gran numero di tumori

si osservavano nella prole di femmine a bassa incidenza allattate da femmine ad alta incidenza (2).

Bittner (2) diede a questo fattore extracromosomico trasmesso dalla madre attraverso il latte il nome di « fattore latte ». Ma in seguito, essendosene dimostrata la presenza anche in numerosi altri organi e tessuti, nel sangue e nello sperma dei topi portatori, tale dizione venne sostituita con quella più precisa di « mammary tumour agent ». Dopo la dimostrazione della natura virale dell'« agente », questo viene indifferentemente chiamato virus di Bittner o, più di frequente, « mammary tumour virus » (MTV).

Il MTV è una particella filtrabile di forma sferica e piccole dimensioni, che precipita nell'ambito delle gravità caratteristiche delle proteine ad alto peso molecolare. Esso è rapidamente distrutto dal calore, ma resistente ad alcuni enzimi digestivi e può essere preservato per lunghi periodi mediante congelamento ed essiccamento. Si moltiplica nel topo ed è antigenico per animali diversi dall'ospite abituale. Nonostante sia stato ritrovato ovunque nel corpo degli animali adulti, il virus abbandona l'ospite solo attraverso due vie, la mammella nelle femmine e le vie spermatiche nel maschio.

Molti anni dopo la dimostrazione del MTV e della sua trasmissione indefinita in linea verticale alla prole, attraverso il latte materno, si notò che quando femmine di ceppi a bassa incidenza di cancro mammario venivano accoppiate con maschi di ceppi ad alta incidenza, la frequenza dei tumori mammari negli ibridi era di solito, e contrariamente a ogni attesa, assai maggiore di quella esibita dal ceppo materno. Questa osservazione, e la dimostrata presenza del virus nello sperma, fecero sorgere il problema della possibile trasmissione del MTV dal maschio alla prole.

La trasmissione del MTV da parte del maschio potrebbe avvenire per via indiretta, previa infezione della madre al coito, o per via diretta. Nel caso della trasmissione indiretta si possono considerare in teoria due possibilità: che la madre infettata dal padre trasmetta il MTV alla prole prima della nascita, attraverso la placenta, oppure dopo la nascita, attraverso il latte. Anche nel caso della trasmissione diretta le possibilità sono due: dal padre agli embrioni attraverso lo sperma fecondante oppure dal padre ai nati per via orale, con la mediazione dell'inquinamento ambientale. Perchè si verifichi quest'ultima eventualità è necessario che il maschio sia presente nella gabbia assieme alla femmina dopo la nascita dei propri figli. Le due modalità di trasmissione prenatale, per via diretta o indiretta, si possono tuttavia scartare, essendo noto che la placenta è impermeabile al MTV (3), e che gli embrioni concepiti da topi portatori del virus ne sono privi fino alla nascita (4). Solo molto recentemente la possibilità di una infezione in utero degli embrioni è stata ripresa in considerazione e ritenuta possibile in certi casi, sulla base però di dati scarsi e poco convincenti (5).

Le numerose indagini effettuate per accertare l'esistenza e definire le modalità di questa trasmissione del MTV da parte del maschio hanno mo-

strato un panorama quanto mai complesso. Si è potuto ad esempio osservare, o supporre, che le femmine di ceppi diversi differiscono nella loro recettività all'infezione da parte del maschio (6, 7) e che, a loro volta, i maschi di diversi ceppi mostrano differenze nella capacità di trasferire il proprio MTV e di infettare le femmine e/o la prole (6-8). Nel corso di queste indagini si sono, inoltre, ottenuti dati che dimostrano l'importanza della via diretta di trasmissione del MTV dal padre (9), accanto ad altri dati i quali suggeriscono invece, senza ombra di dubbio, la preminente importanza della via di trasmissione indiretta del virus paterno, attraverso la madre (10). In tutti i casi è stato, comunque, sottolineato che la trasmissione del MTV da parte del maschio avviene in maniera saltuaria ed erratica, per cui anche la frequenza dei tumori mammari nella prole è contenuta di solito entro limiti modesti (7, 11, 12).

Da queste brevi citazioni bibliografiche appare evidente che la trasmissione del MTV da parte del maschio alla prole è influenzata, in senso favorevole o sfavorevole, da molteplici fattori, i quali agiscono contemporaneamente; per cui è difficile stabilire il peso ed il significato di ciascuno senza ricorrere ad esperimenti multipli e concatenati, che consentano di operare la scomposizione del fenomeno biologico complesso nelle sue componenti elementari e di analizzare queste separatamente, ognuna per proprio conto. Le indagini riferite appresso sono state effettuate presso la Divisione di Ricerche sul Cancro di Perugia. Il motivo per cui esse vengono comunicate in questa sede risiede, principalmente, nel fatto che la scelta preliminare del metodo statistico da usare per l'analisi dei risultati si rivelò assai utile per una corretta programmazione degli esperimenti svolti poi.

Topi femmina dei ceppi CBA, C3Hb e C57b, prive del MTV, sono state accoppiate con maschi dei ceppi C3H, BALB/c_f e RIII, portatori del MTV, in modo da ottenere quattro diverse colonie di ibridi F_1: CBA × × C3H, CBA × BALB/c_f, C3Hb × BALB/c_f, e C57b × RIII. Per accertare l'influenza esercitata dal tipo del maschio usato per l'ibridazione sulla trasmissione del MTV, femmine di uno stesso ceppo (CBA) venivano accoppiate con maschi di ceppo diverso (C3H e BALB/c_f). Analogamente, per stabilire l'influenza esercitata dal tipo della femmina usata per l'ibridazione sulla trasmissione del MTV, maschi di uno stesso ceppo (BALB/c_f) venivano accoppiati con femmine di ceppi diversi (CBA e C3Hb). Infine, per chiarire se la trasmissione postnatale del MTV paterno alla prole avviene prevalentemente in via diretta o indiretta, una parte degli ibridi ottenuti da ciascun tipo di accoppiamento nascevano ed erano allevati in presenza del padre, mentre una parte erano mantenuti separati dal padre, rimosso dalla gabbia subito dopo il coito fecondante. Come indice della avvenuta trasmissione del MTV paterno si è presa in considerazione l'incidenza di tumori mammari nella prole derivata.

Il modello sperimentale ora illustrato contiene tre coppie di modalità qualitative in classificazione dicotoma e precisamente: (1) situazione del

maschio alla nascita dei figli (presente, assente), tumori mammari nella prole (si, no); (2) tipo della femmina usata per l'ibridazione (CBA, C3Hb), tumori mammari nella prole (si, no); e (3) tipo del maschio usato per l'ibridazione (C3H, BALB/c_f), tumori mammari nella prole (si, no). La analisi delle correlazioni esistenti fra le modalità di ciascuna coppia può essere perciò effettuata mediante l'uso della tabella a quattro quadranti, e la significatività di ogni possibile associazione trovata fra le modalità in studio può essere determinata mediante χ^2.

Nella tavola 1 sono riferiti i dati concernenti la frequenza dei tumori mammari nei topi femmina ibridi F_1 derivati dai quattro incroci ed allevati in presenza o in assenza del padre. Per favorire l'insorgenza dei tumori, le femmine, dopo lo svezzamento, erano poste in gabbie separate, accoppiate con maschi e lasciate libere di partorire ripetutamente.

Tav. 1 - Frequenza di tumori mammari nei topi femmina ibridi allevati in presenza e in assenza del maschio

Ibridi F_1	Totale	Allevati in presenza del maschio			Allevati in assenza del maschio			χ^2	P
		Numero	Con tumore		Numero	Con tumore			
			Dati assoluti	Dati percentuali		Dati assoluti	Dati percentuali		
CBA × C3H	62	28	2	*7,1*	34	1	*2,9*	0,588	<0,50
CBA × BALB/c_f . .	13	10	8	*80,0*	3	3	*100,0*	—	—
C3Hb × BALB/c_f . .	34	17	8	*47,1*	17	6	*35,3*	0,487	<0,50
C57b × RIII	19	13	7	*53,8*	6	2	*33,3*	0,693	<0,50
Totale . . .	**128**	**68**	**25**	***36,8***	**60**	**12**	***20,0***	**4,359**	**<0,05**

Appare evidente da questi risultati che i tumori mammari si sono sviluppati sia nelle femmine ibride nate e allevate in presenza del padre, che in quelle mantenute separate dal padre dopo la nascita. Ciò significa che la trasmissione postnatale diretta del MTV da parte del maschio non è l'unica via di contagio per la prole. Una analisi più particolareggiata dei dati dimostra, inoltre, che in tre dei quattro incroci effettuati (CBA × C3H, C3Hb × BALB/c_f e C57b × RIII) la frequenza dei tumori mammari è maggiore nelle femmine ibride che ebbero contatti col padre dopo la nascita che non in quelle allevate lontane dal padre. Tuttavia, l'associazione diretta osservata in questi animali fra le modalità presenza del maschio alla nascita e comparsa di tumori mammari negli ibridi è di grado modesto e non significativa. In uno dei quattro incroci (CBA × BALB/c_f) esiste addirittura repulsione fra le due modalità. Comunque, sommando i dati ottenuti per le quattro ibridazioni, si ottiene un valore di χ^2 che raggiunge il livello di significatività ($P < 0,05$).

La conclusione è che l'inquinamento ambientale da parte del MTV contenuto nello sperma del maschio rappresenta una delle reali sorgenti di contagio della prole. Questa sorgente, tuttavia, non è l'unica (altrimenti si sarebbero dovuti osservare tumori mammari solamente nelle femmine allevate in presenza del padre), nè è la principale (altrimenti lo scarto fra le incidenze di tumori mammari osservati nella prole allevata in presenza e in assenza del padre avrebbe dovuto essere maggiore). In altre parole, ciò significa che la trasmissione del MTV paterno alla prole avviene prevalentemente per via indiretta, attraverso la madre infettata dallo sperma del maschio all'epoca del coito fecondante.

Nella tavola 2 sono posti a confronto i risultati ottenuti nelle due ibridazioni effettuate con maschio dello stesso ceppo (BALB/c_f) e femmine di ceppi diversi (CBA, C3Hb).

Tav. 2 – FREQUENZA DI TUMORI MAMMARI NEI TOPI FEMMINA IBRIDI CBA × BALB/c_f e C3Hb × BALB/c_f

IBRIDI F_1	TOTALE	CON TUMORE MAMMARIO			SENZA TUMORI	
		Dati assoluti	Dati percentuali	Età media di insorgenza *gg.*	Numero	Età media di morte *gg.*
CBA × BALB/c_f . .	13	11	*84,6*	328	2	675
C3Hb × BALB/c_f . .	34	14	*41,2*	554	20	595

$\chi^2 = 7{,}127$; $P < 0{,}01$

Nei topi femmina ibridi (CBA × BALB/c_f)F_1 la frequenza di tumori mammari (84,6 %) è più che doppia di quella osservata nelle femmine (C3Hb × BALB/c_f)F_1 (41,2 %) e tale differenza conduce ad un valore molto significativo di χ^2 ($P < 0{,}01$). Ciò significa che le femmine CBA e C3Hb differiscono ampiamente nella loro abilità a ritrasmettere alla prole, attraverso il latte, il MTV ricevuto dal maschio. Per cui si può concludere che il tipo della femmina usata per la ibridazione esercita una notevole influenza sulla trasmissione del MTV alla prole da parte del maschio.

Una influenza ancora maggiore sopra questo fenomeno biologico viene esercitata, comunque, dal tipo del maschio usato per l'ibridazione, come risulta evidente dai dati riferiti nella tavola 3.

Negli ibridi derivati dall'accoppiamento di femmine dello stesso ceppo (CBA) con maschi di ceppi diversi (C3H, BALB/c_f) si è avuta infatti una incidenza di tumori mammari profondamente diversa e rispettivamente pari a 4,8 % per le femmine (CBA × C3H)F_1 e a 84,6 % per le femmine (CBA × BALB/c_f)F_1. Di conseguenza, la misura del grado di associazione fra le modalità maschio BALB/c_f e tumori mammari negli ibridi fornisce un valore di χ^2 inusitatamente elevato e fortemente significativo ($P < 0{,}001$). La conclusione è che maschi appartenenti a differenti ceppi,

Tav. 3 – FREQUENZA DI TUMORI MAMMARI NEI TOPI FEMMINA IBRIDI CBA × C3H E CBA × BALB/c_f

IBRIDI F_1	TOTALE	CON TUMORE MAMMARIO			SENZA TUMORI	
		Dati assoluti	Dati percentuali	Età media di insorgenza *gg.*	Numero	Età media di morte *gg.*
CBA × C3H	62	3	*4,8*	371	59	564
CBA × BALB/c_f . .	13	11	*84,6*	328	2	675

$\chi^2 = 45{,}049$; $P < 0{,}001$

portatori del MTV, differiscono grandemente nella loro capacità di trasferire il MTV e di infettare la prole.

L'alta incidenza di tumori mammari negli ibridi (CBA × BALB/c_f)F_1 è in netto contrasto con quanto ripetutamente segnalato da vari autori a proposito di una trasmissione saltuaria o erratica e quasi casuale del MTV dal padre. I dati presentati qui suggeriscono invece di riconsiderare il problema della trasmissione di MTV dal maschio alla prole come un evento per nulla singolare, almeno in talune ibridazioni, e certamente non dovuto al caso.

Riassumendo, i dati presentati dimostrano che la trasmissione del MTV paterno alla prole è influenzata in maniera significativa ed in grado maggiore o minore da almeno tre fattori:

(1) la presenza del maschio nella gabbia dopo la nascita dei figli ($\chi^2 = 4{,}359$; $P < 0{,}05$); (2) il tipo della femmina usata per l'ibridazione ($\chi^2 = 7{,}127$; $P < 0{,}01$); (3) il tipo del maschio usato per l'ibridazione ($\chi^2 = 45{,}049$; $P < 0{,}001$). L'ultimo dei fattori nominati è quindi il primo in ordine di importanza, e viceversa.

In conclusione, la trasmissione del MTV paterno alla prole dipende in primo luogo dalla capacità del maschio portatore a trasferire il proprio MTV alla femmina durante l'accoppiamento e, secondariamente, dalla abilità della femmina ricevente a ritrasmetterlo attraverso il latte alla prole. Solo in piccola parte, invece, la trasmissione del virus si dimostra influenzata dalle possibilità di contagio diretto che sussistono quando il maschio è presente nella gabbia dopo la nascita dei propri figli.

La preminente importanza del tipo del maschio nel condizionare la trasmissione ai figli del MTV solleva il problema della possibile esistenza di differenze di ceppo nella concentrazione del MTV a livello delle vie spermatiche. Si sono perciò effettuate indagini per accertare se la concentrazione del MTV varia nei vari segmenti dell'apparato genitale maschile e, soprattutto, se essa varia in differenti ceppi (13).

A tale scopo, il potere tumorigeno dello sperma prelevato a diversi livelli dai tre tipi di maschi usati per le ibridazioni (C3H, BALB/c_f e

RIII), è stato separatamente saggiato mediante tests biologici. I tests sono stati effettuati in topi femmina ibridi (BALB/c_f × C3Hb)F_1, notoriamente prive di MTV. Queste furono divise in tre gruppi, iniettati rispettivamente con sperma di maschi C3H, BALB/c_f e RIII. Ciascun gruppo fu a sua volta suddiviso in tre sottogruppi, iniettati rispettivamente con sperma prelevato dalle vescicole seminali, dal deferente e dalla coda dell'epididimo. Tutti i topi test ricevettero due iniezioni di sperma, la prima a 8-12 giorni, la seconda a 25-30 giorni. Ad ogni seduta lo sperma, prelevato ai tre diversi livelli da 5-6 maschi di uno stesso ceppo, veniva diluito in 1 cc. di soluzione fisiologica ed iniettato intraperitoneo nella quantità di 0,2 cc. per animale. Allo svezzamento, le femmine così trattate erano accoppiate e poste in osservazione per la comparsa di tumori mammari.

Furono trattate 74 femmine, mentre 15 vennero utilizzate come controlli (tavola 4). Nel gruppo di controllo non si sono avuti tumori mammari, mentre dei 74 animali trattati, 49 hanno sviluppato tumori mammari, con una frequenza perciò pari a 66 %.

Tav. 4 – Frequenza di tumori mammari in topi femmina ibridi (BALB/c_f × C3Hb)F_1 trattati con sperma di maschi ad alta incidenza

Donatore dello sperma	Ibridi con tumore su ibridi trattati								
	Provenienza dello sperma						Totale		
	Vescicole		Deferente		Epididimo		Dati assoluti	Dati percentuali	
	Dati assoluti	%	Dati assoluti	%	Dati assoluti	%			
C3H	8/9	*88,9*	6/8	*75,0*	5/8	*62,5*	19/25	*76,0*	$\chi^2 = 0{,}397$
BALB/c_f	5/11	*45,5*	6/7	*85,7*	6/7	*85,7*	17/25	*68,0*	$P < 0{,}60$
RIII	4/9	*44,4*	4/9	*44,4*	5/6	*83,3*	13/24	*54,2*	
Totale . . .	**17/29**	***58,6***	**16/24**	***66,7***	**16/21**	***76,2***	**49/74**	***66,2***	

Analizzando in dettaglio questi risultati, si nota che l'incidenza tumorale mostra oscillazioni, però contenute entro limiti modesti, sia in rapporto al segmento dal quale è stato prelevato lo sperma sia in rapporto al ceppo del maschio donatore dello sperma. Le oscillazioni nella incidenza tumorale dei topi test in rapporto al segmento dal quale lo sperma è stato prelevato sono le seguenti: vescicole seminali: 59 %; deferente: 67%; epididimo 76 %. In rapporto al ceppo del maschio donatore dello sperma si hanno invece le seguenti variazioni nella incidenza tumorale: C3H: 76 %; BALB/c_f: 68 %; RIII: 54 %.

Assumendo il potere tumorigeno dello sperma come indice della concentrazione in esso di MTV, si deve quindi presumere che tale concentrazione è elevata in tutti e tre i ceppi considerati e che, se qualche differenza

esiste fra i diversi ceppi, questa è in favore del ceppo C3H. In particolare, non si riscontrano differenze significative, sotto questo profilo, fra i maschi C3H e BALB/c_f. Si può perciò concludere che le profonde differenze, rilevate sopra, nella capacità dei maschi C3H e BALB/c_f a trasmettere il proprio MTV alla prole, non sono dovute a differenze nella concentrazione del MTV contenuto nelle vie spermatiche di questi animali. Gli intimi meccanismi che presiedono alla trasmissione del MTV da parte del maschio rimangono dunque oscuri e tutto lascia supporre che essi siano assai più complessi di quanto non si fosse finora immaginato.

RIASSUNTO

Sono riferiti i dati di una indagine sui fattori che influenzano la trasmissione del « mammary tumour virus » (MTV) da parte del maschio. Topi femmina dei ceppi CBA, C3Hb e C57b, prive del MTV, sono state accoppiate con maschi dei ceppi C3H, BALB/c_f e RIII, portatori del MTV, in modo da ottenere quattro diverse colonie di ibridi F_1: CBA × C3H, CBA × BALB/c_f, C3Hb × BALB/c_f e C57b × RIII. Una parte degli ibridi ottenuti da ciascun incrocio nascevano ed erano allevati in presenza del maschio, mentre una parte erano mantenuti separati dal maschio, rimosso dalla gabbia subito dopo il coito fecondante. Come indice della avvenuta trasmissione del MTV paterno, si è presa in considerazione l'incidenza di tumori mammari nella prole derivata. L'analisi statistica dei risultati ottenuti è stata effettuata mediante χ^2.

L'indagine ha dimostrato che la trasmissione del MTV paterno alla prole è influenzata in maniera significativa ed in grado maggiore o minore da almeno tre fattori: (1) la presenza del maschio nella gabbia dopo la nascita dei figli ($\chi^2 = 4{,}359$; $P < 0{,}05$); (2) il tipo della femmina usata per l'ibridizione ($\chi^2 = 7{,}127$; $P < 0{,}01$); (3) il tipo del maschio usato per l'ibridizione, ($\chi^2 = 45{,}049$; $P < 0{,}001$). La diversa capacità dimostrata dai maschi di differenti ceppi a trasferire il proprio MTV alla prole, non è dovuta a differenze di ceppo nella concentrazione del MTV contenuto nelle vie spermatiche degli animali.

RÉSUMÉ

Le rapport contient les résultats d'une enquête sur les facteurs influençant la transmission du « mammary tumour virus » (MTV) par le mâle. On a accouplé des rates des groupes souches CBA, C3Hb et C57b, dépourvues du MTV, avec des mâles des groupes souches C3H, BALB/c_f et RIII, porteurs du MTV, de façon à obtenir quatre colonies différentes d'hybrides F_1 : CBA × C3H, CBA × BALB/c_f, C3Hb × BALB/c_f et C57b × RIII.

Une partie des hybrides obtenus par chaque accouplement a été élevée à la presence du mâle, tandis qu'une autre partie a été séparée du mâle, éloigné immédiatement après le coit fécondant.

L'incidence des tumeurs mammaires de la progéniture a été considérée comme indice de la transmission du MTV paternel.

L'élaboration statistique des résultats obtenus a été effectuée au moyen de χ^2. L'enquête a démontré que la transmission du MTV paternel à la progéniture est sensiblement influencée par trois facteurs, à savoir : (1) La presence du mâle dans la cage après la naissance des jeunes rats : ($\chi^2 = 4{,}359$; $P < 0{,}05$); (2) Le type de la femelle utilisée pour l'hybridation ($\chi^2 = 7{,}127$; $P < 0{,}01$); (3) Le type du mâle utilisé pour l'hybridation ($\chi^2 = 45{,}049$ $P < 0{,}001$).

L'aptitude différente des mâles des groupes divers à transmettre le MTV à la progéniture ne découle pas des différences dans la concentration du MTV contenu dans les tubes spermatiques des animaux.

SUMMARY

The results of an investigation on the factors which influence transmission of the mouse « mammary tumour virus » (MTV) by the male parent are presented. Fenale mice of the CBA, C3Hb and C57b strains, without MTV, were mated with males of the C3H, BALB/c_f and RIII

strains, carrying MTV. Four different colonies of F_1, hybrids were obtained: CBA × C3H, CBA × BALB/c_f, C3Hb × BALB/c_f and C57b × RIII. One part of the hybrids was born and bred in presence of the male parent, whereas another part was kept away from male, which was removed from the cage soon after copulation. The incidence of mammary tumours in the offspring was taken as index of MTV transmission from the male, parent.

Results have shown that the transmission of MTV from the male parent is influenced by at least three factors, namely: (1) the presence of the male in the cage after the birth of its offspring ($\chi^2 = 4{,}359$; $P < 0{,}05$); (2) the type of female used for hybridation ($\chi^2 = 7{,}127$; $P < 0{,}01$); (3) the type of male used for hybridation ($\chi^2 = 45{,}049$; $P < 0{,}001$). The different ability to transmit the MTV to offspring shown by males of different strains is independent of the concentration of MTV in the sperm.

BIBLIOGRAFIA

(1) Staff of the Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory: The existence of nonchromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. *Science 78*, 465-466, 1933.

(2) Bittner J. J.: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science 84*, 162, 1936.

(3) Hummel K. P., Little C. C. e Heddy S. B.: Studies on the mouse mammary tumor agent. II. The neutralization of the agent by placenta. *Cancer Research 7*, 135-136, 1949.

(4) Dmochowski L.: Some data on the distribution of the milk factor. *Brit. J. Cancer 3*, 525-533, 1949.

(5) Andervont H. B.: In utero transmission of the mouse mammary tumor agent. *J. Nat. Cancer Inst. 31*, 261-272, 1963.

(6) Foulds L.: Mammary tumours in hybrid mice: the presence and transmission of the mammary tumour agent. *Brit. J. Cancer 3*, 230-239, 1949.

(7) Bittner J. J.: Transfer of the agent for mammary cancer in mice by the male. *Cancer Research 12*, 387-398, 1952.

(8) Bittner J. J. e Frantz M. J.: Sensitivity of females of C stock to male infection with mammary tumor agent. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 86*, 698-701, 1954.

(9) Peacock A.: A possible mode of transmission of the mouse mammary tumour agent by the male parent. *Brit. J. Cancer 7*, 352-357, 1953.

(10) Severi L., Biancifiori C., Olivi M. e Squartini F.: On hormone dependence in the transmission of mammary tumour agent from males. *In* Endocrine Aspects of Breast Cancer, A. R. Currie ed., pp. 283-290, *E. & S. Livingstone Ltd.*, London, 1958.

(11) Andervont H. B.: Attempt to detect a mammary-tumor agent in strain C mice by estrogenic stimulation. *J. Nat. Cancer Inst. 11*, 73-82, 1950.

(12) Mühlbock O.: Mammary tumor-agent in the sperm of high-cancer-strain male mice. *J. Nat. Cancer Inst. 10*, 861-864, 1950.

(13) Biancifiori C. e Squartini F.: Tumori mammari in ibridi suscettibili trattati con sperma di maschi ad alta incidenza. *Lav. Anat. Pat. Perugia 18*, 137-140, 1958.

INTERVENTI

(*In ordine cronologico*)

Prof. Giuseppe Pompilj

Forse più che sulla relazione del prof. Di Macco, vorrei esprimere la mia opinione su quanto detto finora.

La prof.ssa Federici si informava se il prof. Maccacaro è veramente un biologo o uno statistico mascherato da biologo, perchè in effetti ha dimostrato una grande competenza statistica nella sua esposizione. Ha cominciato con lo scusarsi dicendo che, avendo fatto qualche cosa a cavallo fra la statistica e la biologia, temeva di scontentare sia gli statistici che i biologi. Io non posso parlare a nome dei biologi, ma a nome degli statistici posso dire che siamo rimasti più che soddisfatti.

Il mio intervento riguarda sia la prima relazione di oggi pomeriggio sia quello che è stato accennato nella mattinata, per cui alla ipotesi virale ho avuto l'impressione che si contrapponesse la possibilità di generare dei cancri anche con altri procedimenti, per esempio con dei procedimenti chimici o fisici. Non credo che questo sia un sufficiente motivo per respingere l'ipotesi virale, perchè se mi espongo al freddo e mi prendo l'influenza, la causa occasionale dell'influenza è il freddo ma la causa vera è l'attacco virale. Quindi potrebbe darsi che, assoggettando un individuo ad un trattamento chimico, le sue difese diminuiscano e sia più soggetto all'attacco virale che non in altre condizioni. La statistica non riesce in questo punto a discriminare solo dall'esame di certi aspetti qual'è la vera causa, la causa ultima del fenomeno, perchè riesce solamente a vedere che a certi fenomeni ne resta collegato un altro, che in questo caso sarebbe il cancro. Ma come e perchè resta collegato non è illustrato dalla statistica.

Prof. Giovanni L'Eltore

Premetto che il mio intervento è una richiesta di chiarimenti a quanto è stato magistralmente esposto dal prof. Di Macco. Egli ha tracciato, con quella competenza che caratterizza ogni suo contributo in campo scientifico, un quadro sul quale non possiamo che essere d'accordo ed entusiasti nell'osservare come abbia saputo così bene esporre ed impostare un problema che sovente ha determinato in noi tutti delle zone d'ombra e d'incertezza.

Sono spinto a chiedere un primo chiarimento a causa di una concezione che viene ad essere affermata così autorevolmente e che non può essere smentita, ma può dar luogo a dubbi d'interpretazione. Ammesso e stabilito che si ha una specificità etiologica ed una specificità patogenetica, concetto questo che si richiama a quello del fenomeno infiammatorio, sorge la possibilità di questa domanda : se la frequenza e l'intensità dei fattori esogeni possano condizionare una graduazione di tempo nell'insorgenza e nella manifestazione delle forme tumorali. È noto che fattori esogeni ambientali possono determinare l'apparizione del fenomeno tumorale soltanto quando esiste una patodisposizione, che consenta l'anormale reazione del terreno. Data questa premessa si può ritenere che, con il passare delle generazioni e del tempo, la capacità di adattamento della cellula all'influenza degli stimoli esterni si potenzi e si crei così una resistenza maggiore, che potrebbe spiegare le interessanti conclusioni della relazione del prof. De Castro.

Si tratta di risultanze possibili negli organismi, che indubbiamente hanno sempre dimostrato di poter acquisire una maggiore resistenza e di ridurre la propria patodisposizione ai fattori esogeni che finiscono anche col perdere parte del loro stimolo e della loro virulenza.

Un altro chiarimento concerne la differenza tra il metodo sperimentale e quello statistico. Il metodo statistico è un metodo induttivo, mentre il metodo sperimentale è, il più delle volte, un metodo deduttivo, perchè si pone una ipotesi e da questa ipotesi si effettuano esperimenti per giungere alla dimostrazione dell'ipotesi. È un metodo che integra il metodo induttivo statistico, che resta indubbiamente fondamentale per la valutazione obbiettiva dell'incidenza dei fenomeni biologici e sociali.

Prof. Gennaro di Macco

Il prof. Pompilj ha chiesto se l'azione del virus nella genesi di una neoplasia maligna possa essere favorita da altri fattori ed ha citato l'esempio della infezione influenzale e del freddo. È questo un chiaro esempio — nel gioco dei fattori patodisponenti — dell'azione concomitante di due fattori eziologici. Sino alla metà del secolo passato o poco più si è ritenuto che la perfrigerazione dell'organismo fosse la causa unica delle malattie reumatiche cosiddette « a frigore ». Quando furono scoperti i microbi, circa cento anni or sono, e furono riconosciuti il pneumococco e gli altri batteri della polmonite, si escluse completamente l'azione del freddo e si ritenne che causa unica della malattia infettiva fosse il microbo. Nella Enciclopedia Medica Italiana (1956), infatti, nella voce « Reumatologia » il freddo non è neppure ricordato! I due fattori invece si integrano nel senso che nella infezione polmonitica (ad es. da pneumococco o da virus) il microbo è la causa determinante e il freddo è la causa concomitante patodisponente, che mette l'organismo in una condizione di minorata resistenza tale da consentire al microbo di moltiplicarsi e provocare l'infiammazione.

Questi rapporti concausali tra due o più fattori possono accadere in tutti i fenomeni patologici, quando l'azione della causa patogena è condizionata dal terreno, cioè dalla reattività dell'organismo, vale a dire dalla disposizione che può essere più o meno minorativa (patodisposizione).

Questo fatto può accadere anche per i virus, nel caso delle neoplasie, come per tutte le altre cause cancerigene. Sta di fatto che quando si usano gli idrocarburi cancerigeni nel ratto per ottenere, ad esempio, un sarcoma sottocutaneo, se si inietta una certa dose (un milligrammo di idrocarburo) il sarcoma si sviluppa nell'80-90 % dei soggetti, se si iniettano invece 5 mg. il sarcoma insorge in tutti i ratti. Tale diversità della resistenza, dipende dal fatto che nell'organismo possono esistere condizioni favorevoli per cui l'effetto della sostanza chimica viene neutralizzato. La variabilità non si manifesta con le dosi massicce.

La parte della Oncologia che tratta delle condizioni di resistenza al cancro è una delle meno sviluppate, mentre esistono molti fattori che inibiscono l'azione delle cause cancerigene nell'organismo. In U. S. A. è stato studiato di recente l'aspetto immunitario che si rivela sempre più importante di quanto non si pensasse negli anni passati.

L'intervento di fattori determinanti e di fattori realizzanti è frequentissimo, non solo nella cancerogenesi, ma anche in molti altri fenomeni patologici. Quando lo stimolo patogeno è di notevole intensità, vengono allora superate le resistenze connesse alla variabilità individuale e lo stimolo è patogeno in modo assoluto. Qui vige la causalità, mentre nel primo caso, cioè con stimoli discriminativi in rapporto al terreno, vige la casualità in riferimento alla variabilità individuale.

Il quesito dell'amico prof. L'Eltore verte sull'adattamento delle cellule agli stimoli patogeni. Considerando il phylum questo evento può verificarsi mediante una mutazione. Il problema della mutazione è importantissimo per la cancerogenesi e rappresenta il punto oscuro della patogenesi. È da pensare che stimoli di vario genere (chimici, fisici e biologici) possano agire sulle cellule determinando condizioni che favoriscono l'equilibrio definito mutazione, cioè una modificazione del genotipo, quindi ereditariamente trasmissibile da una cellula all'altra. Si tratta della insorgenza di un carattere nuovo per il quale la cellula diventa autonoma, indipendente dagli stimoli metabolici che normalmente regolano i fenomeni proliferativi.

Questa indipendenza, prima inesistente, è un fenomeno che rientra tra quelli intesi come mutazione, perchè è trasmissibile ereditariamente e in modo obbligato a tutte le cellule che discendono dalla cellula nella quale si è verificata la modificazione metabolica.

Per quanto riguarda i metodi induttivo e deduttivo, è ovvio che i due metodi siano applicati continuamente, secondo le esigenze metodologiche. Non si può far progredire la conoscenza solo con il metodo induttivo o solo con quello deduttivo: sono due aspetti complementari di uno stesso procedimento razionale, come avviene nel sistema neuro-vegetativo per la parte trofotropica o parasimpatica o colinergica e la parte ergotropica ortosimpatica, mirabilmente integrate.

SESSIONE 3

L'IMPIEGO DEL METODO STATISTICO NELLE RICERCHE SUI TUMORI NELLE POPOLAZIONI UMANE

PRESIDENTE

Prof. PIETRO VERGA - *Presidente della Società italiana di cancerologia*

Prof. BENEDETTO BARBERI
Direttore Generale dell'Istituto Centrale di Statistica

I MODELLI TEORICI NELLE RICERCHE MEDICHE SULLE POPOLAZIONI UMANE

1. PREMESSA

Nel corso degli ultimi decenni sotto l'impulso e su l'esempio di quanto accadeva nel vicino campo della biologia vegetale e animale anche la medicina e la biologia medica si sono decisamente avviate verso più moderni metodi scientifici di ricerca, sia nel campo sperimentale che in quello osservazionale. Tali metodi si concretano nel più sistematico e consapevole ricorso all'ausilio di modelli teorici (1) ai fini della formazione di idonei disegni o piani di esperimenti e della interpretazione dei risultati.

Non è che nel passato i ricercatori non si siano in qualche modo avvalsi di modelli teorici nella condotta delle loro ricerche, ma è certo che quei modelli risentivano fortemente dell'elemento soggettivo rappresentato dalla personalità e dalla formazione mentale del ricercatore per cui i risultati da essi ottenuti si prestavano a ben pochi confronti sia nel tempo, sia nello spazio.

La moderna metodologia scientifica ha permesso di ridurre notevolmente questo aspetto soggettivo delle ricerche e ciò essa ha fatto principalmente attraverso la casualizzazione degli esperimenti secondo precisi principi forniti dal calcolo delle probabilità e dalla statistica matematica, di cui quello può essere considerato un ramo.

Non è dunque superfluo soffermarsi su questo problema della funzione e dell'impiego dei modelli teorici nelle ricerche mediche con particolare riguardo a quelle condotte su popolazioni umane, sia in rilevazioni di massa che in indagini campionarie di natura sperimentale od osservazionale.

---

(1) Una significativa indicazione di questo crescente impiego dei modelli teorici e, in particolare, dei modelli probabilistici nelle ricerche di medicina e di biologia medica può ricavarsi dal fatto che, in una delle maggiori manifestazioni scientifiche nel campo della probabilità e della statistica promosse da uno dei maggiori cultori della materia, il professore americano J. NEYMAN dell'Università di Berkeley in California, un intero volume degli atti è dedicato alle comunicazioni scientifiche relative alle applicazioni dei metodi statistici nel campo della biologia e della medicina (Cfr. *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, June 20-July 30, 1960, Vol. IV — *Biology and problems of Health*, Ed. by J. NEYMAN, University of California Press, 1961).

2. Ruolo dei modelli teorici

I modelli teorici sono in se stessi delle costruzioni razionali con cui la mente cerca di darsi una spiegazione della legge o meccanismo di produzione di un dato fenomeno. Essi sono dunque degli strumenti che hanno, per così dire, la funzione di mediatori tra il mondo delle idee che è proprio della nostra mente e il mondo ad essa esterno dei fenomeni. Si tratta di due mondi eterogenei che solo attraverso il congegno dei modelli teorici possono essere messi in contatto l'un l'altro o confrontarsi reciprocamente ai fini di una sempre più precisa aderenza della rappresentazione mentale con la effettiva legge di prodursi del fenomeno.

Lo scopo di questa costruzione teorica è quello di arrivare alla previsione, la quale non è altro che conoscenza, per così dire, dinamica del fenomeno studiato.

Se un modello teorico non servisse a questa funzione di previsione, esso non sarebbe in effetti un modello teorico, ma semplicemente un'astratta costruzione mentale di natura puramente intellettualistica.

Per rispondere a queste esigenze i modelli teorici debbono soddisfare a certe condizioni (1), la prima delle quali è che essi debbono essere basati sui fatti, cioè sulle conoscenze fattuali che costituiscono il patrimonio delle conoscenze intorno ai vari fenomeni.

Un modello teorico non è che l'organizzazione razionale dei dati e delle informazioni esistenti nel momento in cui viene elaborato.

Si intravede subito che per ogni fenomeno possono aversi più modelli teorici dipendenti dalla qualità e quantità dei dati fattuali disponibili e delle ipotesi introdotte per la loro interpretazione ed organizzazione ai fini della costruzione del modello teorico.

La validità di uno o più modelli teorici concernenti uno stesso fenomeno è decretata dall'esperienza, cioè dalla verifica tra le deduzioni fornite dal modello ed i risultati ricavati da una ricerca sperimentale organizzata ai fini della verifica del modello stesso.

Le relazioni tra dati fattuali e modello teorico possono essere sintetizzate in una relazione che potrebbe essere simbolicamente scritta:

$$F \cdot H = M$$

in cui F stia ad indicare il fattore fattuale ed H il fattore concettuale o ipotetico del modello teorico M.

Può vedersi che i soli fatti ($H = 0$), ovvero le sole ipotesi ($F = 0$) non sono sufficienti a stabilire un modello teorico e quindi, in generale, la teoria di un fenomeno.

Da ciò si deduce la enorme importanza dell'indagine statistica nel mondo scientifico odierno essendo la statistica l'unica e insostituibile sor-

(1) Cfr. B. Barberi, *Il metodo statistico nello studio dei fenomeni osservazionali*, Boringhieri, Torino, 1962.

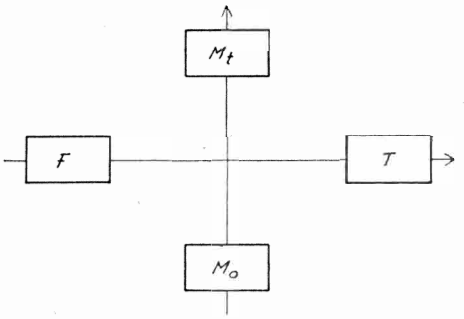
gente di conoscenze fattuali senza delle quali non possono darsi modelli teorici di un fenomeno e quindi progressi nella conoscenza scientifica di esso.

Nel caso delle ricerche interessanti il campo della medicina e della biologia medica i problemi della costruzione di idonei modelli teorici risultano particolarmente complessi e qualche volta possono apparire insuperabili nelle ricerche condotte su popolazioni umane.

Queste più gravi difficoltà rispetto a quelle che si incontrano in altri rami del sapere possono in parte spiegare e giustificare il ritardo con cui i moderni metodi di ricerca scientifica si affermano e sviluppano nel campo medico non solo in Italia ma anche in altri Paesi che pure da tempo occupano una posizione di avanguardia negli studi di medicina e di biologia medica.

3. Modelli teorici e modelli sperimentali

Per approfondire il meccanismo di intervento dei modelli teorici nella ricerca scientifica può essere opportuno sintetizzare in una rappresentazione grafica le relazioni intercedenti tra modelli teorici e ricerche sperimentali od osservazionali. Tali relazioni possono essere sintetizzate in una rappresentazione come quella qui riprodotta.



In tale rappresentazione l'ascissa orientata può essere interpretata come l'asse dei tempi e l'ordinata come il fronte della conoscenza (1) posseduta ad una certa data intorno ad un fenomeno.

Il rettangolo F denota le basi fattuali, il rettangolo M_t in alto il modello teorico di cui è stato detto, il rettangolo M_o in basso l'esperimento che viene condotto per saggiare la validità del modello teorico e, infine, il rettangolo T a destra il confronto attraverso i cosiddetti « testi di significatività » o altri mezzi matematici della concordanza dei risultati sperimentali con quelli deducibili dal modello teorico.

I momenti fondamentali della ricerca scientifica sono quelli della costruzione del modello teorico M_t e della correlativa impostazione del modello sperimentale od osservazionale M_o, che può essere configurato come la riflessione sul piano della realtà del sovrastante modello teorico.

Il confronto finale T fra i risultati è condizionato, infatti, alle modalità di costruzione di tali modelli, i quali dovrebbero configurarsi come due sistemi biunivocamente corrispondenti.

(1) Cfr. B. Barberi, opera citata.

Nella misura in cui questa relazione non è soddisfatta vengono a mancare le condizioni per la verifica dei risultati sperimentali e la conseguente impossibilità di stabilire se eventuali divergenze o concordanze siano di natura casuale o sistematica.

Nelle ricerche condotte nel campo della biologia vegetale e animale, compresa la genetica, i ricercatori si avvalgono di modelli teorici in certo modo prefabbricati forniti dal calcolo delle probabilità.

Nella costruzione di questi modelli teorici i probabilisti, sull'esempio di G. Bernoulli fondatore del calcolo delle probabilità, si avvalgono della suggestiva rappresentazione fisica schematizzata da una o più urne contenenti palline di vari colori. Nello schema che porta il nome di Bernoulli viene considerata un'unica urna con palline di due colori, ad esempio bianche e nere, in cui il rapporto

$$p = \frac{N_b}{N}$$

tra il numero N_b delle palline bianche e il numero totale N delle palline contenute nell'urna può essere assunto come un parametro caratteristico dell'urna.

Tale rapporto, che caratterizza la composizione dell'urna e che statisticamente si può sempre configurare come una frequenza relativa, viene designato con la parola « probabilità » nella teoria omonima.

Senza entrare nel merito di tale identificazione della probabilità come una frequenza relativa ad una grande collettività (1), può essere sufficiente dire che la definizione statistica di probabilità è quella più comunemente accettata, specialmente nel campo degli sperimentatori sull'esempio di R. A. Fisher ed altri.

Tutti i modelli probabilistici nascono dall'urna bernoulliana attraverso procedimenti più o meno elaborati. Il prototipo di tali modelli è certamente quello costruito dallo stesso Bernoulli e designato con tale nome ovvero con quello di modello o di distribuzione binomiale. Tale modello viene costruito estraendo dall'urna bernoulliana campioni di n palline ciascuno, con sorteggio casuale e rimettendo dopo ogni estrazione la pallina nell'urna.

Oltre alla casualità dell'estrazione, l'unica condizione richiesta per il modello binomiale classico di tipo simmetrico è che il numero delle palline bianche contenute nell'urna sia eguale o poco diverso dal numero delle palline nere, cioè che sia $p = 1/2$ o una frazione poco diversa da tale valore.

Supponendo di avere estratto tutti i possibili campioni della prefissata numerosità n questi possono essere pensati raccolti in una seconda urna che potrebbe essere detta l'urna dei campioni.

(1) Cfr. G. P. Wads Worth e J. G. Bryan, *Introduction to Probability and Random Variables*, New York, 1960.

La distribuzione binomiale si riferisce proprio a questa seconda urna dalla quale può ricavarsi appunto la distribuzione percentuale dei campioni di tale urna aventi individualmente

$$0,\ 1,\ 2,\ \ldots,\ x,\ \ldots\ n$$

palline bianche.

La legge di Bernoulli dice che la frequenza relativa dei campioni con x palline bianche è data dalla formula

$$y_x = \binom{n}{x} p^x q^{n-x}$$

la quale per

$$x = 0,\ 1,\ \ldots\ n$$

fornisce gli $n + 1$ termini dello sviluppo del binomio

$$(p + q)^n$$

in cui

$$q = 1 - p$$

Come è noto, dal modello bernoulliano binomiale si diramano, per così dire, altri modelli tra cui di primaria importanza sono il modello della distribuzione detta normale ed il modello della distribuzione detta di Poisson.

Alla distribuzione normale che, come è noto, è il pilastro che regge l'intera teoria non solo del calcolo delle probabilità, ma anche delle ricerche sperimentali, si perviene nell'ipotesi in cui il rapporto p tra le palline bianche ed il numero totale delle palline non sia eccessivamente piccolo; in questo caso i campioni di numerosità n devono prendersi piuttosto grandi, in pratica di numerosità superiore, almeno, a $n = 30$.

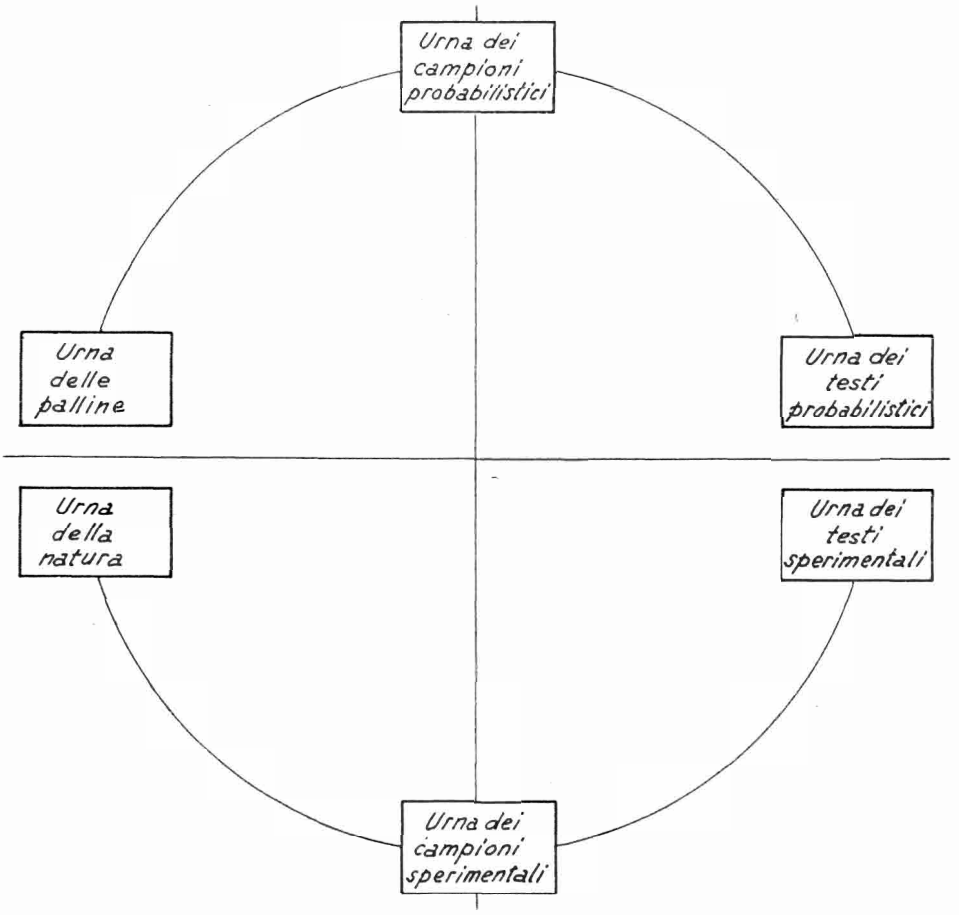
Alla distribuzione di Poisson si arriva oltrepassando, per così dire, l'ipotesi della legge normale, cioè supponendo che nell'urna la proporzione p delle palline bianche diventi piccolissima. In questo caso, supponendo che n cresca sufficientemente in modo però che il prodotto

$$pn = m$$

si mantenga finito, cioè che non tenda a zero o all'infinito, si arriva alla distribuzione di Poisson, che nel campo della medicina e della biologia medica esplica un ruolo forse di gran lunga più importante di quello della legge normale.

Esistono delle fasce di valori di n e di p per cui le tre distribuzioni teoriche: binomiale, normale e di Poisson, risultano approssimativamente coincidenti. Ma in pratica un fenomeno che obbedisca alla legge di Poisson deve essere considerato appartenente ad una collettività differente da quella dei campioni binomiali e della sua estensione normale.

Nel campo della sperimentazione e dell'osservazione medica di cui trattasi, l'accennata schematizzazione delle relazioni fra modelli teorici e modelli sperimentali può essere precisata col linguaggio delle urne nel modo qui di seguito indicato.



I dati fattuali possono essere simboleggiati da una urna detta da alcuni urna della natura.

Il modello teorico può essere configurato nell'urna dei campioni probabilistici ed il modello sperimentale nell'urna dei campioni sperimentali; infine, si ha l'urna dei testi di significatività.

Come si è detto, per i probabilisti l'urna della natura è rappresentata dall'urna delle palline bianche e nere, da cui si ricava l'urna dei campioni con i procedimenti accennati ed altri che caratterizzano altri tipi di modelli probabilistici. Attraverso la comoda finzione delle palline, la costruzione di tali distribuzioni campionarie non presenta difficoltà concettuali partendo dalle semplici premesse sulla composizione dell'urna. Ma trasportando la

ipotesi della composizione dell'urna delle palline al caso dell'urna della natura, si avverte immediatamente che in quest'ultima urna i problemi si pongono in modo di gran lunga più complesso.

Invero, l'ipotesi delle palline nell'urna è che le palline stesse siano *indistinguibili* eccetto che per il colore bianco o nero. L'equivalente delle palline nell'urna della natura è costituito dalle *unità sperimentali* che, nel caso in esame, vengono supposte costituite da persone fisiche. Ma le difficoltà non cesserebbero se l'urna si pensasse popolata da animali sperimentali e altro materiale sperimentale per altre indagini.

Intesa l'urna della natura nella più larga accezione di urna rappresentativa della collettività di individui esistenti in un paese o in un dato territorio o anche degenti in un luogo di cura, si pone il problema dell'assimilazione di tali unità sperimentali alle palline dell'urna probabilistica e poi quello, per così dire, della loro colorazione.

Il primo problema non può essere risolto che distinguendo la collettività di cui trattasi in una o più sottocollettività, ciascuna costituita da individui configurabili come indistinguibili l'un l'altro, rispetto ai caratteri considerati per la formazione delle sottocollettività.

Questo procedimento che corrisponde a ciò che nel campo statistico viene detto della stratificazione o procedimento di Poisson (da non confondersi con la distribuzione o legge di Poisson) equivale, in definitiva, a mettere al posto dell'unica urna della natura un sistema di urne racchiudenti gli stessi elementi della prima, convenientemente suddivisi in sottocollettività.

In questo modo la grezza ed eterogenea collettività che sempre si presenta in natura viene, per così dire, selezionata e standardizzata e tale processo può essere spinto teoricamente quanto si vuole, ma in pratica in misura limitata ai principali caratteri distintivi della considerata collettività umana, ad esempio: sesso, età, peso, statura, ecc. La scelta di tali caratteri distintivi per la formazione delle sottocollettività è legata allo scopo della ricerca. Al riguardo può essere opportuno rilevare che, limitando convenientemente lo scopo della ricerca, anche le sottocollettività dell'urna della natura possono essere convenientemente limitate. Se, ad esempio, lo scopo dell'indagine è lo studio dei tumori ginecologici, la collettività viene naturalmente a restringersi a quella delle donne e, tenuto conto della scarsa incidenza o prevalenza dei tumori nelle età giovanili, l'ulteriore ripartizione di tale sottocollettività in classi di età può essere ristretta a poche classi, in ognuna delle quali peraltro le donne potrebbero essere ulteriormente suddivise secondo il numero dei figli avuti o gli anni di matrimonio.

Questo processo di stratificazione delle collettività dell'urna della natura costituisce certamente lo stadio più difficile dell'impostazione di una ricerca per le infinite difficoltà che esso in pratica presenta.

Queste difficoltà sotto vari aspetti possono essere ancora più rilevanti quando vengono considerate urne parziali della natura, quali possono essere, ad esempio, quelle rappresentate dai ricoverati in un istituto di cura.

Anche se il numero dei ricoverati è abbastanza numeroso, come nei grandi ospedali, la formazione di strati omogenei è resa difficile e talvolta impossibile per la natura selezionata delle unità ricoverate.

Segue che il passaggio alla seconda fase della ricerca, cioè idealmente alla costruzione dell'urna dei campioni sperimentali, può essere talvolta un'impresa quasi disperata volendo rispettare le regole che hanno presieduto alla costruzione dell'urna dei campioni probabilistici.

È per gli errori commessi in questa fase che gran numero di indagini sperimentali ed osservazionali anche costose hanno dato risultati del tutto fallaci o di impossibile interpretazione. Al riguardo potrebbero essere citate le numerosissime indagini compiute specialmente in America sulla pretesa azione cancerogena del fumo delle sigarette.

Un'eloquente elencazione e dimostrazione degli errori dovuti ad errato campionamento sperimentale trovasi negli atti della 33ª Sessione dell'Istituto Internazionale di Statistica (Parigi 1961), di cui una sessione (1) venne appunto dedicata a tale argomento.

Solo supponendo superate queste difficoltà e condotte a termine le rilevazioni sperimentali è possibile arrivare alla fase finale della ricerca in cui i risultati di questa vengono messi a confronto con i risultati teoricamente deducibili dall'urna dei campioni probabilistici.

Se le varie operazioni sperimentali ed osservazionali sono state condotte secondo le regole teoriche che presiedono alla costruzione dei modelli probabilistici, in quest'ultima fase potrà concludersi la ricerca. Ma tale parola « conclusione » deve essere intesa « cum grano salis » perchè in effetti più che di una conclusione si tratta dell'apertura di prospettive per nuove ricerche.

È noto che i testi di significatività si concretano nel rigetto di una ipotesi per la quale generalmente viene presa l'ipotesi che eventuali discordanze tra un certo valore standardizzato del modello teorico e quello standardizzato del modello sperimentale siano di natura casuale.

Per questi testi il calcolo delle probabilità ha costruito un terzo tipo di distribuzioni campionarie, costituite da campioni ideali collegati a tipi di valori sostanzialmente definiti o riconducibili a rapporti tra varianze. I più noti ed usati tipi di distribuzioni del genere sono quelli relativi ai valori indicati con le lettere χ^2, t, F, rispettivamente introdotti nella statistica da K. Pearson, Student e Fisher-Snedecor.

Questa parte della ricerca sperimentale viene il più delle volte sviluppata meccanicamente, in ciò spinti anche dall'esistenza di tavole e prontuari per la facile esecuzione dei calcoli. Ma come trovasi frequentemente sotto-

---

(1) Cfr. H. L. Stewart e K. M. Herrold, *A critique of experiments on attempts to induce cancer with tobacco derivatives*;

— J. Berkson, *Difficulty of interpretation of the « association » of death rates and physical factors;*

— E. C. Hammond, *Prospective studies on smoking in relation to death rates.* Bulletin de l'Institut International de Statistique, Actes de la 33e Session, Parigi 1961. Tome XXXIX, 3e Livraison, Paris, 1962.

lineato, specialmente nelle opere di statistica medica, anche in questo giudizio di significatività è necessario che siano tenute presenti le varie circostanze dell'esperimento o della osservazione che possono avere più o meno occultamente influito sui risultati ottenuti.

Non è comunque da dimenticare (1) che la cosiddetta significatività non è che una forma abbreviata per dire che si tratta di un giudizio condizionato ad un prefissato grado di attendibilità o di probabilità che l'affermazione possa non essere vera.

4. Modelli binomiali e normali

Tutta la sperimentazione moderna e i relativi testi di significatività, di cui è stato ora detto, poggiano sull'ipotesi che i campioni sperimentali appartengono ad un'urna assimilabile a quella dei campioni probabilistici.

La collettività di tali campioni obbedisce generalmente alla legge normale delle probabilità, anche quando l'urna delle unità primarie presenta una distribuzione delle palline non conforme alle condizioni richieste per la normalità.

I disegni sperimentali cercano di realizzare questa condizione attraverso le operazioni di *casualizzazione* della scelta delle unità sperimentali e del trattamento da applicare alle unità stesse.

Già si è detto della generale esigenza nel campo della medicina e della biologia medica di campioni stratificati formati mediante estrazione casuale delle unità sperimentali dalle sottocollettività dell'urna della natura.

Nel caso di applicazione di due o più trattamenti, anche l'assegnazione di questi alle unità sperimentali deve essere affidata al caso, ricorrendo a tal fine agli appropriati accorgimenti tecnici di casualizzazione.

I disegni sperimentali dei quali si tratta nelle opere dedicate all'argomento furono a suo tempo ideati e trovano sempre larga applicazione nel campo della genetica agraria e della sperimentazione agricola e zootecnica in generale. Il linguaggio con cui tali disegni vengono illustrati può essere non sempre di aiuto al ricercatore medico ed al ricercatore di biologia umana. In quei disegni si parla, infatti, di appezzamenti o parcelle di terreno, di suddivisione del terreno sperimentale in blocchi ulteriormente suddivisi in appezzamenti sui quali vengono praticati trattamenti attribuiti al caso.

Nella teoria statistica dei campioni casuali i due disegni fondamentali, noti col nome di disegno a casualizzazione completa e di disegno a casualizzazione per blocchi, corrispondono ordinatamente ai campionamenti semplici ed ai campionamenti stratificati.

---

(1) Cfr. F. J. Moore, F. B. Cramer e R. G. Knowles, *Statistics for Medical Students and Investigators in the Clinical and Biological Sciences*, Filadelfia, 1951.

Queste terminologie potrebbero essere adottate anche nel campo della sperimentazione medica.

La sperimentazione medica deve ancora formarsi un proprio linguaggio e una propria terminologia (1); non si tratta di una questione formale ma di una indilazionabile esigenza per consentire una rapida e sicura interpretazione dei disegni sperimentali e dei loro risultati.

A titolo di esempio, l'equivalente medico della sperimentazione a blocchi può essere messo in evidenza dal seguente schema:

TRATTAMENTO	BLOCCHI (Strati)			TOTALE
	S_1	S_2	S_3	
T_1	y_{11}	y_{12}	y_{13}	y'_1
T_2	y_{21}	y_{22}	y_{23}	y'_2
T_3	y_{31}	y_{32}	y_{33}	y'_3
TOTALE . . .	y_1	y_2	y_3	y

In questo schema viene fatta l'ipotesi dell'applicazione di tre trattamenti, di cui il terzo avente il valore di controllo ad una collettività di unità sperimentali suddivise in tre strati. Dal primo strato delle sottocollettività dell'urna della natura vengono estratti tre campioni, ad esempio, di 5 individui ciascuno per l'assegnazione a caso dei tre trattamenti, dal secondo strato viene proceduto in modo analogo, cioè scegliendo tre gruppi di cinque unità sperimentali ciascuno e così per il rimanente strato.

In questo modo, supposto effettuato il trattamento della prima riga, si hanno i risultati forniti dalle unità sperimentali dei vari strati che forniscono perciò l'effetto del trattamento fra gli strati, i quali possono essere ad esempio suddivisioni delle persone sperimentali secondo classi di età o secondo classi del peso corporeo o secondo i caratteri combinati che definiscono ciascuno strato. Analogamente dicasi per i risultati del secondo trattamento e per quelli del controllo.

Leggendo i risultati per colonna possono aversi gli effetti dei trattamenti in gruppi omogenei di unità sperimentali.

Come è stato detto nel caso specialmente della sperimentazione con unità sperimentali umane, di notevole importanza sono i problemi relativi alla scelta di tali unità secondo le regole della casualizzazione e della stratificazione.

Attraverso l'adozione di tali rigorose regole probabilistiche queste difficoltà possono essere in parte superate, in quanto l'osservanza delle re-

(1) Cfr. D. MAINLAND, *Elementary Medical Statistics. The Principles of Quantitative Medicine*, Filadelfia, 1952.

gole in questione garantisce entro certi limiti l'attendibilità dei risultati anche se conseguiti su un numero esiguo di unità sperimentali. Nel caso del prospetto precedente, al limite, da ogni strato potrebbero essere prese tre unità per l'assegnazione a caso di uno dei trattamenti indicati nella prima colonna.

La teoria probabilistica in questa materia è, per così dire, incoraggiante per i ricercatori, in quanto permette di affermare che più esperimenti compiuti su diversi piccoli campioni di unità sperimentali permettono di ricavare maggiori informazioni di un unico esperimento su un grande campione anche formato con le stesse unità sperimentali.

5. Modelli e processi di Poisson

Specialmente nel campo della medicina e in questa nella sperimentazione su popolazioni umane, l'urna della natura non fornisce sempre le unità sperimentali di campioni soggetti alla legge normale, ma ben spesso presenta il caso di unità sperimentali e di campioni che si allontanano in varia misura da tale legge per passare nell'ambito di quella di Poisson.

Nel caso dell'urna delle palline ciò si ha quando le palline bianche in essa contenute costituiscono una piccolissima frazione del totale delle palline. Nel caso dell'urna della natura relativa a popolazioni umane, il caso di cui trattasi si verifica, per così dire, in grande stile sul piano macroscopico delle statistiche dei fenomeni di massa.

Le persone malate in genere costituiscono ad una certa data una piccolissima percentuale della popolazione totale; anche considerando la sola collettività dei malati, le persone affette da una data malattia sono in genere anch'esse una piccolissima percentuale del totale dei malati. Analogamente dicasi per la mortalità generale e specifica per età o causa di morte.

Le urne della natura costituite da tali collettività presentano la percentuale p prossima al limite inferiore in cui trova validità la legge di Poisson, che è appunto la legge delle piccole probabilità.

I problemi di interpretazione dei risultati su esperimenti soggetti alla legge di Poisson non trovano perciò riscontro nei problemi di analisi dei risultati sperimentali di campioni soggetti alla legge normale. Tuttavia anche i risultati forniti dallo schema di Poisson possono essere confrontati con il corrispondente modello teorico poissoniano ed il confronto fra frequenze osservate e frequenze fornite dallo schema teorico può essere assoggettato a un testo di significatività che, nel caso specifico, è il « chi quadrato ».

Ai fini che interessano può essere sufficiente ricordare la legge che governa i processi di Poisson

$$p_x = e^{-mt} \frac{(mt)^x}{x!}$$

In tale espressione le grandezze m e t sono dei parametri caratteristici del processo.

Il parametro t denota non un tempo di calendario, ma nel caso ad esempio della serie storica la *durata* del periodo di osservazione che può essere ad esempio 1 anno, 2 anni, ...più anni.

Il parametro m, usualmente indicato nei trattati di probabilità con la lettera greca «lambda», può essere interpretato come una costante fisica che determina la densità degli eventi osservati nel considerato intervallo di tempo.

Per interpretare il significato della probabilità p_x può essere utile ricorrere all'analogia dello schema delle urne e della distribuzione campionaria da esso ottenuta. Nel caso dei processi di Poisson l'intervallo di tempo t si immagina suddiviso in subintervalli o segmenti sull'asse dei tempi di grandezza $1/n$.

Per un intervallo di ampiezza t il numero di tali segmenti risulta

$$n' \doteq nt$$

per n' deve intendersi il numero intero più vicino a nt.

Ognuno di tali segmenti può essere paragonato ad una pallina dello schema delle urne per cui, nel caso in esame, si avrebbe un campione di numerosità n' pari al numero di segmenti in cui è stato suddiviso l'intervallo di tempo t considerato.

Riferendosi allo schema delle urne ed ai modelli di carcinogenesi, ognuno di tali segmenti può essere pensato come una pallina di colore bianco se in esso non cade nessuna apparizione di tumore e di colore nero se invece in esso si sia verificato l'evento della insorgenza di un tumore.

Pertanto dopo un tempo t di osservazione ognuno degli n' segmenti potrà presentarsi di colore bianco o di colore nero a seconda che in esso non si sia o si sia verificato l'evento costituito dall'apparizione di un tumore.

In effetti in uno di detti intervalli possono apparire più tumori, ma se gli intervalli si fanno di lunghezza sufficientemente piccola tale eventualità può essere ritenuta trascurabile, quindi la formula di Poisson sta a rappresentare la probabilità p di trovare x segmenti neri, cioè x apparizioni di tumori nel periodo di osservazione t.

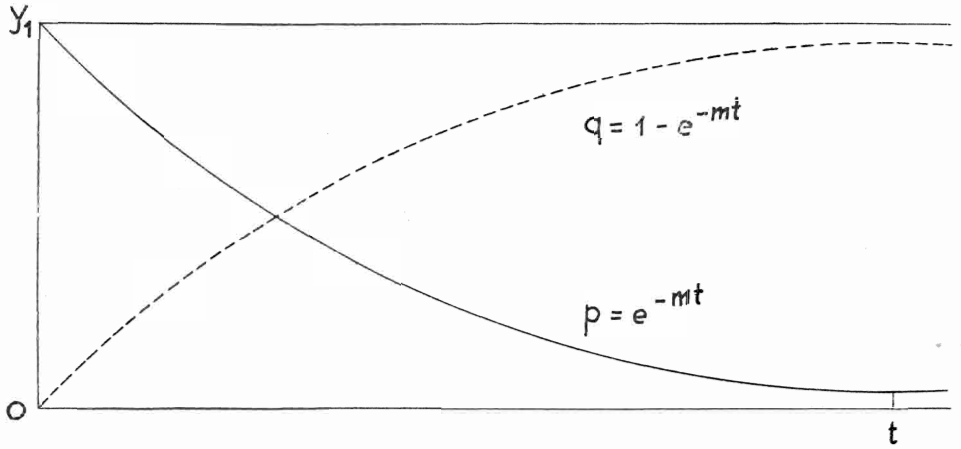
La probabilità che in detto intervallo di tempo non si siano verificati tumori si ottiene pertanto dalla formula di Poisson in corrispondenza del valore della variabile $x = 0$ ed è data dalla relazione

$$p = e^{-mt}$$

La probabilità complementare, cioè di trovare uno o più segmenti neri corrispondenti all'insorgenza di tumori, risulta pertanto

$$q = 1 - e^{-mt}$$

Queste funzioni possono essere graficamente illustrate dal diagramma in cui le ordinate della curva decrescente forniscono la probabilità di non trovare segmenti neri e la curva tratteggiata la probabilità complementare di trovare detti eventi.



La probabilità che in un periodo di osservazione di durata t non si siano verificati eventi carcinogeni può essere interpretata come un « periodo di induzione » e molte ricerche nel campo della carcinogenesi tendono appunto alla determinazione dell'intervallo t di tempo intercedente tra la presunta iniziazione del cancro e la sua manifestazione clinica.

Ma delle applicazioni dei modelli stocastici alle ricerche sulla carcinogenesi viene trattato in apposita comunicazione di questo Simposio alla quale si rimanda.

6. Altri modelli teorici

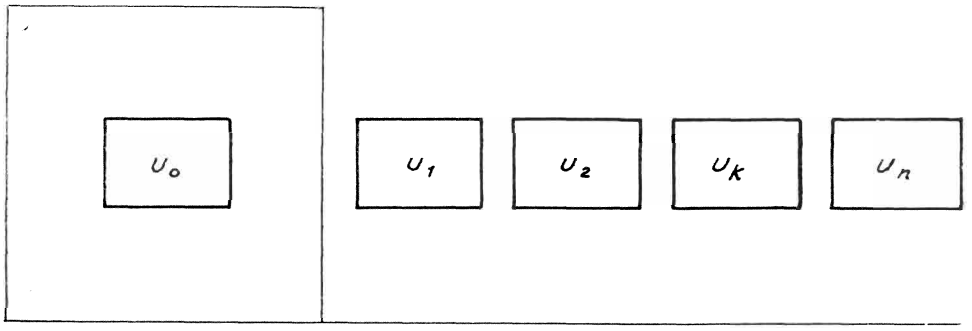
Oltre ai modelli illustrati più sopra le ricerche mediche, sia osservazionali sia sperimentali, si sono avvalse e si avvalgono di un gran numero di altri modelli teorici sia di natura probabilistica che di natura analitica.

Come sempre accade nel processo di sviluppo della ricerca scientifica, questi modelli vengono presi da altri campi di ricerca nei quali da tempo le esigenze sia scientifiche sia pratiche provocarono l'ideazione dei disegni sperimentali o osservazionali.

Tra questi modelli teorici, generalmente di natura assai specializzata e che quindi possono interessare solo determinati settori di ricerca, particolare interesse, sia pure per differenti ragioni, presentano il modello proposto da G. Polya detto della teoria del contagio e i modelli dell'analisi sequenziale originariamente elaborati durante la seconda guerra mondiale da A. Wald per il controllo delle commesse belliche all'industria americana.

Il modello di Polya può essere configurato come un modello di processo stocastico analogo a quello di Poisson, senza peraltro che il tempo di osservazione vi entri esplicitamente.

Esso può essere brevemente illustrato con lo schema delle urne considerato, come è messo in evidenza dalla seguente rappresentazione grafica.



In tale sistema di urne, di cui una U_0 può essere detta l'urna di inizio del processo, tutte le urne si suppongono contenere delle palline marcate con i segni $E_1, E_2, \ldots . E_k, E_n$; invece di tali segni le palline potrebbero essere di colore differente, cioè si potrebbe dire che ogni urna contiene palline di n colori differenti.

Dall'urna U_0 si estrae una pallina ad esempio col segno E_k; in tale caso, dopo rimessa la pallina nell'urna U_0, si procede alla estrazione di una nuova pallina dall'urna U_k, cioè dall'urna che porta lo stesso indice della pallina estratta dall'urna U_0. La pallina estratta dall'urna U_k potrà a sua volta portare un segno E_2 ed in tale caso, dopo rimessa la pallina nella propria urna, l'estrazione prosegue nell'urna U_2 e così via; cioè ogni nuova estrazione si fa nell'urna contrassegnata dall'indice della pallina della estrazione che precede.

Lo schema del Polya non è che un caso particolare di processo stocastico che rientra in quello che i probabilisti chiamano le catene di Markov. Il Polya stesso (1) ne ha dato una spiegazione attraverso l'osservazione dei giorni piovosi e senza pioggia.

Un metereologo, osserva il Polya, notando la successione dei giorni con pioggia e senza pioggia in una data località, può ricavare l'impressione che nell'insieme ogni giorno ha la tendenza a rassomigliare al giorno precedente, nel senso che i giorni senza pioggia sembrano seguire più frequentemente ai giorni senza pioggia che ai giorni piovosi e, viceversa, i giorni piovosi sembrano seguire più frequentemente i giorni piovosi che quelli senza pioggia.

(1) Cfr. G. Polya, *Les mathématiques et le raisonnement « plausible »*. Paris 1958.

Naturalmente queste regolarità emergono da una lunga serie di osservazioni e si possono verificare numerose eccezioni dovute all'effetto del caso.

Per teorizzare questa situazione, dice il Polya, si può pensare ad un sistema di tre urne aventi la composizione indicata nel seguente prospetto.

URNE	GIORNO PRECEDENTE	GIORNO CONSIDERATO		TOTALE
		Senza pioggia	Con pioggia	
I	Senza pioggia. .	$N_{s,s}$	$N_{s,p}$	N_s
II	Con pioggia . .	$N_{p,s}$	$N_{p,p}$	N_p
III	TOTALE . . .	$N'_{\cdot s}$	$N'_{\cdot p}$	N

L'urna I, che il Polya chiama per la ragione appresso indicata « dopo estrazione di pallina bianca », è quella che contiene le $N_{s,s} + N_{s,p}$ palline corrispondenti ordinatamente ai giorni senza pioggia e con pioggia che fanno seguito a giorni senza pioggia. L'urna II, detta « dopo estrazione di pallina nera », è l'urna dei giorni senza pioggia e con pioggia che fanno seguito a giorni con pioggia. L'urna III, detta dal Polya « partenza », è quella del totale dell'ultima riga del prospetto. Quest'ultima urna serve una volta sola, all'inizio, per stabilire a caso da quale delle altre due urne deve cominciare l'operazione di estrazione casuale delle palline, per la formazione dell'urna dei campioni.

In ogni urna i giorni con pioggia sono rappresentati dalle palline nere ed i giorni senza pioggia dalle palline bianche.

Se la pallina estratta dalla III urna è bianca, l'operazione comincia dalla I urna « dopo estrazione di pallina bianca », se la pallina estratta è nera, l'operazione comincia dalla II urna « dopo estrazione di pallina nera ». Se la pallina estratta ad es. dalla I urna è bianca, si ripete l'estrazione sulla stessa urna « dopo estrazione di pallina bianca », se è nera la nuova estrazione si fa sull'urna « dopo estrazione di pallina nera » e così di seguito. L'estrazione può essere fatta con ripetizione, cioè rimettendo le palline estratte nell'urna di provenienza, oppure senza ripetizione, vale a dire senza rimettere le palline nell'urna.

S'intende che prima di rimettere le palline estratte nell'urna di provenienza viene registrato il colore della pallina estratta.

In questo modo potranno costruirsi le urne campionarie costituite da palline estratte nel modo indicato dalle due urne « dopo estrazione bianca » e « dopo estrazione nera ».

La successione delle palline bianche e nere estratte casualmente fornisce la rappresentazione teorica della successione dei giorni senza pioggia e dei giorni piovosi con una approssimazione ragionevole.

L'analogia nel campo medico epidemiologico è di tutta evidenza, pensando ad esempio alla maggiore facilità con cui un individuo a contatto con una persona affetta da malattia infettiva contrae a sua volta infezione e, viceversa, alla maggiore frequenza con cui un individuo rimane immune da malattia se si trova a contatto con altri individui a loro volta immuni da malattia.

Nel campo della medicina lo schema di Polya ha subito vari adattamenti alle particolari esigenze della ricerca medica; ma per verità non sono molti gli esempi di concrete applicazioni con verifiche dei risultati, nonostante l'abbondanza della letteratura, specialmente inglese, in materia.

Diverso è il caso degli schemi teorici dell'analisi sequenziale che dal campo industriale sono entrati recentemente in ogni ramo di ricerca ed in particolare nel campo della medicina, come può rilevarsi da una recente pubblicazione dell'Armitage (1).

L'analisi sequenziale dei dati statistici è un procedimento che ha avuto origine dalla esigenza economica e poi militare di controllare uno stock o fornitura di prodotti commissionati ad una industria prima di dare corso all'accettazione della fornitura ed al relativo pagamento.

Forme di controllo del genere di cui trattasi erano state introdotte nell'industria ed avevano perfino dato origine a trattazioni sistematiche nel periodo fra le due guerre mondiali, ma l'introduzione razionale del procedimento nel campo della fornitura militare e successivamente in altri numerosi campi, compresa la sperimentazione, si è avuta durante e dopo la seconda guerra mondiale, precisamente ad opera di un Gruppo di ricercatori presso la Columbia University.

Nel quadro dell'attività di tale Gruppo essa venne sviluppata nella forma attuale all'inizio del 1943 da A. Wald, a cui viene comunemente riconosciuto il merito di aver dato un assetto teorico alla materia.

Il documento base di questa branca della statistica, che recentemente ha registrato un nuovo impulso di applicazioni, è rappresentato da una opera riprodotta fotostaticamente dal titolo « Sequential Analysis of Statistical Data: Applications », pubblicata nel 1945-46 dal Gruppo di ricerca statistica della citata Università americana.

Concettualmente l'analisi sequenziale è un metodo statistico che originariamente aveva per fine di consentire il controllo di in dato stock o lotto di prodotti senza fissare in anticipo la numerosità del campione da estrarre, ma fissando solo il *rischio* che si intende correre di respingere un lotto buono o di accettare un lotto cattivo.

Gli elementi fondamentali dell'analisi sequenziale sono:

a) il *lotto* o stock di oggetti o prodotti che deve essere accettato o respinto;

---

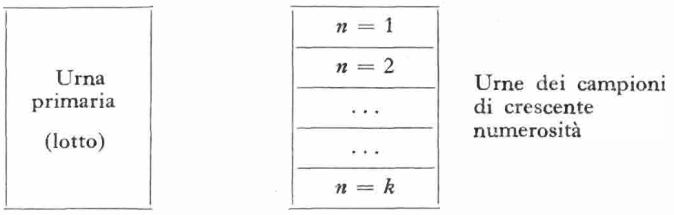
(1) Cfr. P. ARMITAGE, *Sequential Medical Trials*, Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1961.

b) gli *oggetti* o prodotti appartenenti al lotto in esame e che vengono prelevati a caso per la verifica statistica della qualità del lotto.

Per « lotto » si intende, più precisamente, il più grande numero di oggetti della stessa specie disponibili o prodotti nelle stesse condizioni, vale a dire da materie prime della stessa qualità, con gli stessi impianti ed anche dalle stesse maestranze.

Un « lotto » può essere perciò paragonabile ad un'urna contenente palline identiche e discernibili solo per il colore: nel caso di un lotto, alle palline *nere* possono farsi corrispondere gli oggetti *difettosi* ed alle palline bianche gli oggetti non difettosi: nella terminologia dell'analisi sequenziale gli oggetti difettosi vengono classificati come « cattivi » e quelli non difettosi come « buoni ».

Lo schema delle urne può essere rappresentato come segue:



La qualità del lotto è espressa dalla proporzione

$$p = N'/N$$

di oggetti difettosi sul totale.

Nei campioni tale proporzione oscilla in dipendenza delle fluttuazioni campionarie: si rinonosce subito che le urne sequenziali campionarie obbediscono alla legge binomiale.

Può essere opportuno aggiungere che il modello dell'unico lotto di cui si decide l'accettazione o il rigetto corrisponde al problema tipico fondamentale dell'analisi sequenziale.

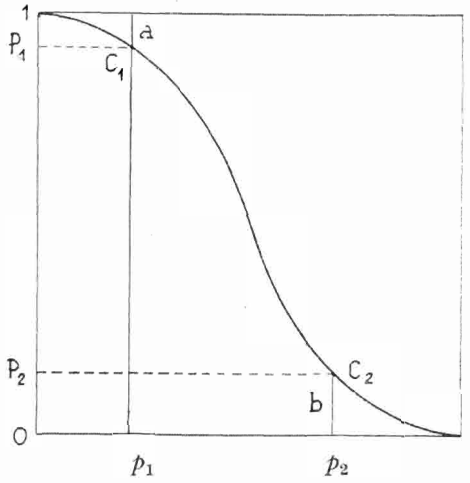
Come sarà accennato più avanti, la metodologia si estende al caso di *due o più lotti* non per deciderne l'accettazione o il rigetto, ma per stabilire la *superiorità* dell'uno rispetto all'altro.

Sia il modello dell'unico lotto (accettato o respinto) sia quello ora accennato dei due lotti (uno superiore all'altro) trovano applicazione nel campo della sperimentazione medica e biologica.

Basta sostituire alla parola lotto la parola « trattamento » per individuare la molteplicità delle applicazioni concettualmente possibili, anche se irte di numerose e spesso insuperabili difficoltà pratiche.

Ma, prima di passare a far cenno di tali applicazioni, conviene dare un'idea della tecnica sequenziale con particolare riferimento, per brevità, al modello dell'unico lotto.

Gli aspetti più caratteristici di tale tecnica possono essere geometricamente sintetizzati nella successione dei tre diagrammi appresso riportati.



Il primo diagramma è detto curva caratteristica operativa (Operating characteristic curve) abbreviata OC in inglese.

Esso è il diagramma della funzione

$$P = f(p)$$

in cui

p = la proporzione dei pezzi difettosi sul totale dei pezzi che costituiscono un lotto;

P = la proporzione accettata di lotti aventi la difettosità espressa dal corrispondente valore p dell'ascissa.

Nel linguaggio dell'analisi sequenziale ambedue le variabili suddette vengono interpretate come probabilità. Le ordinate della curva caratteristica esprimono dunque la frequenza relativa P con cui lotti di una data qualità p a lungo andare vengono accettati.

Il complemento di P cioè

$$Q = 1 - P$$

indica perciò la frequenza relativa con cui lotti della qualità p vengono respinti.

Nell'analisi sequenziale la curva caratteristica serve a fissare le condizioni in base alle quali devono procedere le operazioni di accettazione o rigetto del lotto.

Queste condizioni si concretano nella fissazione dei quattro valori corrispondenti alle coordinate dei due punti C_1 e C_2 del diagramma. Con le coordinate del primo punto C_1 $(p_1 P_1)$ si stabilisce la probabilità P_1 di accettare e quindi la *probabilità* $a = 1 - P_1$ *di respingere un lotto* di qualità p_1 o migliore.

Con le coordinate del secondo punto C_2 $(p_2 P_2)$ si stabilisce la probabilità $b = P_2$ di accettare un lotto di qualità p_2 o peggiore.

I valori p_i e p_2 vengono stabiliti in relazione alla natura del lotto in esame ed alle eventuali esigenze di impiego dei prodotti del lotto.

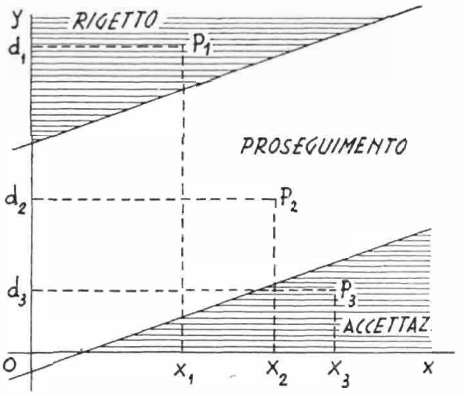
Questi valori possono essere riveduti per lotti della stessa specie in base ai risultati delle prime esperienze.

I quattro valori p_1, p_2, a, b, che caratterizzano la curva OC servono per la determinazione dei valori numerici dei tre parametri m, h, k, delle due rette parallele

$$y = mx + h$$
$$y = mx - k$$

del secondo diagramma.

In tale diagramma la variabile x indica la *numerosità* dei campioni osservati (cioè il numero degli oggetti progressivamente estratti a caso dal lotto) e l'ordinata y il *numero di pezzi difettosi* osservati nei successivi campioni.

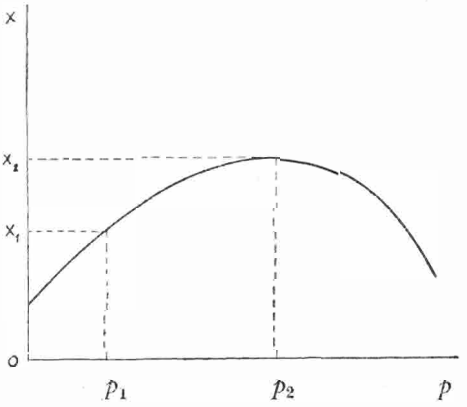


Questo numero, per un dato valore dell'ascissa (pezzi osservati), può risultare superiore all'ordinata y della prima parallela, può risultare intermedio alle ordinate delle due parallele oppure può risultare inferiore alla ordinata della parallela più bassa.

Nei due casi estremi, esemplificati dai punti P_1 e P_3 del diagramma in esame, si decide per il rigetto o per l'accettazione del lotto. Nel caso intermedio esemplificato dal punto P_2 si decide di proseguire il campionamento, prendendo un altro oggetto del lotto e aggiungendolo a quelli già estratti dal lotto.

In base al risultato del nuovo campione si prendono le decisioni del caso, come precedentemente.

Il terzo grafico è detto curva della numerosità media del campione (Average Sample Number) abbreviata ASN. Le ordinate di tale curva corrispondono alla ascisse del grafico precedente, mentre le ascisse p sono le stesse di quelle del primo grafico, cioè corrispondono alla percentuale di oggetti difettosi dello stock.



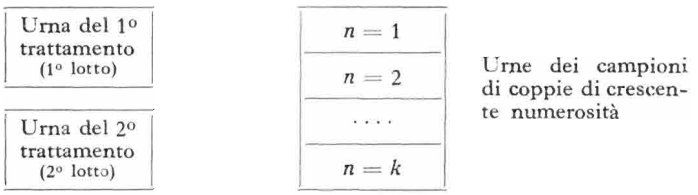
L'ascissa di tale grafico ha perciò come punto estremo il valore $p = 1$ corrispondente al caso in cui tutti gli oggetti siano difettosi, in corrispondenza del quale l'ordinata non è generalmente nulla.

La forma della curva della numerosità dei campioni dice che nei casi

estremi di stocks molto buoni o molto difettosi basta estrarre pochi oggetti per giudicare con il prefissato rischio se lo stock è da respingere o da accettare, mentre per valori di p intermedi è necessario aumentare la numerosità dei campioni cioè gli oggetti da estrarre e verificare prima di formulare la decisione di rigetto o di accettazione.

Rimandando per maggiori notizie alle pubblicazioni specializzate di analisi sequenziale, ai fini che interessano la sperimentazione medica e biologica può essere interessante un accenno al *modello dei due lotti*, di cui è stato detto.

Nel campo medico esso si presenta ad esempio nella scelta fra due tecniche chirurgiche, fra due trattamenti clinici, terapeutici, ecc. Anche nel campo medico ed anzi specialmente in tale campo si pongono i problemi della limitazione degli elementi osservati, che sono delle persone. Con lo schema delle urne il caso in esame può essere rappresentato come segue



Nel caso di cui trattasi, è bene ripetere, l'analisi sequenziale è applicata al problema di scegliere fra *due* trattamenti o processi di fabbricazione e simili, sulla base di un esperimento in cui intervengono ambedue i trattamenti o processi.

Per comodità uno dei due trattamenti viene denominato *sperimentale* e l'altro *standard* o di confronto. Ma è chiaro che anche il trattamento standard in effetti può essere considerato sperimentale. Lo scopo dell'esperimento è di stabilire se il trattamento sperimentale è *superiore* al trattamento standard o viceversa. Un trattamento deve considerarsi superiore se dà luogo ad una più alta percentuale di casi favorevoli rispetto all'altro trattamento.

Non si tratta dunque di un criterio assoluto di accettazione o di rigetto (come nel caso precedente), ma di un criterio comparativo di accettabilità del trattamento sperimentato.

Nel modello dei due trattamenti la curva operativa OC

$$P = f(u)$$

è costruita prendendo come variabile indipendente una variabile legata alle qualità p_s, p_0 dei lotti da una specifica relazione:

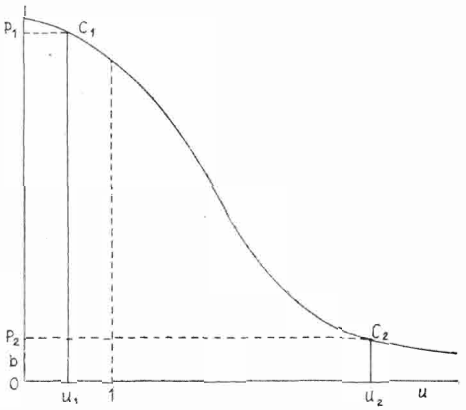
$$u = \frac{p_s/\bar{p}_s}{p_0/\bar{p}_0}$$

in cui $\bar{p}_s = 1 - p_s$ e $\bar{p}_0 = 1 - p_0$.

La variabile u può prendere qualsiasi valore positivo.

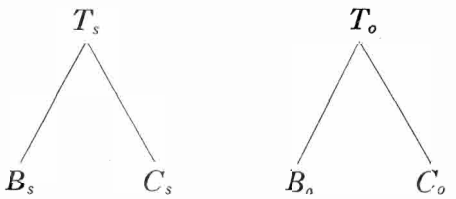
L'ordinata P della curva esprime del caso in esame la probabilità che il trattamento *standard* sia superiore a quello sperimentale.

Per la determinazione delle condizioni dell'esperimento si scelgono due punti C_1, C_2 le cui coordinate, come nel caso precedente, forniscono i tre parametri delle rette parallele del diagramma di accettazione.



La tecnica sperimentale può essere ricondotta a quella dell'unico modello attraverso l'espediente dell'accoppiamento delle osservazioni fornite dai due lotti.

Denotando con T_s e T_o i due trattamenti e con B e C (buono e cattivo) l'oggetto scelto a caso dall'uno e dall'altro lotto, si ha la doppia dicotomica



Le possibili coppie di risultati sono perciò

$$B_s B_o,\ C_s C_o,\ B_s C_o,\ C_s B_o$$

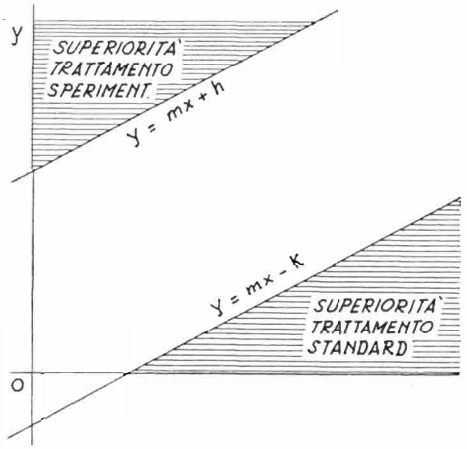
Le coppie omonime $B_s B_o$, $C_s C_o$ non forniscono alcuna informazione sulla superiorità di un trattamento rispetto all'altro e perciò possono essere eliminate se si presentano.

Restano perciò le sole due coppie

$$B_s C_o,\ C_s B_o$$

Con riferimento al trattamento T_s, il primo risultato si può considerare Buono ed il secondo Cattivo. Nel diagramma delle rette parallele l'ascissa x può essere perciò interpretata come il numero delle coppie eteronime estratte dai due lotti insieme considerati.

L'ordinata può essere interpretata come il numero Y_s delle coppie favorevoli al T_s. A seconda dunque che il numero Y_s di tali coppie sia superiore per un dato x all'ordinata della parallela più alta o cada fra le ordinate delle parallele o sia inferiore all'ordinata della parallela bassa si prendono le decisioni appropriate.



La validità scientifica dei metodi dell'analisi sequenziale portati nel campo della medicina, è condizionata come è stato detto all'osservanza dei principi teorici che stanno a fondamento dell'analisi.

Questi principi teorici si riassumono nell'*omogeneità dei vari «lotti» cioè del materiale umano* da cui si estraggono i soggetti osservati e nella *casualità* della scelta di tali soggetti.

Esistono poi difficoltà comuni ad altri metodi sperimentali (1) che non possono essere ignorate od eluse in sede di impostazione e condotta di un esperimento clinico a livello scientifico.

8. Considerazioni finali

Il rapido richiamo alle esigenze che si pongono in una ricerca che vuole qualificarsi veramente scientifica può essere sufficiente per sottolineare alcuni aspetti pratici del problema della organizzazione della ricerca scientifica nel campo della medicina ed in generale della biologia medica.

Fermo il principio della assoluta necessità di un modello teorico per la corretta impostazione del disegno sperimentale, della condotta dell'esperimento e dell'interpretazione dei risultati, si pone il problema pratico della realizzazione di tali condizioni.

La risoluzione di questo problema non può essere trovata che nella tecnica della ricerca operativa, la quale in definitiva non è che una forma organizzativa basata sul riconoscimento della necessità e ineluttabilità della specializzazione sempre più spinta nel campo delle varie forme del sapere sia matematico sia scientifico sperimentale.

Nel campo della medicina uno scienziato «completo», cioè padrone di tutti gli aspetti di tale branca del sapere, appartiene, se mai vi è stato, al ricordo del passato.

Ciò che oggi si può ottenere è uno scienziato padrone di un dato settore della medicina e della biologia medica. Analogamente dicasi nel campo matematico in cui l'antica disciplina rappresentata dalla geometria ha proliferato in innumerevoli branche ognuna delle quali è inaccessibile ai matematici specialisti di una particolare disciplina.

(1) Cfr. D. Scwartz e altri, *Les essais Thérapeutiques Cliniques*, Rapport interpretatif de la Conférence Organisée par le Conseil des Organisations Internationales des Sciences medicales (CIOMS), a Vienna il 23-27 marzo 1959. Parigi, 1960.

Il medesimo sta verificandosi nel campo statistico attraverso la proliferazione delle numerose tecniche sul tipo di quelle dell'analisi sequenziale di cui è stato fatto cenno.

Da tutto ciò deriva la necessità, sottolineata dalla ricerca operativa, del lavoro associato di specialisti delle varie discipline il cui apporto è necessario per l'impostazione del modello teorico della ricerca, per il disegno sperimentale, per l'esecuzione dell'esperimento e l'interpretazione o analisi statistica dei risultati.

Già molti anni addietro un grande matematico, F. Enriques (1), aveva scritto che l'era dei giganti del sapere era finita e che il compito di quelli doveva essere preso più modestamente da un equivalente numero di uomini associati per sostenere il peso ogni ora crescente della ricerca scientifica.

Senza sminuire gli sforzi che vengono fatti anche nel nostro Paese per condurre con metodo scientifico le ricerche sperimentali ed osservazionali nel campo della medicina e biologia medica, non si può non riconoscere la relativa povertà delle risorse concettuali e metodologiche con cui molte ricerche vengono impostate e condotte a causa della mancanza di un minimo standard statistico da parte dei ricercatori.

È perciò da auspicare che in qualche modo la necessaria ed urgente collaborazione tra medici e statistici, ivi compresi gli statistici matematici e i cultori del calcolo delle probabilità, possa essere per così dire istituzionalizzata, come del resto si sta verificando nei Paesi più avanzati nel campo della sperimentazione medica.

La cosa potrebbe attuarsi attraverso la creazione, in ogni organismo di ricerca sia nel campo universitario che nei laboratori, di gruppi di ricerca operativa nell'ambito dei quali possono essere discussi e chiariti tutti gli infiniti problemi che si presentano ad un medico che voglia intraprendere una ricerca sperimentale con il materiale disponibile presso la sua clinica o istituto.

Questi vari centri di ricerca potrebbero far capo ad un « Centro nazionale di metodologia statistica applicata alla ricerca in medicina e biologia medica » sul tipo di quello esistente ad esempio in Francia.

È noto che alla Sorbona da tempo è istituito un centro di insegnamento della statistica applicata alla medicina ed alla biologia medica, centro funzionante sotto la direzione delle Facoltà interessate e cioè la Facoltà di scienze matematiche e naturali, quella di medicina e la Facoltà di farmacia.

In Italia un centro del genere potrebbe essere costituito nell'ambito universitario e funzionare sotto gli auspici delle varie Facoltà di medicina, della Facoltà di scienze statistiche e dell'Istituto Centrale di Statistica.

---

(1) Cfr. F. ENRIQUES, *Problemi della scienza*, Zanichelli, Bologna.

Si potrebbe anche pensare ad un Centro di metodologia statistica per medici e biologi promosso dal Comitato per la medicina presso il Consiglio nazionale delle ricerche, sul modello inglese, oppure ad un Centro sul tipo del «National Centre for Health Statistics», istituito nel 1960 negli Stati Uniti sotto l'egida del Dipartimento della Salute, dell'Educazione e del Benessere.

Allo scopo di dare un'idea dei compiti e delle caratteristiche organizzative e funzionali di un centro di studi del tipo ora proposto, si riporta in allegato uno schema di statuto ricavato da statuti e regolamenti di analoghi centri funzionanti all'estero.

RIASSUNTO

L'A. mette in evidenza che la ricerca scientifica è inconcepibile senza l'ausilio dei modelli teorici. I modelli teorici sono infatti gli strumenti intellettuali mediante i quali gli studiosi cercano di formarsi una rappresentazione razionale del meccanismo di produzione del fenomeno in esame.

Essendo inerenti alla natura del processo di ricerca scientifica, i modelli teorici sono stati sempre più o meno consapevolmente impiegati dai ricercatori. Ciò che li distingue, nei tempi attuali, è lo sforzo verso la giustificazione delle relazioni che si ipotizzano intercedenti tra le variabili causative dei fenomeni.

Anche se i risultati non sono stati sempre pari agli sforzi condotti con largo impiego di ricercatori e di mezzi, i progressi della medicina e della biologia medica negli ultimi decenni sono legati ad una crescente e sistematica adozione dei metodi quantitativi e delle tecniche statistiche anche più avanzate nella impostazione degli esperimenti e delle indagini osservazionali.

Oltre ai classici schemi probabilistici che stanno a fondamento dei vari disegni di casualizzazione, sono andati affermandosi nel campo della medicina e della biologia medica altri più flessibili schemi originati dalle ricerche del Polya — modello teorico del contagio — e dalle indagini dette di analisi sequenziale, iniziate dal Wald e altri in tutt'altro campo durante la seconda guerra mondiale.

L'A. ricorda che la crescente specializzazione delle ricerche e relativi modelli teorici e l'impiego sempre più necessario di tecniche statistiche e matematiche rendono urgente la soluzione dei problemi organizzativi della ricerca scientifica sulla base del lavoro associato di vari specialisti, come da tempo in atto nel campo della ricerca operativa. Infatti, a questo fine ed a quello più specifico della formazione statistica dei ricercatori medici, in vari Paesi sono stati costituiti appositi centri ed organi per l'applicazione del metodo statistico nel campo della medicina e della biologia medica.

L'A. auspica che qualche cosa del genere sia fatto in Italia, anche per andare incontro ad un bisogno sempre più sentito delle nuove generazioni di medici ricercatori.

RÉSUMÉ

L'Auteur met en évidence que la recherche scientifique est inconcevable sans l'emploi des modèles théoriques, ces modèles étant les instruments par lesquels les chercheurs tâchent de se représenter rationnellement le mécanisme produisant le phénomène examiné.

Les modèles théoriques, étant conformes à la nature du procédé de la recherche scientifique, ont été employés presque toujours par les chercheurs, plus ou moins sciemment. Ce qui les distingue à présent est l'effort de justifier les rapports qu'on suppose qui intercèdent entre les variables causatives des phénomènes.

Bien que les résultats n'aient pas été toujours proportionnés aux efforts accomplis avec beaucoup de chercheurs et de moyens, les récents progrès de la médecine et de la biologie médicale sont liés à l'utilisation croissante et systématique des méthodes quantitatives et des techniques statistiques les plus avancées pour l'expérimentation et les enquêtes observationnelles.

Outre aux schémas probabilistes classiques qui costituent la base des divers plans pour le choix au hazard, dans le domaine de la médecine et de la biologie médicale on utilise de plus en plus d'autres schémas plus flexibles derivés des études de Polya — modèle théorique de la

contagion — et des enquêtes dites d'analyse ésquentielle commencées par Wald et par d'autres chercheurs pendant la seconde guerre mondiale dans un domaine tout à fait différent.

La spécialisation croissante des recherches et des modèles théoriques et l'emploi toujours plus nécessaire des techniques statistiques et mathématiques exigent une prompte résolution des problèmes d'organisation de la recherche scientifique sur la base du travail associé de différents spécialistes comme on le fait déja depuis longtemps dans le domaine de la recherche opérationnelle.

Dans ce but, et au fin plus spécifique de la formation statistique de médecins chercheurs, beaucoup de pays ont établi des centres et des organismes pour l'applicazion de la méthode statistique dans le domaine de la médecine et de la biologie médicale, et l'Auteur espère qu'on en fera autant en Italie aussi.

SUMMARY

The Author is of the opinion that scientific research is inconceivable without the help of theoretic models. In fact, theoretic models are the intellectual tools, by means of which scientists can form a rational representation of the production mechanism of the phenomenon being studied.

Being inherent with the nature of the process of scientific research, theoretic models have always, more or less knowingly, been used by those doing research. At present, they are characterised by the effort towards justifying the presumed relationships between the various causes of the phenomena.

Even though results have not been equal to the effort made by the wide use of persons and means, the progress in medicine and medical biology in the last decades, are linked with an increasing and systematic use of quantitative methods and statistical techniques.

Apart from the classical probability theories, which are the basis of various random designs, others more flexible are being used in the field of medicine and medical biology, originating from the research of Polya (theoretic model of contagion) and the surveys of sequential analysis, begun by Wald and others in completely different fields during World War II.

The Author holds that the increasing specialisation in research and the related theoretical models, with the increasing necessity of use of statistical and mathematical techniques, renders urgently necessary the solving of organisation problems in scientific research, through the combined work of various specialists, as has been done for some time in the field of operational research.

To this end, and for the more specific one, of the statistical preparation of medical research workers, special centres and organisations, for the application of statistical method in the field of medicine and medical biology, have been formed in various countries.

The Author hopes that a similar thing will be done in Italy, so as to satisfy also the needs that are increasingly felt by the new generations of medical research workers.

ALLEGATO

CENTRO STUDI « G. BERNOULLI »
per le applicazioni del Metodo Statistico
in Medicina e Biologia Medica

« Ut exemplo constet quid velim, pono in urna quadam te inscio reconditos esse ter mille calculos albos et bis mille nigros, teque eorum numerum experimentis exploraturum educere calculum unum post alterum (reponendo tamen singulis vicibus illum quem eduxisti, priusquam sequentem ne eligas, ne numerus calculorum in urna minuatur) et observare, quoties albus et quoties ater exeat... Etenim si loco urnae substituamus aerem, ex. gr. sive corpus humanum, quae fomitem variarum mutationum atque morborum intra se, velut urna calculos continent, poterimus utique eodem modo per observationes determinare, quanto facilius in istis subjectis hic vel ille eventus accidere possit... ».

G. BERNOULLI, *Ars Conjectandi*, 1713.

STATUTO

Art. 1

Il Centro Studi « G. Bernoulli » (C.S.B.), con sede in Roma, è una istituzione a livello universitario che si propone di promuovere e sviluppare lo studio e l'impiego degli schemi probabilistici, della metodologia statistica e delle tecniche di ricerca operativa nel campo della medicina e della sanità.

Art. 2.

Per i fini scientifici che si propone di conseguire, il Centro:

a) stabilisce e mantiene contatti con i corrispondenti centri ed istituti di ricerca di altri Paesi in modo da disporre di una documentazione continuamente aggiornata sui progressi degli studi che ricadono nella sua sfera d'interesse;

b) organizza colloqui ed incontri di studio tra ricercatori medici, statistici e specialisti di tecniche RO, per la trattazione di determinati problemi e per un reciproco confronto dei rispettivi mezzi concettuali, verbali e tecnici di comunicazione;

c) organizza e promuove corsi di aggiornamento in metodologia statistica, calcolo delle probabilità e tecniche sperimentali a favore di ricercatori e studiosi di medicina e biologia medica;

d) fornisce ad enti ed a privati ricercatori l'assistenza tecnica nell'approntamento dei disegni sperimentali e dei piani di campionamento di ricerche, curandone eventualmente l'esecuzione e l'analisi statistica dei risultati;

e) partecipa a programmi di ricerche sperimentali od osservazionali promossi da organizzazioni internazionali o approntati d'intesa con centri di studio di altri Paesi.

Art. 3

In quanto compatibili con i propri fini istituzionali scientifici, il Centro può assumere, dietro compenso o rimborso delle spese, impegni di ricerche per conto di enti pubblici e privati, di imprese industriali e commerciali.

Art. 4

I risultati numerici delle indagini di cui all'articolo precedente appartengono alle Amministrazioni, Enti e Aziende che le hanno richieste e finanziate. Il C.S.B. può riservarsi il diritto di proprietà sulla metodologia con la quale le indagini sono state condotte per farne eventualmente oggetto di comunicazioni in congressi scientifici.

Art. 5

Le indagini promosse od assunte dal C.S.B. vengono condotte di regola da Gruppi di Ricerca Operativa costituiti da ricercatori specializzati nelle varie materie.

Le relazioni scientifiche sulle indagini, di cui sia ritenuta opportuna la divulgazione, vengono di norma pubblicate col nome del Ricercatore o dei Ricercatori che vi hanno contribuito.

Art. 6

Presso il Centro sarà gradualmente costituito un Archivio scientifico per la documentazione degli studi e dei risultati conseguiti in Italia e all'estero sull'impiego dei calcolatori elettronici nel campo della diagnostica medica. Se possibile tali studi ed in generale gli studi interessanti le pubblicazioni delle moderne tecniche RO ai problemi della medicina saranno divulgate a mezzo di appositi « Quaderni » redatti dai Ricercatori del Centro.

Ad uso specialmente dei medici saranno redatte brevi monografie su argomenti di calcolo delle probabilità e statistica, di particolare interesse nella costruzione di modelli teorici e nella interpretazione dei risultati di ricerche condotte nel campo medico e sanitario e di istituzioni varie nazionali, estere e internazionali.

Art. 7

Le entrate, mediante le quali il Centro provvede al conseguimento degli scopi statutari, sono costituite:

a) da contributi di Pubbliche Amministrazioni, Enti ed Istituzioni nazionali, estere e internazionali;

b) da finanziamenti di programmi di studio e ricerche proposti da Enti e privati sia italiani, sia stranieri, nonchè da compensi e rimborsi di spese per lavori eseguiti per conto terzi.

Art. 8

La direzione del C.S.B. spetta ad un Consiglio composto dai Soci fondatori, cioè che sottoscrissero l'atto costitutivo e da coloro che sono diventati Soci del Centro per cooptazione da parte dei primi.

Il Consiglio Direttivo elegge tra i propri membri un Presidente, un Vice Presidente ed un Direttore Scientifico. Esso si riunisce in sessione ordinaria una volta all'anno e può essere convocato in sessione speciale ogni qualvolta il Presidente lo ritenga necessario o ne venga fatta richiesta da almeno un terzo dei Soci.

Art. 9

Il Presidente provvede a quanto occorre per il funzionamento del Centro e lo rappresenta nei rapporti coi terzi.

In particolare il Presidente cura l'amministrazione dei fondi del C.S.B. e compie le operazioni finanziarie inerenti alla gestione del bilancio.

I provvedimenti di spesa sono controfirmati dal Direttore Scientifico.

Per gli adempimenti di carattere esecutivo e d'ordine inerenti alla gestione, il Presidente può avvalersi di un addetto amministrativo, previa autorizzazione del Consiglio.

Art. 10

Il Direttore Scientifico predispone i programmi di lavoro del Centro, ne segue lo svolgimento, organizza, d'intesa col Presidente, i Gruppi di ricerca e ne sceglie i componenti. Per l'esplicazione di tali compiti il Direttore Scientifico può farsi assistere da una Segreteria scientifica costituita con elementi scelti fra i Ricercatori del Centro, ponendovi a capo uno dei Ricercatori stessi.

PROF. SCIPIONE CACCURI
Direttore dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Napoli

UTILITÀ DELLA TECNICA STATISTICA NELLE RICERCHE SUI TUMORI DI NATURA PROFESSIONALE

Nello studio delle malattie a cui vanno incontro le varie categorie di operai ha grande importanza il metodo statistico, sia per una esatta conoscenza del fenomeno sia specialmente per i riflessi medico-legali e sociali.

Bisognerà, però, in dette indagini tener presente alcune norme e, secondo Reid, rilevata l'incidenza della malattia nei differenti gruppi di operai, procedere alla analisi statistica dei dati raccolti, tenendo conto di numerosi fattori, cioè il tempo, il luogo, le persone che hanno presentato lo stesso processo morboso, ecc.

Purtroppo esistono molti dati riguardanti la mortalità, ma abbastanza scarsi sono quelli della morbosità.

Anche per la mortalità è necessario tener conto di vari elementi, che purtroppo sono trascurati, e cioè delle condizioni sociali del lavoratore, delle cure che ha praticato, se è stato ospedalizzato, ecc., tutti dati che possono contribuire a meglio lumeggiare i risultati dell'indagine statistica. Bisognerà, inoltre, prendere in considerazione l'introduzione di nuove sostanze tossiche in una data industria, l'applicazione ampia o limitata delle norme d'igiene industriale nei vari reparti ecc. Così sarà possibile stabilire con una certa precisione perchè un dato tipo di lavorazione possa essere causa di morte, confrontando la mortalità degli altri gruppi lavorativi e non lavorativi, e differenziando così quelli che sono i rischi specifici del lavoro da ciò che invece deve essere considerato rischio comune.

Certamente non è facile avere dati precisi sulle malattie dell'operaio e, anche se si vuol tener conto dell'assenteismo e dei certificati che si esibiscono alla ripresa del lavoro, si va certamente incontro a numerosi fattori di errore. Soltanto dai servizi medici delle grandi industrie è possibile ottenere dati che si avvicinano allo stato reale della situazione sanitaria.

In ogni modo bisogna eseguire un'accurata registrazione dello stato fisio-psichico dei vari lavoratori, secondo i differenti gruppi; tener conto dell'età, del sesso, della durata del lavoro, delle occupazioni precedenti,

della paga; notare le variazioni che intervengono durante l'attività lavorativa e registrare tutte le assenze per malattia. Così operando si potrà conoscere come è costituita la popolazione lavorativa di una determinata industria e l'incidenza delle varie forme di malattia (Reid).

Per quanto riguarda i *tumori*, come per le malattie professionali in genere, bisogna distinguere quelli che riteniamo direttamente dipendenti dal lavoro, per azione di specifici fattori fisici o chimici, e gli altri che insorgono spontaneamente in un dato gruppo di lavoratori.

Perchè sia ritenuto *professionale* un tumore, secondo molti studiosi dell'argomento, oltre al fatto che debba insorgere per opera di un determinato agente nocivo durante un'attività lavorativa, è indispensabile che siano presenti altre condizioni. Deve manifestarsi in età più giovane rispetto ai tumori non professionali dello stesso organo; avere predilezione per alcuni organi, secondo l'agente cancerogeno (tumore del polmone causato dai cromati, della cute da composti arsenicali, ecc.); insorgere dopo molti anni dal contatto con la sostanza nociva; presentare uno stato di latenza, la cosidetta precancerosi (Stoemmler; Chiurco ecc.).

Il periodo di latenza, che non è possibile in genere determinare per i tumori spontanei, si può invece stabilire per quelli professionali, conoscendo da quanto tempo l'operaio è a contatto con una determinata sostanza (vedi tavola 1).

Altro dato importante è che il tumore possa riprodursi sperimentalmente, facendo agire su di un animale la sostanza ritenuta dotata di potere

Tav. 1 – Periodo di latenza di alcuni tumori in alcune categorie professionali (da Goldblatt).

TUMORI	Categorie professionali	Carcinogeni	Periodo di latenza (Anni)
Cancro del polmone	Lavoratori addetti alle sostanze chimiche	Cromato	14-15
	Lavoratori esposti all'asbesto	Asbesto	7-21
Cancro del naso e polmone	Lavoratori del rame e del nichel	Arsenico (?)	11-21 (1-30)
Cancro della vescica	Lavoratori addetti ai materiali coloranti	Amine aromatiche	17-19
Cancro della pelle	Addetti alla distillazione del catrame	Catrame	23
	Lavoratori addetti alla pece	Pece	23
		Terapia di arsenico	fino a 30
Cancro dello scroto	Filatori di cotone	Oli minerali	46

carcinogenetico. Ma, in caso di risultato negativo, non si può escludere in maniera assoluta che non vi sia alcun rapporto fra tumore e professione.

Si ritiene, però, che debbano coesistere fattori costituzionali, affinchè il tumore possa insorgere.

Per quanto riguarda in modo particolare l'azione di sostanze chimiche, è stato Percival Pott che nel 1775 ha descritto fra gli spazzacamini il primo tumore professionale, per lo più localizzato allo scroto, e lo ha messo in rapporto al catrame.

È certamente il rilievo statistico che ha la più grande importanza, in quanto soltanto così potrà essere dimostrata la percentuale di incidenza di un tumore in una determinata categoria di lavoratori, rispetto a ciò che si verifica nelle altre classi di individui.

In genere però soltanto mediante i dati che ci forniscono gli Enti Previdenziali è possibile conoscere quanti casi di malattie professionali si sono avuti in un determinato periodo, e quindi anche quanti casi di tumori professionali.

Ma bisogna tener conto che, più che sulle denunzie, sarà necessario basarsi sui casi definiti e indennizzati, che in realtà sono di numero inferiore rispetto a quelli denunziati (Vigliani e Parmeggiani).

Sarà indispensabile prendere in considerazione l'attività lavorativa del soggetto e mediante accurata anamnesi conoscere a quali lavori si era dedicato per il passato e non basarsi soltanto sull'ultimo impiego. Ciò per la fluttuazione abbastanza frequente della mano d'opera.

Secondo Hueper nelle statistiche finora eseguite sulla frequenza dei tumori professionali esistono indubbiamente degli errori, in quanto in molti casi ci si è basati su certificati di morte, che spesso non corrispondono alla realtà dei fatti, specie perchè non si è praticato il riscontro autoptico.

Dovrebbero invece costituire base delle statistiche i reperti di autopsia, tralasciando, quindi, tutti i casi di morte in cui esiste la sola dichiarazione medica; ma ciò porterebbe ad altri gravi errori, in quanto l'autopsia riguarda un materiale selezionato, cioè soltanto i pazienti che sono ricoverati in ospedali o cliniche.

Il numero dei casi di tumore deve essere messo inoltre in rapporto col numero dei lavoratori di quella tale professione che espone al tumore, tenendo conto del fatto che il tumore insorge nella maggior parte dei casi dopo moltissimi anni ed è possibile che l'operaio abbia anche mutato mestiere, passando da una lavorazione ad un'altra.

Per l'attività lavorativa è indispensabile un'indicazione non generica, ma dettagliata, in quanto non tutte le lavorazioni di una industria generalmente sono considerate come causa di insorgenza di un tumore, esistendo nella stessa industria differenze notevoli tra lavorazione e lavorazione.

Altro fattore di cui bisogna tener conto è la localizzazione del tumore, in quanto quelli che insorgono sulla cute sono più facilmente e più precocemente diagnosticati rispetto a quelli degli organi interni.

Fattori estranei all'attività lavorativa possono anche influenzare l'insorgenza del tumore, come l'uso smodato del tabacco, dell'alcool ecc. Da dati statistici di Yung e Russel sui rapporti fra tumori e rischi professionali appare evidente come non sia stato possibile stabilire dei rapporti precisi, data appunto la presenza di altri fattori dannosi, come l'alcool, l'infezione luetica, ecc.

Altro dato su cui giustamente è stata richiamata l'attenzione è la distribuzione geografica dei tumori in genere, poichè esistono delle differenze secondo le varie regioni.

Inoltre è necessario calcolare quanti tumori si hanno in una determinata categoria di operai, esposti ad una noxa a cui si attribuisce potere carcinogenetico, e quanti in un uguale gruppo di operai, che sono dediti però ad altra attività e quindi non sono esposti allo stesso fattore di danno, e infine quanti se ne rilevano nel resto della popolazione della stessa regione (Bauer). E bisognerebbe prendere in considerazione anche la popolazione che vive nelle vicinanze di industrie con rischio carcinogeno (Hueper).

Per quanto riguarda il cancro dello scroto, basandosi sui dati rilevati in Inghilterra e nel Galles in 25 anni, dal 1911 al 1935, Kennaway E. L. e Kennaway N. M. su 13.901.008 uomini al di sopra di 12 anni hanno riscontrato 1.486 casi di morte per tale affezione morbosa. Distribuendo detto numero in tutta la popolazione, senza tener conto della professione, si avrebbe un caso di morte su 9.355 uomini. Secondo Bauer, separando la categoria dei lavoratori del gas, catrame e pece ecc. (1° gruppo), in cui si ha più frequentemente il cancro scrotale, e paragonandola alla categoria dei contadini e braccianti agricoli (2° gruppo) e a quella delle professioni intellettuali (3° gruppo), si ha che nel 1° gruppo, composto da 501.372 soggetti, si sarebbero dovuti avere, tenendo conto della frequenza media nella popolazione complessiva, 55 morti per tumore dello scroto, mentre in realtà se ne sono avuti 598; nel 2° gruppo, costituito da 921.421 soggetti, si sarebbero dovuti avere 99 morti, mentre in realtà se ne sono avuti 31; ed infine nel 3° gruppo, costituito da 368.635 soggetti, si sarebbero dovuti avere 39 morti, mentre in realtà non si è avuto nessun caso di morte.

Bauer fa notare come nel 1° gruppo la mortalità per cancro scrotale è superiore del 1.087,3 %, oltre dieci volte, rispetto alla media generale: c'è quindi da ammettere la netta dipendenza della lesione tumorale dal fattore professionale.

Allorchè si tratta di sostanze chimiche, è indispensabile considerare naturalmente anche la quantità del tossico che è venuto a contatto con l'organismo umano, potendo una stessa sostanza esplicare un'azione degenerativa, necrotizzante, iperplastica o cancerizzante secondo l'intensità dell'azione e della dose. Se ne ha un chiaro esempio nella intossicazione da benzolo che può dar luogo a varie sindromi di differente entità, da una lieve anemia con o senza fenomeni emorragici alla mielosi aplastica, all'agranulocitosi, alla leucemia e all'eritremia.

Per quanto riguarda le sostanze chimiche, dotate di azione carcinogenetica, molte ne sono state finora segnalate.

Secondo Truhaut, bisogna tener conto di: *a*) sostanze minerali, come prodotti radioattivi, derivati dell'arsenico, del cobalto, del berillio, del nichel, i cromati e la polvere di asbesto; *b*) composti organici, fra cui i derivati non azotati (idrocarburi aromatici policiclici, p. es. catrame, petrolio, il benzoantracene, ecc.; l'alfa-nafto-chinone; i derivati dello stilbene, i biepossidi, il cloroformio, il tetracloruro di carbonio, le materie plastiche, ecc.); i derivati azotati, come la dibenzacridine, le amine aromatiche (anilina, betanaftilamina, benzidina, ecc.); i coloranti azoici e altri composti come l'uretano, la tiourea ecc.

Circa poi la localizzazione, si è attribuita l'insorgenza dei tumori gastrici alla penetrazione nello stomaco di dette sostanze, ciò che non esclude però che ciò possa verificarsi anche se il tossico incriminato penetra per altra via. Molto frequente è stato rilevato da Young e Russel il cancro gastrico fra i minatori e gli operai dei cotonifici e dei lanifici in Inghilterra e nel Galles.

In seguito all'inalazione di polvere o vapori di cromo, nichel-carbonile, fosgene, ecc., di 3-4 benzopirene, che trovasi nel pulviscolo atmosferico, dei prodotti della combustione di carburanti, di asbesto, ecc. possono insorgere tumori a carico dell'apparato respiratorio.

Per la vescica, la betanaftilamina dà luogo a tumori che, negli operai che stanno a contatto, colpiscono il 20-50 e perfino il 100 %, mentre nella popolazione non operaia dette neoplasie vescicali si hanno nello 0,02 % dei casi.

Circa i rapporti fra silicosi e cancro del polmone, le opinioni dei vari studiosi non sono concordanti, in quanto secondo alcuni la silice può costituire una causa diretta o indiretta dell'insorgenza del tumore polmonare, mentre altri negano ciò, anche sotto forma di fattore ad azione indiretta.

Interessanti a tal proposito i dati di Frühling e Chaumont che in 232 casi di silicosi hanno riscontrato 11 casi di cancro bronco-polmonare (4,9 %), rilevando in 6 casi epiteliomi bronchiali glandolari a piccole cellule, in 2 epiteliomi bronchiali malpighiani, in 1 caso epitelioma bronchiale cilindrico e in 2 cancri di origine alveolare.

In altra serie di autopsie su 1.536 soggetti non silicotici, eseguite nello stesso periodo all'Istituto di Anatomia Patologica di Strasburgo, la frequenza del cancro polmonare è stata del 6 %. Pur essendo i casi di silicosi un pò inferiori di numero, gli AA. non pensano che la silice abbia azione protettiva sul polmone nei riguardi dell'insorgenza di un tumore.

Bisogna tener conto, secondo gli AA., dell'età più giovane dei morti per silicosi e tumore, rispetto all'età di coloro che non erano silicotici.

Oltre ai tumori sicuramente professionali, i lavoratori possono andare incontro ad affezioni neoplastiche benigne e maligne che insorgono spontaneamente.

I dati però sulla morbosità generica da tumori in nostro possesso sono molto scarsi.

È merito di Di Donna avere affrontato detto problema, con la collaborazione di Candia, Cocchini, Nicoletti e Perini, in occasione della « Inchiesta parlamentare sulle condizioni dei lavoratori in Italia ». Dall'interessante pubblicazione ricavo i dati seguenti.

Gli AA. hanno preso in considerazione 25.396.218 soggetti, la maggior parte lavoratori, appartenenti a quattro Istituti Previdenziali, e cioè allo INAM, all'ENPAS, all'INADEL e all'ENPDEDP per l'anno 1956, distribuiti come indicato nella tavola 2. La popolazione italiana in quell'anno era di 49.279.000 soggetti.

Tav. 2 – ASSICURATI DI ALCUNI ISTITUTI PREVIDENZIALI NEL 1956

ISTITUTI PREVID.	LAVORATORI	PENSIONATI	FAMILIARI	TOTALE
INAM	9.233.614	1.761.401	9.108.077	20.103.092
ENPAS	1.110.000	480.000	2.080.000	3.670.000
INADEL	382.509	87.038	646.930	1.116.477
ENPDEDP	174.449	12.272	319.928	506.649
TOTALE	**10.900.572**	**2.340.711**	**12.154.935**	**25.396.218**

Gli AA. hanno tenuto conto della frequenza e della durata in un determinato periodo di tempo dei vari processi morbosi, secondo la nomenclatura internazionale, stabilendone i relativi quozienti di morbosità e segnandone il decorso nel tempo. Per l'INAM i dati riguardano gli anni 1949-1955, escluso il 1951; per l'INADEL gli anni 1954-1956; per lo ENPDEDP gli anni 1951-1955 e per l'ENPAS soltanto il 1957, essendosi iniziata soltanto in quell'anno la rilevazione dei dati statistici.

Circa la frequenza fra detta popolazione dei tumori sia benigni che maligni, si sono avuti i quozienti riportati nella tavola 3.

Tav. 3 – MORBOSITÀ PER TUMORE TRA GLI ASSICURATI DI ALCUNI ENTI PREVIDENZIALI (*a*)

(*Quozienti per 100 assicurati*)

ENTI PREVIDENZIALI	ANNI							
	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956
INAM	0,37	0,41	—	0,50	0,50	0,49	0,60	—
INADEL	—	—	—	—	—	0,67	0,60	0,67
ENPDEDP	—	—	0,79	0,80	0,75	0,76	0,79	—

(*a*) La rilevazione si riferisce, per l'INAM, ai soli lavoratori aventi diritto ad indennità giornaliera di malattia e per gli altri due Enti, a tutti gli assicurati.

Volendo prendere in considerazione soltanto le neoplasie maligne, per 100 assicurati, dalle indagini di Di Donna e Coll. risulta che in tutti i casi si è avuto un aumento rilevante dal 1949 al 1956, tranne che per gli assicurati dell'ENPDEDP.

Ciò, come fanno notare giustamente gli AA., si rileva però anche in tutta la popolazione, nella quale il quoziente di mortalità per tumori maligni, è andato da 5,26 per 10.000 abitanti nel 1901 a 11,74 nel 1954.

Per gli assicurati dell'INAM, che raccoglie la maggior parte della popolazione lavoratrice d'Italia, si ha nel 1954 una frequenza complessiva dello 0,49 % con una durata media di quasi 40 giorni. Bisogna però tener conto che, osservando l'andamento dei quozienti dal 1949 al 1955, si nota che la frequenza è aumentata del 62,1 %.

La frequenza è maggiore fra le donne (0,76 %) che fra gli uomini (0,40 %) e ciò può essere messo in rapporto alla maggiore frequenza di neoplasie benigne (fibromi ecc.) a carico degli organi genitali femminili. Tenendo conto invece esclusivamente delle neoplasie maligne, si ha che la frequenza è uguale nei due sessi.

Anche fra gli assistiti dell'ENPDEDP, si è notata una maggiore frequenza fra le donne (1,03 %), rispetto agli uomini (0,57 %).

Tenendo poi conto dell'età, si constata che tra gli assicurati dell'INAM i tumori sono scarsamente presenti nei primi anni, aumentano verso i 40 anni e raggiungono valori elevati oltre i 65 anni. Per quanto riguarda i tumori non maligni, la maggior frequenza è fra i 45 e i 49 anni.

Circa la frequenza delle varie localizzazioni tumorali, è risultato che tra gli assicurati dell'INAM le localizzazioni maligne più numerose sono a carico dell'apparato digerente (0,46 ‰), a cui seguono quelle a carico della mammella e degli organi genito-urinari (0,37 ‰); le meno frequenti quelle a carico dei tessuti linfatico ed emopoietico (0,14 ‰).

In complesso si è rilevato che nel 1954 i tumori maligni avevano una frequenza dell'1,60 per 1.000 assicurati, con durata media di 74,22 giorni, mentre i tumori benigni avevano una frequenza del 3,18 ‰ con una durata media di 21,29 giorni.

Importante, per le finalità che ci proponiamo, è la conoscenza della morbosità nelle varie categorie professionali. Il quoziente relativo ai lavoratori dell'industria per il complesso dei tumori (benigni e maligni) si mostra lievemente superiore a quello delle categorie agricole e commerciali, mentre, come appare dalla tavola 4, gli agricoli presentano un indice di frequenza per tumori maligni (1,73 ‰) maggiore di quello che si rileva fra gli addetti all'industria (1,54 ‰) e al commercio (1,45 ‰); dato importante, poichè per tutti gli altri processi morbosi presi in considerazione l'indice di frequenza fra gli agricoli è risultato inferiore rispetto a quello di altri settori. Ciò potrebbe, secondo il Di Donna, trovare la sua spiegazione nel fatto che fra gli agricoli sono più numerosi gli anziani ed è ormai di comune conoscenza il fatto che le neoplasie, specie

Tav. 4 – MORBOSITÀ PER TUMORI MALIGNI NELLE VARIE CATEGORIE PROFESSIONALI DEGLI ASSICURATI INAM NEL 1954

(*Quozienti per 1000 assicurati*)

CATEGORIE PROFESSIONALI	QUOZIENTI	CATEGORIE PROFESSIONALI	QUOZIENTI
SETTORE INDUSTRIA		SETTORE AGRICOLTURA	
Industrie agricole ed alimentari varie	*1,85*	Salariati fissi	*2,10*
Mineraria	*1,46*	Braccianti permanenti	*2,01*
Cave e lavorazione pietre e marmi	*1,91*	Braccianti abituali	*1,83*
Edilizia	*1,63*	Braccianti occasionali	*1,92*
Ceramica	*1,43*	Braccianti eccezionali	*1,39*
Vetro	*1,56*	TOTALE	***1,73***
Meccanica e metallurgia	*1,43*		
Chimica	*1,80*		
Conciaria	*1,76*		
Materie plastiche	*0,53*		
Fibre tessili artificiali	*1,51*		
Cotoniera	*1,50*	SETTORE COMMERCIO	
Laniera	*1,48*		
Serica	*1,36*	Animali vivi e materie prime per agricoltura e industria	*1,44*
Lino, canapa, juta	*1,59*	Filati, tessuti e oggetti per l'abbigliamento	*1,10*
Calzature e lav. cuoio	*1,58*	Generi alimentari	*1,19*
Legno	*1,25*	Alberghi, trattorie, caffè	*1,63*
Carta	*1,67*	Altre categorie	*1,59*
Grafica	*1,29*	TOTALE	***1,45***
Trasporti automobilistici	*1,57*		
Servizi ausiliari traffico	*1,58*		
Altre categorie	*1,54*		
TOTALE	***1,54***		

a carico dell'apparato digerente, si riscontrano più facilmente nella età avanzata.

Tenendo poi conto delle varie attività del settore industriale, si nota che la maggior frequenza si è rilevata fra gli addetti alle industrie tessili (seta, cotone, fibre tessili artificiali, lana), e ciò probabilmente perchè in tali lavorazioni prevalgono le donne che vanno più facilmente soggette a tumori a carico degli organi genitali e delle mammelle, anche se in molti casi di natura benigna.

Prendendo in considerazione la localizzazione del tumore maligno, anche in rapporto alle varie attività lavorative, si è notato che per gli addetti all'industria e alla agricoltura prevalgono i tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo, (rispettivamente 4,46 e 5,02 su 10.000 assicurati), mentre per il commercio sono in prevalenza quelli della mammella e degli organi genito-urinari (4,08) rispetto alle altre localizzazioni.

Ciò probabilmente è dovuto al fatto che prevale il sesso femminile fra gli addetti al commercio.

Volendo meglio indagare su una possibile influenza del fattore professionale sull'insorgenza dei tumori maligni, Di Donna e Coll. hanno preso in considerazione la frequenza dei tumori maligni della cute, rile-

Tav. 5 – MORBOSITÀ TRA GLI ASSICURATI DELL'INAM NEL 1954 PER ALCUNI TUMORI MALIGNI E PER SETTORE DI ATTIVITÀ LAVORATIVA

(*Quozienti per 10.000 assicurati*)

TUMORI	INDUSTRIA	AGRICOLTURA	COMMERCIO	TOTALE
T. m. della bocca e del faringe	*1,83*	*2,48*	*1,27*	*2,00*
T. m. dell'apparato digerente e del peritoneo	*4,46*	*5,02*	*3,63*	*4,58*
T. m. dell'apparato respiratorio	*2,08*	*1,35*	*2,19*	*1,84*
T. m. della mammella e degli organi genito-urinari	*3,22*	*4,45*	*4,08*	*3,71*
T. m. di altre sedi e non specificate . . .	*2,31*	*2,75*	*2,16*	*2,44*
T. m. dei tessuti linfatico ed emato-poietico	*1,48*	*1,27*	*1,21*	*1,39*
TOTALE . . .	***15,38***	***17,32***	***14,54***	***15,96***

vando una maggiore percentuale fra gli addetti all'agricoltura (1,14 per 10.000 assicurati), mentre per l'industria e per il commercio la frequenza è stata di 0,70 e 0,41 rispettivamente. Ed è stata avanzata l'ipotesi che la continua esposizione ai raggi solari possa essere chiamata in causa nel determinismo di dette affezioni morbose.

Fra le categorie industriali poi che hanno presentato una maggiore frequenza dei tumori cutanei, sono in primo piano gli operai delle cave e lavorazione delle pietre e marmo (1,70 per 10.000 assicurati), poi quelli delle industrie chimiche (1,35), dell'industria laniera (1,08) e infine dell'edilizia (0,93). Non pare però, almeno in base alle nostre conoscenze al riguardo, che possa attribuirsi un nesso di causalità fra l'insorgenza del processo morboso e dette attività lavorative. Circa poi la frequenza dei tumori maligni dell'apparato respiratorio (Tav. 6/A), prevale il settore commercio (1,02 su 10.000 assicurati) seguito da quello industriale (0,98) e infine dall'agricoltura (0,58). Fra le categorie industriali (Tav. 6/B), la maggior frequenza è fra gli addetti ai trasporti automobilistici (1,90 su 10.000 assicurati) e ciò potrebbe essere messo in rapporto con i prodotti di combustione dei carburanti, dotati di azione carcinogenetica (Di Donna).

Altra importante indagine eseguita in questi ultimi anni è quella di Ferraro e Serio, che, avvalendosi del vasto materiale dell'INAM nel periodo 1949-1957 e rilevando la morbosità per tumori, hanno portato un contributo notevole allo studio dell'attuale problema, importante non soltanto per i dati statistici che ci fornisce, ma anche sotto l'aspetto patogenetico e sociale, come ebbe a dichiarare il Di Macco.

Gli AA. hanno confermato per il 1957 la maggiore morbosità complessiva per tumori benigni e maligni fra gli addetti all'industria, rispetto ad altre attività lavorative, ciò che era stato già rilevato dal Di Donna per gli anni precedenti.

Tav. 6 – MORBOSITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA TRACHEA, DEI BRONCHI E DEL POLMONE TRA GLI ASSICURATI DELL'INAM - ANNO 1954

(*Quozienti per 10.000 assicurati*)

A – PER SETTORE

SETTORI	QUOZIENTI
Industria	*0,98*
Agricoltura	*0,58*
Commercio	*1,02*

B – SETTORE INDUSTRIA

CATEGORIE PROFESSIONALI	QUOZIENTI
Addetti ai trasporti automobilistici	*1,90*
Addetti alle industrie meccaniche e metallurgiche	*1,39*
Addetti alle industrie chimiche	*1,15*
Addetti all'edilizia	*1,12*

Circa la frequenza dei casi di tumori benigni e maligni nelle principali categorie professionali dell'industria, si ha secondo l'indagine di Ferraro e Serio che il maggior contributo nel 1955 è dato dall'industria serica (0,93 %) e il minore da quella delle materie plastiche (0,35 %) (Tav. 7).

È risultato che nella popolazione italiana la mortalità per tumori è prevalente tra i non occupati, mentre la morbosità ospedaliera segue un andamento opposto. Inoltre, fra gli occupati, la mortalità è più elevata fra coloro che si dedicano all'attività agricola, mentre il secondo e il terzo posto sono attribuibili all'industria ed alle altre occupazioni; il fenomeno esattamente inverso si verifica per la morbosità ospedaliera.

Fra gli assicurati dell'INAM la morbosità per tumori prevale fra gli addetti all'industria, specie per le industrie tessili, le alimentari, le metallurgiche e ciò molto facilmente è da mettersi in rapporto al più frequente

Tav. 7 – MORBOSITÀ PER TUMORI BENIGNI E MALIGNI TRA GLI ASSICURATI DELL'INAM DEL SETTORE INDUSTRIA NEL 1955

(*Quozienti per 100 assicurati*)

CATEGORE PROFESSIONALI	QUOZIENTI	CATEGORIE PROFESSIONALI	QUOZIENTI
Industria serica	*0,93*	Lavoratori del porto	*0,60*
Fibre tessili artificiali	*0,90*	Calzature e lavorazione cuoio	*0,59*
Industria cotoniera	*0,84*	Industria della ceramica	*0,58*
Industria laniera	*0,86*	Cave e lavorazione pietre e marmi	*0,56*
Industria della carta	*0,81*	Industria grafica	*0,52*
Industrie agricole e alimentari varie	*0,77*	Servizi accessori e ausiliari del traffico	*0,46*
Industrie meccaniche e metallurgiche	*0,71*	Trasporti automobilistici	*0,44*
Industria conciaria	*0,70*	Industria del legno	*0,43*
Industria del vetro	*0,69*	Industria mineraria	*0,42*
Industria edilizia	*0,69*	Materie plastiche e affini	*0,35*
Lino, canapa e juta	*0,66*		
Industrie chimiche e prodotti chimici per l'agricoltura	*0,66*	TOTALE	***0,68***

ricorso alle prestazioni sanitarie e quindi alla maggiore possibilità diagnostica.

Ferraro e Serio, inoltre, hanno eseguito un'indagine campionaria in otto provincie italiane (Ascoli Piceno, Bologna, Catanzaro, Genova, Macerata, Mantova, Salerno e Varese). Il quoziente di morbosità per tumori maligni è stato di 117,2 per 100.000.

Circa poi i rapporti fra attività lavorativa e tumori maligni, si è constatata nelle 8 provincie maggiore frequenza fra gli addetti all'industria, con percentuale più elevata per i tumori a carico dello stomaco (21,57 %), a cui seguono quelli dell'apparato respiratorio (13,30 %).

Dai dati da noi riferiti non sembra che l'attività lavorativa generica influenzi la diffusione dei tumori; essa costituisce una condizione che facilita la comparsa della forma morbosa, di uguale importanza però rispetto ad altri fattori, come l'età, il sesso, ecc., Però, a parità di condizioni, il lavoro è certamente un fattore predisponente e può determinare incremento delle neoplasie.

Come già innanzi si è fatto rilevare, vi è inoltre tutta una categoria di tumori, nettamente professionali, sicuramente provocati dall'azione diretta sull'organismo umano di fattori chimici o fisici anche se in tali casi è da ammettere uno speciale stato di predisposizione.

Per avere però dati attendibili e quanto mai precisi, è indispensabile applicare le norme della metodologia statistica, cercando di avere dati clinici, anatomo-patologici, ecc. quanto mai aderenti alla realtà. In tal modo anche nel campo dei tumori professionali la statistica potrà illuminarci su tanti problemi che ancora restano in ombra.

E si può convenire con Maroi, anche per quanto riguarda il campo dei tumori professionali, che costituisce un particolare settore della medicina del lavoro, che la statistica è « uno strumento assai delicato, ma necessario, che si aggiunge a disposizione del medico e del quale si ravvisa tutta l'importanza per il progresso della Scienza ».

RIASSUNTO

I tumori che insorgono nelle varie categorie di operai debbono essere distinti in due gruppi: tumori professionali, che dipendono dall'azione di fattori chimici o fisici, inerenti all'attività lavorativa, e tumori spontanei che non presentano alcuna particolare caratteristica rispetto agli stessi tumori che si hanno in altre categorie di soggetti.

Per avere notizie precise sull'entità dei due differenti gruppi di tumori, è indispensabile utilizzare la tecnica statistica, che così, anche nel campo della Medicina del Lavoro e particolarmente in quello dei tumori professionali, potrà dare delle informazioni di grande importanza, non solo dal punto di vista eziopatogenetico ma anche sociale.

RÉSUMÉ

On doit distinguer les tumeurs des différentes catégories d'ouvriers en deux groupes : tumeurs professionnelles déterminées par des facteurs chimiques ou physiques se rapportant à la profession et tumeurs spontanées qui n'ont pas de caractéristiques particulières en comparaison des mêmes tumeurs des autres catégories de personnes.

Pour obtenir des données exactes sur ces deux groupes de tumeurs, il est nécessaire d'avoir recours à la technique statistique qui pourra donner, aussi dans le domaine de la médecine du travail, en particulier pour ce qui concerne les tumeurs professionnelles, des renseignements très importants du point de vue étiopathogénétique si bien que social.

SUMMARY

Neoplasms that occur in the various categories of workers can be divided into two groups: occupational neoplasms, originating from the action of chemical or physical factors connected with the work carried out, and spontaneous neoplasms, that do not present any particular characteristic, in comparison with the same neoplasms, that occur in other categories of workers.

In order to have precise information on the entity of the two different groups of neoplasms, the use of statistical technique is indispensable, so that information of great importance can be obtained not only from the etio-pathogenetic, but also the social standpoint.

BIBLIOGRAFIA

ACKERMAN L. e DEL REGATO J.: *Cancer*, Ed. Mosby, Saint Louis, 1962.

BAYET A.: *Tumeurs professionnelles.* « Hygiéne du Travail », Vol. II, pag. 1300, Ed. B. I. T., Ginevra, 1932

BAUER N. H., *Das Krebsproblem*, Ed. Springer, Berlino, 1949.

CHIURCO G. A.: *Precancerogenesi e tumori professionali*, Ed. INAIL, Roma, 1955.

CIARANFI A.: *Il cancro come problema biologico*, Ed. Zanichelli, Bologna, 1949.

DE SANTIS D. e RIVOSECCHI V.: *Il cancro dal punto di vista medico-sociale*, Ed. Istituto di Medicina Sociale, Roma, 1950.

DI DONNA P., CANDIA L., COCCHINI C., NICOLETTI G. e PERINI A.: *Le condizioni sanitarie in Italia*, Atti Comm. Parl. inchiesta condizioni lavoratori. Vol. XI, Roma, 1959.

FERRARO F. e SERIO A.: *Aspetti attuali della malattia neoplastica*, quaderno n. 16 de « I problemi della Sicurezza Sociale ». Ed. INAM, Roma, 1960.

FRÜHLING L. e CHAUMONT A. J.: *La silicose pulmonaire*, Atti XXVII Congrés Inter. de Médecine du Travail. Méd. Légale et Méd. Sociale. Strasburgo 1954, pag. 383.

GOLDBLATT M. W. e GOLDBLATT J.: *Industrial carcinogenesis and toxicology* in Merewether E. R., « Industrial Medicine and Hygiene », Vol. III, pag. 185, Ed. Butterworth, Londra, 1956.

HUEPER W. C.: *Occupational cancer hazards in American industries*, Arch. of Ind. Hyg. and Occup. Med. 5, 204, 1952.

KENNAWAY E. J. e KENNAWAY N. M.: *Studies of the incidence of cancer of the lung and larynx*, Brit. Jour. of Cancer, 2, n. 5, 1951.

REID D.: *Statistical and epidemiological methods in occupation almedicine*, in Merewether E. R., « Industrial Medicine and Hygiene ». Vol. I, pag. 58, Ed. Butterworth, Londra, 1956.

TRUHAUT R.: *Les substances chimiques agents de cancer professionnel* Arch. Mal. Prof. 15, 432, 1954.

VIGLIANI E. C. e PARMEGGIANI L.: *L'evoluzione della patologia professionale in rapporto al progresso tecnologico*, « Medicina del Lavoro », 51, 503, 1960.

Prof. GIUSEPPE MORGANTI - Prof. PIER EMILIO BEOLCHINI
dell'Università di Milano

METODOLOGIA E RISULTATI DELLE RICERCHE SULLA FAMILIARITÀ NEOPLASTICA

INTRODUZIONE (1)

Il problema eziopatogenetico delle neoplasie deve venire affrontato con lo sviluppo parallelo delle ricerche genetiche e di quelle rivolte alla individuazione dei fattori ambientali, allo scopo di poter stabilire se essi siano realizzatori o soltanto condizionanti la realizzazione di un determinato idiotipo.

Ma questo sviluppo parallelo è mancato per lungo tempo; è ben nota infatti la prevalenza delle indagini sui fattori paratipici rispetto a quelle sui fattori idiotipici, pur non mancando, specie in tempi recenti, lodevoli ricerche oncogenetiche.

Era però da auspicarsi uno studio sistematico condotto con una metodica uniforme tendente a dimostrare l'importanza specifica dell'idiotipo per la manifestazione delle neoplasie.

Allo scopo già nel 1953 è stato creato a Milano, presso il Centro di Studi di Genetica Umana dell'Università, l'Istituto di Genetica dei Tumori « Cassa di Risparmio delle PP. LL. ».

Notevole e proficua è l'attività svolta da questo Istituto. Numerose ricerche sono state dapprima condotte per stabilire se esista in realtà una concentrazione familiare delle neoplasie, partendo dalla considerazione che l'accertamento dell'esistenza o meno di una familiarità neoplastica costituisce la premessa indispensabile per ulteriori studi sui tumori. Infatti esso rappresenta un criterio necessario (ma non sufficiente) per ammettere non solo l'ipotesi dell'ereditarietà, ma anche quella dell'influsso di determinanti fattori ambientali.

Dei metodi proposti ed impiegati per questi studi e dei risultati ottenuti verrà qui appunto particolarmente trattato dai Professori Morganti e Beolchini.

---

(1) Introduzione della Prof. LUISA GIANFERRARI, *Direttore dell'Istituto di Genetica dei Tumori « Cassa di Risparmio PP.LL. » di Milano.*

Altre ricerche, oltre a quelle sulla familiarità neoplastica, sono state compiute presso l'Istituto di Genetica dei Tumori. Ricordiamo anzitutto gli studi sull'associazione fenotipica tra gruppi sanguigni e neoplasie. Per le neoplasie dello stomaco e del collo dell'utero venne riconfermata la maggiore incidenza di queste forme nei soggetti di gruppo A. È stata poi effettuata una rigorosa revisione critica e una completa rielaborazione dei dati della letteratura su questi argomenti. Da essa appare che un soggetto di gruppo A rispetto a uno di gruppo O corre un rischio maggiore del 20 % di ammalare di cancro gastrico (prevalentemente antropilorico e cardiale) ed una donna di gruppo A presenta una probabilità del 17 % maggiore di una donna del gruppo O di ammalare di cancro del collo dell'utero.

Sono infine da ricordare i risultati particolarmente importanti ottenuti con ricerche condotte nella media Valle del Cervo, scavata nella sienite, ove la popolazione è continuamente esposta ad una radioattività ambientale naturale circa 5 volte maggiore di quella delle zone controllo: è stato infatti rilevato un aumento della mortalità per neoplasie nettamente significativo, risultato questo che porta un valido contributo alla teoria mutativa delle neoplasie.

Premesse

L'accertamento della familiarità consiste nella dimostrazione che esiste una tendenza non casuale alla concentrazione familiare. Mentre per alcune forme neoplastiche o stati « preneoplastici » rari (retinoblastoma, xeroderma pigmentosum, poliposi del crasso) la constatazione della esistenza di ceppi con più casi può già costituire un indizio sufficiente di familiarità (data la improbabilità della casualità dell'evento), per la maggior parte delle altre neoplasie a grande diffusione è necessario di volta in volta escludere che le ricorrenze familiari osservate possano dipendere anche solo dal caso. Per queste forme neoplastiche comuni, pertanto, non possono venire prese in considerazione singole genealogie segnalate e pubblicate selettivamente, ma si deve ricorrere ad una metodologia particolare (Cresseri, 1958).

Metodologia

Allo scopo di disporre di un materiale il più possibile omogeneo sarebbe opportuno studiare separatamente non solo le singole sedi di neoplasia, ma anche i singoli tipi istologici di ogni sede. In pratica però quest'ultima condizione è difficile a realizzarsi e ci si deve limitare ad attenersi alla prima.

Possono poi venir prese in considerazione le incidenze familiari di neoplasie della stessa sede (familiarità omotopa) o di sede diversa (familiarità eterotopa) o di qualsiasi sede (familiarità generica).

Diversi sono i metodi che sono stati via via proposti ed impiegati per l'accertamento della familiarità. La scelta di quello più idoneo dipende essenzialmente dal tipo di materiale del quale si dispone per la ricerca (cartelle cliniche, reperti autoptici, denunce di morte, registri del cancro, ecc.). Essi sono comunque basati sempre sul confronto tra l'incidenza di neoplasie nei familiari di soggetti cancerosi e l'incidenza di neoplasie nei familiari di soggetti sani o nella popolazione generale.

A) *Confronto con un campione familiare controllo*

Questo metodo si basa sul confronto fra le incidenze di neoplasie rilevate nella *popolazione familiare sperimentale* (costituita dai familiari dei soggetti cancerosi che formano la *popolazione sperimentale*) e nella *popolazione familiare controllo* (costituita dai familiari di soggetti non cancerosi che formano la *popolazione controllo*).

La popolazione sperimentale è costituita da tutti i soggetti cancerosi esistenti od esistiti nell'ambito dei limiti di spazio e di tempo prefissati per la ricerca. La popolazione di controllo idealmente è costituita dai soggetti che, entro i medesimi limiti di spazio e di tempo, al momento dell'osservazione non abbiano manifestato la forma neoplastica in esame (se ci si vuole limitare allo studio della familiarità omotopa) o qualsiasi forma neoplastica (se è oggetto di ricerca la familiarità generica) e che presentino nel complesso la stessa distribuzione per età della popolazione sperimentale (data la correlazione esistente tra l'età e la manifestazione delle neoplasie).

In pratica non è possibile disporre di tutta la popolazione sperimentale e soprattutto di tutta la popolazione di controllo. Ci si deve quindi limitare a considerare dei campioni rappresentativi di esse (*campione sperimentale* e *campione controllo*) e lo studio deve venire limitato ai loro familiari (*campione familiare sperimentale* e *campione familiare controllo*) rappresentativi delle due popolazioni familiare sperimentale e familiare controllo.

Costituzione del campione sperimentale

Spesso è possibile delimitare la ricerca nello spazio e nel tempo in modo da disporre di un campione sperimentale di ampiezza poco inferiore a quella della intera popolazione sperimentale. Infatti è presumibile che la maggior parte dei soggetti affetti dalla forma neoplastica siano stati spedalizzati almeno una volta nel corso della malattia. Essi risulteranno quindi inclusi, se la raccolta verrà effettuata partendo dalla casistica di tutti i luoghi di ricovero della zona. Questo metodo di raccolta estensiva presenta il vantaggio di evitare eventuali effetti selettivi derivanti dalla possibilità che i ricoveri avvengano selettivamente in rapporto alle diverse attrezzature dei

singoli luoghi di ricovero (prevalente indirizzo chirurgico, radiologico etc.). Evidentemente per alcune forme neoplastiche, che possono presentarsi in forma acuta od acutissima (come le leucemie), il campione sperimentale così costituito potrà però risultare viziato rispetto alla popolazione sperimentale per la maggiore probabilità che risultino escluse le forme più acute, non venute a ricovero, rispetto a quelle meno acute.

È stato anche proposto di usare come fonte di notizie per la costituzione del campione sperimentale i dati ricavabili dalle denunce delle cause di morte. Questo metodo potrebbe in parte ovviare all'inconveniente derivante dalla mancata spedalizzazione della forma iperacuta, ma d'altro canto comporta il rischio di esclusione di tutti i soggetti cancerosi trattati con successo e tuttora viventi o defunti per altre cause.

Non essendo suscettibile di verifica la rispondenza del campione sperimentale rispetto alla popolazione sperimentale, la scelta del criterio di raccolta acquista quindi importanza fondamentale e deve essere fatta tenendo conto, caso per caso, anche dell'aspetto nosologico particolare della forma neoplastica allo studio.

Costituzione del campione familiare sperimentale

Per tutti i soggetti componenti il campione sperimentale debbono venire raccolte notizie circa la presenza di forme neoplastiche nei consanguinei. Le categorie di familiari ai quali deve essere estesa tale indagine genealogica sono limitate dalla necessità di avere una quantità sufficiente di informazioni, cioè dalla possibilità di avere diagnosi certe e ben documentate. In pratica per questo motivo è conveniente limitarsi alle categorie di familiari più vicine ai probandi (fratelli, genitori, zii, nonni, figli) ed è preferibile disporre di un numero maggiore di famiglie limitate alle categorie di consanguinei più stretti, piuttosto che di un numero ristretto di genealogie estese a più generazioni. Infatti in queste ultime condizioni non solo l'informazione per le generazioni più lontane è di regola insufficiente e difficilmente controllabile, ma anche il grado di affinità idiotipica ed ambientale tra i probandi ed i loro parenti più lontani è minore.

Qualora non sia possibile ottenere sufficienti notizie anamnestiche familiari per tutti i soggetti componenti il campione sperimentale (*pazienti*), è necessario accertare che quelli per i quali si sono ottenute (*probandi*), costituiscano un campione non selezionato dei primi. In pratica sarà sufficiente che probandi e pazienti non siano eterogenei rispetto ad alcuni caratteri che a priori non possano considerarsi non correlati con la neoplasia in esame: sesso (quando la forma neoplastica possa colpire entrambi i sessi), età al momento della diagnosi, stato civile, luogo di provenienza, condizione sociale, professione, luogo di ricovero, anno di ricovero ecc. Le tavole 1, 2, 3 e 4 rappresentano esempi di tale confronto e dimo-

strano la buona corrispondenza tra pazienti e probandi nelle ricerche condotte da Gianferrari e Coll. (1956[b]) sulla familiarità delle neoplasie della vescica.

Tav. 1 – CONFRONTO TRA PAZIENTI E PROBANDI RISPETTO AL SESSO (da Gianferrari e Coll., 1956[b])

SESSO	PAZIENTI	PROBANDI
Maschi	202	129
Femmine	75	31
TOTALE . . .	**277**	**160**

$\chi^2 = 2{,}866$ N = 1 $0{,}10 > P > 0{,}05$

Tav. 2 – CONFRONTO TRA PAZIENTI E PROBANDI RISPETTO ALL'ETÀ (da Gianferrari e Coll., 1956[b])

ETÀ	PAZIENTI	PROBANDI
10-14	1	—
15-19	—	—
20-24	—	—
25-29	—	—
30-34	5	5
35-39	5	2
40-44	14	7
45-49	28	16
50-54	40	28
55-59	34	20
60-64	51	29
65-69	42	22
70-74	33	19
75-79	15	8
80-84	7	3
85-89	1	1
90-94	1	—
TOTALE . . .	**277**	**160**

$\chi^2 = 1{,}520$ N = 8 $P > 0{,}90$

Tav. 3 – CONFRONTO TRA PAZIENTI E PROBANDI RISPETTO ALLA PROFESSIONE O CONDIZIONE NON PROFESSIONALE (da Gianferrari e Coll., 1956[b])

PROFESSIONE O CONDIZIONE NON PROFESSIONALE	PAZIENTI	PROBANDI
Lavoratore dell'anilina.	8	7
Lavoratore di altre industrie chimiche	5	4
Lavoratore di altre industrie	19	9
Contadino	10	5
Altra	131	85
Casalinga	62	24
Non accertata . . .	42	26
TOTALE . . .	**277**	**160**

$\chi^2 = 4{,}760$ N = 5 $0{,}50 > P > 0{,}30$

Tav. 4 – CONFRONTO TRA PAZIENTI E PROBANDI RISPETTO ALL'ANNO DI RICOVERO (da Gianferrari e Coll., 1956[b])

ANNO DI RICOVERO	PAZIENTI	PROBANDI
1939	14	9
1940	11	8
1941	15	6
1942	10	5
1943	9	8
1944	6	2
1945	9	7
1946	21	14
1947	15	10
1948	21	12
1949	20	15
1950	25	13
1951	20	8
1952	31	15
1953	40	22
1954	10	6
TOTALE . . .	**277**	**160**

$\chi^2 = 3{,}864$ N = 14 $P > 0{,}90$

Costituzione del campione controllo e del campione familiare controllo

Innanzitutto al fine di poter istituire un valido confronto è necessario che il campione controllo venga scelto in modo da corrispondere a quello sperimentale rispetto all'epoca di osservazione, alla distribuzione geografica, all'ambiente di vita, alla condizione sociale, al grado di istruzione (quest'ultima condizione evidentemente ha il solo scopo di consentire una analoga possibilità di raccogliere notizie intorno ai familiari). Ad evitare deviazioni selettive dovute a criteri diversi usati per la raccolta dei due tipi di genealogie, come ad esempio ad una maggiore accuratezza nel raccogliere notizie circa i familiari dei cancerosi nei confronti dei familiari dei sani, sarebbe opportuno che ogni probando venisse assegnato con il relativo controllo allo stesso raccoglitore e che questo seguisse per la raccolta dei dati un metodo uniforme e standardizzato, utilizzando possibilmente un questionario predisposto.

Di regola il campione controllo può essere di ampiezza notevolmente inferiore a quello della popolazione controllo. Per le esigenze della ricerca è in pratica sufficiente che esso sia di ampiezza analoga a quella del campione sperimentale e che risponda alle due seguenti condizioni: 1) di essere costituito da soggetti esenti da neoplasia al momento dell'osservazione; 2) di presentare nel complesso una distribuzione per classi di età il più possibile simile a quella del campione sperimentale. Quest'ultima condizione ha lo scopo essenzialmente di facilitare l'ottenimento di un campione familiare controllo il quale a sua volta corrisponda a quello familiare sperimentale rispetto alla distribuzione per età delle diverse categorie di familiari, permettendo così diretti confronti senza dover ricorrere alle correzioni delle quali verrà fatto cenno in seguito. Data infatti l'importanza dell'età per la manifestazione delle neoplasie, è necessario verificare preliminarmente la corrispondenza delle distribuzioni per età delle diverse categorie di familiari del campione familiare sperimentale e del campione familiare controllo. Le tavole 5 e 6, ricavate dalle ricerche effettuate da Beolchini e Coll. (1957) sulla familiarità del cancro del corpo dell'utero, ne sono esempio e dimostrano, nel caso particolare, la adeguatezza del campione familiare controllo.

Confronto tra le incidenze di neoplasie osservate nei due campioni familiari

Quando il campione familiare controllo risulta omogeneo, rispetto alla distribuzione per età di tutte le categorie di familiari, nei confronti del campione familiare sperimentale, si può procedere direttamente alla istituzione di un confronto fra le incidenze di neoplasie osservate nei due gruppi. Si determina cioè nei due campioni la incidenza relativa di neoplasie (per sede o per gruppi di sedi o per tutte le sedi, secondo il sesso, lo stato civile, ecc.) e la significatività delle differenze eventualmente riscon-

Tav. 5 – CONFRONTO TRA CAMPIONE FAMILIARE SPERIMENTALE (I) E CAMPIONE FAMILIARE CONTROLLO (II) RISPETTO ALLE CATEGORIE DI FAMILIARI MASCHI DISTINTI PER ETÀ (da Beolchini e Coll., 1957)

ETÀ	PADRI		NONNI PATERNI		NONNI MATERNI		ZII PATERNI		ZII MATERNI		FRATELLI	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
0-4 . . .	—	—	—	—	—	—	8	2	3	2	20	27
5-9 . . .	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	3	—
10-14 . .	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	2
15-19 . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	2
20-24 . .	—	—	—	—	—	—	1	3	2	2	7	11
25-29 . .	—	—	—	—	—	—	2	1	—	1	3	10
30-34 . .	1	3	—	—	—	—	4	—	—	2	7	3
35-39 . .	1	1	—	—	—	—	2	—	1	2	16	8
40-44 . .	2	3	1	1	—	2	3	1	3	3	13	17
45-49 . .	5	5	1	2	—	1	2	3	3	3	24	18
50-54 . .	7	4	1	—	2	—	5	7	10	4	37	23
55-59 . .	4	5	1	—	1	1	8	6	3	4	16	18
60-64 . .	15	15	6	2	1	3	7	9	3	4	23	20
65-69 . .	13	5	3	8	4	4	7	4	7	1	10	16
70-74 . .	16	16	12	5	12	7	13	9	15	4	8	11
75-79 . .	19	14	4	10	2	5	10	14	2	8	—	3
80 e oltre	8	19	8	8	4	5	17	4	5	4	—	—
TOTALI .	**91**	**90**	**37**	**36**	**26**	**28**	**90**	**65**	**57**	**45**	**191**	**189**
χ^2	9,412		2,992		2,715		3,309		3,322		12,112	
N	6		2		2		6		4		10	
P	0,20>P>0,10		0,30>P>0,20		0,30>P>0,20		0,80>P>0,70		0,70>P>0,50		0,30>P>0,20	

Tav. 6 – CONFRONTO TRA CAMPIONE FAMILIARE SPERIMENTALE (I) E CAMPIONE FAMILIARE CONTROLLO (II) RISPETTO ALLE CATEGORIE DI FAMILIARI FEMMINE DISTINTE PER ETÀ (da Beolchini e Coll., 1957)

ETÀ	MADRI		NONNE PATERNE		NONNE MATERNE		ZIE PATERNE		ZIE MATERNE		SORELLE	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
0-4 . . .	—	—	—	—	—	—	4	4	4	4	20	22
5-9 . . .	—	—	—	—	—	—	—	2	1	2	1	6
10-14 . .	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	4	—
15-19 . .	—	—	—	—	—	—	1	—	2	—	2	1
20-24 . .	—	—	—	—	—	—	2	1	—	1	4	1
25-29 . .	2	—	—	1	—	—	2	—	—	—	5	5
30-34 . .	2	—	—	—	—	1	—	1	1	4	2	3
35-39 . .	—	1	—	1	—	—	5	—	—	1	12	6
40-44 . .	3	—	1	—	1	1	3	4	1	1	14	19
45-49 . .	5	3	1	2	—	—	1	3	5	4	14	16
50-54 . .	3	7	—	1	—	1	3	2	7	2	18	32
55-59 . .	6	7	1	—	2	3	8	7	6	5	19	17
60-64 . .	8	11	4	6	4	1	8	7	6	4	21	19
65-69 . .	15	8	4	7	6	4	10	4	5	6	15	16
70-74 . .	23	13	10	4	1	6	16	9	12	11	7	6
75-79 . .	12	19	8	4	9	1	5	6	5	9	6	2
80 ed oltre	11	18	6	5	5	8	13	10	10	6	2	2
TOTALI .	**90**	**87**	**35**	**31**	**28**	**26**	**82**	**61**	**65**	**60**	**166**	**173**
χ^2	9,286		2,099		1,542		4,039		4,118		8,058	
N	6		2		2		6		6		10	
P	0,20>P>0,10		0,50>P>0,30		0,50>P>0,30		0,70>P>0,50		0,70>P>0,50		0,70>P>0,50	

trate viene valutata col calcolo del χ^2 in tabella 2×2. Invece nei casi nei quali la frequenza teorica in una delle caselle sia inferiore a 5, si procede al calcolo diretto di P per la combinazione osservata ed ogni altra più discordante.

Quando invece una o più categorie di familiari non risultano omogenee rispetto alla distribuzione per età, per poter istituire un valido confronto tra le incidenze di neoplasie osservate è necessario ricorrere a particolari accorgimenti che permettono di eliminare l'influenza della diversa distribuzione per età. Ciò è possibile, ad esempio, confrontando il numero di neoplasie osservate nelle singole categorie di familiari del campione familiare sperimentale con i valori attesi, calcolati in base alle frequenze di neoplasie riscontrate nelle diverse classi di età della corrispondente categoria di familiari del campione familiare controllo. In pratica per ogni classe di età di ogni categoria di familiari considerata si moltiplica la frequenza di neoplasie osservata nel campione familiare controllo per il numero di soggetti di quella classe di età del campione familiare sperimentale; sommando i valori parziali così ottenuti si ha il numero di neoplasie attese per la categoria considerata.

Ovviamente questo procedimento è possibile quando la consistenza numerica delle diverse classi di età del campione familiare controllo sia tale da poter considerare la incidenza di neoplasie osservata in ciascuna di esse veramente rappresentativa.

In altri termini, essendo necessario disporre di un campione familiare controllo molto esteso, è spesso necessario in questi casi procedere ad una ulteriore raccolta di materiale di controllo.

Anche nel caso del confronto tra i valori osservati nel campione familiare sperimentale ed i valori attesi calcolati come sopra detto, si procede alla valutazione della significatività delle differenze col calcolo del χ^2 o, eventualmente, al calcolo diretto di P.

Alcuni AA., come ad esempio Dogliotti e Ferraro (1962) e Ferraro e Salomone (1962), hanno proposto di applicare allo studio della familiarità neoplastica il test (ranking method) di Wilcoxon (1945, 1947, 1949), che secondo essi avrebbe il vantaggio di limitare la raccolta del materiale di controllo provvedendo direttamente ad accoppiare ciascun probando con il suo controllo. Non sembra tuttavia che questo metodo presenti dei reali vantaggi, sopratutto in considerazione del fatto che non permette di tener conto dell'ampiezza delle coppie di famiglie del probando e del controllo poste a confronto.

B) *Confronto con la popolazione generale*

Quando non si disponga di un adeguato campione familiare controllo, è possibile, come si è detto, utilizzare per il confronto i valori attesi ricavati dall'incidenza di neoplasie osservate nella popolazione generale dalla

quale è stato ricavato il campione sperimentale. Questo metodo risulta ovviamente meno sensibile del primo perchè la popolazione generale comprende anche tutti i soggetti componenti la popolazione familiare sperimentale; tuttavia tale inconveniente è di solito largamente compensato dal fatto che la popolazione familiare sperimentale costituisce una frazione molto limitata di quella generale.

Solitamente della popolazione generale si conoscono solo i dati di mortalità e naturalmente in questo caso anche del campione familiare sperimentale dovranno venire utilizzati i soli dati di mortalità. Altre volte invece, come si verifica per le ricerche condotte in Paesi nei quali esiste un registro del cancro, si possono utilizzare i dati di morbosità per la popolazione generale e per il campione familiare sperimentale.

Ovviamente, data la possibilità di una diversa composizione per classi di età della popolazione generale e del campione familiare sperimentale, non conviene procedere ad un confronto diretto. Solitamente si istituisce invece il confronto tra il numero di neoplasie rilevate nei familiari dei probandi ed i valori attesi calcolati in base alle frequenze delle neoplasie che si osservano nelle diverse classi di età della popolazione generale.

In pratica, per ogni classe di età di ogni categoria di parenti considerata nel campione familiare sperimentale, si moltiplica la frequenza di neoplasie osservata nella corrispondente classe di età della popolazione generale (eventualmente separatamente per i due sessi) per il numero di soggetti di quella classe di età del campione familiare sperimentale. Sommando i valori parziali così ottenuti si ottiene il numero di neoplasie attese per la categoria considerata.

In casi particolari può essere però più vantaggioso costituire un campione della popolazione generale corrispondente per la distribuzione secondo l'età ed il sesso a quella della popolazione familiare sperimentale, appaiando ciascun componente di questa, il cui nominativo compaia nei registri delle cause di morte, con un soggetto della stessa età e sesso casualmente estratto dallo stesso registro di mortalità (Wolf, 1956; 1958).

Anche in questi casi per il confronto delle incidenze di neoplasie si utilizza il metodo del χ^2.

Analisi delle differenze di incidenza neoplastica

Sia che si utilizzi un campione familiare controllo, sia la popolazione generale, teoricamente il confronto può essere istituito singolarmente per ogni categoria di familiari e per le diverse sedi e tipi di neoplasie. In pratica però la limitata consistenza numerica delle classi che ne derivano rende solitamente di scarsa utilità i relativi confronti, per cui i risultati più indicativi si possono ottenere limitando la partizione dei familiari nei

due sessi e quella delle neoplasie in omotope ed eterotope. La tavola 7, tratta dalle ricerche condotte da Serra e Soini (1959) sulla familiarità del carcinoma ovarico, ne è un esempio.

Tav. 7 – 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*		χ^2	*P*	SOGGETTI CON NEOPLASIA DI ALTRA SEDE	
			n	%			n	%
Maschi . . .	Sperimentale . .	955	—	—	—	—	55	*5,76*
	Controllo . . .	1.173	—	—			44	*3,75*
Femmine . .	Sperimentale . .	937	10	*1,07*	5,308	0,05>P>0,02	63	*6,72*
	Controllo . . .	1.095	2	*0,18*			42	*3,84*
TOTALE . .	Sperimentale . .	1.892	—	—	—	—	118	*6,24*
	Controllo . . .	2.268	—	—			86	*3,79*

		χ^2	*P*	SOGGETTI CON NEOPLASIE DI OGNI SEDE		χ^2	*P*
				n	%		
Maschi . . .	Sperimentale . .	4,343	0,05>P>0,02	55	*5,76*	4,343	0,05>P>0,02
	Controllo . . .			44	*3,75*		
Femmine . .	Sperimentale . .	8,015	0,01>P>0,001	73	*7,79*	12,557	<0,001
	Controllo . . .			44	*4,02*		
TOTALE . .	Sperimentale . .	12,703	<0,001	128	*6,77*	16,862	<0,001
	Controllo . . .			88	*3,88*		

SINTESI DEI RISULTATI

La familiarità neoplastica è stata studiata per la maggior parte delle sedi con risultati non sempre concordanti, anche in funzione delle diverse metodiche utilizzate e, forse, di differenze etniche. Nella tavola 8 sono sinteticamente raggruppate le conclusioni di diverse ricerche, sulla base della rassegna da noi già pubblicata in altra sede (1961), con una parziale rielaborazione dei dati originali dei diversi Autori per ottenere una relativa uniformità di criteri. Appare nel complesso che realmente si possa ammettere l'esistenza di una familiarità neoplastica di tipo prevalentemente omotopo per la mammella, lo stomaco, il colon, la prostata; di tipo generico,

con una certa tendenza a quella omotopa, per il corpo dell'utero, ovaio e leucemie e di tipo generico per il polmone. Nessuna familiarità è stata invece dimostrata per le neoplasie del collo dell'utero, della vescica e per alcuni tipi di neoplasie endocraniche.

Tav. 8 – CONCLUSIONI DI DIVERSE RICERCHE SULLA FAMILIARITÀ DI ALCUNE NEOPLASIE

SEDE	AUTORE	FAMILIARITÀ								
		Omotopa			Eterotopa			Generica		
		M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
Mammella . .	Jacobsen 1946	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Bucalossi e coll. . 1954		+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
	Penrose e coll.. . 1948		+++	+++	—	—	—	—	++	—
	Woolf. 1955		++		—	+	—			
	Anderson e coll. . 1958	—	++	++	—	—	—	—	—	—
	Murphy e coll. . 1959		—	—	—	—	—	—	—	—
Stomaco . .	Videbaek e coll. . 1954	+++	+++	+++	—	—	—	+++	+++	+++
	Woolf. 1956	++	—	+++	—	—	—	+++	—	++
	Macklin. 1960	+++	+++	+++	—	—	—	—	+	+++
	Hagy 1954	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Colon. . . .	Woolf. 1958	—	+++	++	—	—	—	—	—	—
	Macklin. 1960	+++	+++	+++	—	—	—	++	+	++
Prostata . .	Gianferrari e coll. 1956a	++			—	—	—	—	—	—
Utero (corpo)	Brobeck. 1949		—		++	—	+++	++	+	+++
	Beolchini e coll. . 1957		+		—	—	—	—	—	+
Utero (corpo e collo) . .	Bucalossi e coll. . 1956		++		+++	—	+++	+++	++	+++
Ovaio. . . .	Serra e coll.. . . 1959		+		+	++	+++	+	+++	+++
	Ferraro e coll. . 1962		—		+++	—	+++	+++	+	+++
Leucemia . .	Videbaek 1947	—	+	+++	++	+	+++	++	+	+++
	Morganti e coll. . 1954	—	—	—	—	—	++	—	—	++
Polmone . .	Barbaini. 1958	—	—	—	++	+	+++	++	+	+++
Utero (collo)	Brobeck. 1949		—	+	—	—	—	—	—	—
	Beolchini e coll. . 1958		—		—	—	—	—	—	—
	Murphy 1953		+			—			—	
Vescica . . .	Gianferrari e coll. 1956b	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glioblastoma	Hauge e coll. . . 1957	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Meningioma .	Hauge e coll. . . 1957	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Astrocitoma .	Hauge e coll. . . 1957			—	—	—	—			

Valore di P	*Segno convenzionale*
$P > 0{,}05$	—
$0{,}05 > P > 0{,}01$	+
$0{,}01 > P > 0{,}001$	++
$P < 0{,}001$	+++

Riteniamo necessario ripetere, come già è stato detto dalla Prof. Gianferrari nella sua introduzione, che l'esistenza di una familiarità non implica necessariamente che essa dipenda da fattori idiotipici, ma costituisce solo la necessaria premessa a questa ipotesi, la quale tuttavia attende conferma da indagini condotte con adeguata metodologia, come le ricerche gemellari di Von Verschuer e Kober (1956).

RIASSUNTO

Definito il concetto di familiarità, vengono esposti i metodi proposti ed attuati per il suo studio nel campo oncogenetico. Sono indicati i criteri di scelta del metodo in funzione delle caratteristiche del materiale disponibile e sono suggeriti gli accorgimenti che debbono venire adottati nelle diverse fasi della raccolta e della elaborazione dei dati allo scopo di disporre di termini di confronto adeguati. Vengono poi precisate le condizioni di validità dei risultati.

Infine gli AA. espongono sinteticamente le conclusioni alle quali questi studi hanno fino ad ora portato. Da essi risulta che realmente esiste una familiarità neoplastica di tipo prevalentemente omotopo per la mammella, lo stomaco, il colon e la prostata; di tipo generico, con una certa tendenza a quella omotopa, per il corpo dell'utero, l'ovaio e le leucemie; di tipo generico per il polmone. Nessuna familiarità è stata invece dimostrata per le neoplasie del collo dell'utero, della vescica ed alcuni tipi di neoplasie endocraniche.

RÉSUMÉ

Ayant défini d'abord la notion de « caractère familial », les Anteurs exposent les méthodes suggerées et réalisées pour étudier cette familiarité dans le domaine de l'oncogénétique. On indique les critères de choix de la méthode suivant les caractéristiques du matériel disponible et on conseille les procédés qu'on doit adopter dans les différentes phases de la collecte et de l'élaboration des données, au but d'obtenir des termes de comparaison valides. On établit également les conditions de validité des résultats.

Enfin les Auteurs exposent brièvement les conclusions tirées de ces études. On a constaté qu'il existe vraiment un « caractère familial » néoplastique de type homotope pour la mamelle, l'estomac, le côlon et la prostate; un « caractère familial » de type générique, avec une certaine tendence à l'homotopie, pour le corps de l'utérus, l'ovaire et les leucémies; et enfin un « caractère familial » de type générique pour le poumon. Aucun « caractère familial » au contraire a été demontré pour les néoplasies du col de l'utérus, de la vessie et pour quelques types de néoplasies endocrâniennes.

SUMMARY

After defining the concept of familiarity, the methods proposed and those carried out for the study of such in the oncogenetic field are illustrated. Criteria for choosing the method according to the characteristics of available information are indicated and particular suggestions are made, for procedures to be adopted in the various phases of the collecting and processing of data, in order to render the comparisons adequate. Validity of results are also illustrated.

Finally the Authors present in synthesis, the conclusions to which so far such studies have brought them. From such, it appears that a neoplasma relationship, of a prevalently homo-topo type, for the breast, the stomach, the colon and the prostrate, does really exist; of a general type, with a certain tendency to that of homo-topo, for the corpus uteri, the ovaries and leukemia and of a general type for the lungs.

No relationship was found for neoplasms of the cervix uteri, bladder and certain type of endocranial neoplasms.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON V. E., GOODMAN H. O. e REED S. C.: *Variables related to human Breast Cancer.* Minneapolis, University of Minnesota Press, 1958.

BARBAINI S.: *Ricerche genetiche sul cancro del polmone.* Tesi di laurea presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano, 1958.

BEOLCHINI P. E., CRESSERI A., GIANFERRARI L., MALCOVATI P. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche sulle neoplasie dell'utero.* Parte II: *Ricerche genetiche sulle neoplasie del corpo dell'utero.* A.Ge.Me.Ge., 6, 59-84, 1957.

BEOLCHINI P. E., CRESSERI A., GIANFERRARI L., MALCOVATI P. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche sulle neoplasie del collo dell'utero.* Parte III: *Ricerche genetiche sulle neoplasie del collo dell'utero.* A.Ge.Me.Ge., 7, 47-90, 1958.

BROBECK O.: *Heredity in Cancer Uteri: A genetical and clinical study of* 200 *Patients with cancer of the Cervix Uteri and* 90 *Patients with Cancer of the Corpus Uteri.* Aarhus: Universitetsforlaget, 1949.

BUCALOSSI P., VERONESI U. e PANDOLFI A.: *Il problema della eredità neoplastica nell'uomo.* Parte II: *Il cancro della mammella.* Tumori, 40, 365-402, 1954.

BUCALOSSI P., VERONESI U. e PANDOLFI A.: *Il problema della eredità neoplastica nell'uomo.* Parte III: *Il cancro dell'utero.* Tumori, 42, 664-702, 1956.

CRESSERI A.: *Metodologia* (in Gianferrari, 1958).

DOGLIOTTI V. e FERRARO C.: *Rilievi clinico-statistici sulla importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie « mali moris » dell'ovaio.* Atti del 1° simposio di statistica medica (Roma, 1961), 611-631: Suppl. ad Annali di Statistica, *91*, serie VIII, vol. 13, 1962.

FERRARO C. e SALOMONE I.: *Il problema dell'importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie. Considerazioni su un nuovo metodo di indagine statistica: il Wilcoxon Test.* Pammatone, *4*, 76-80, 1962.

GIANFERRARI L., ARRIGONI G., CRESSERI A., LOVATI G. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche e clinico-statistiche sulle neoplasie della vescica.* In « Novant'anni dalle leggi mendeliane ». Roma, Ed. Ist. G. Mendel, 340-350, 1956.

GIANFERRARI L., ARRIGONI G., CRESSERI A., LOVATI G. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche e clinico-statistiche sulle neoplasie della prostata.* A.Ge.Me.Ge., *5*, 224-233, 1956a.

GIANFERRARI L. e MORGANTI G.: *Ricerche sulla familiarità neoplastica.* A.Ge.Me.Ge., *6*, 217-224, 1957.

GUASCH J.: *Hérédité des leucémies.* Le Sang, *25*, 334-421, 1954.

HAGY G. W.: *A familial study of gastric carcinoma.* Am. J. Human Gene., *6*, 434-447, 1954.

HAUGE M. e HARVALD B.: Acta genet., *7*, 573-591, 1957.

JACOBSEN O.: *Heredity in Breast Cancer. A genetic and clinical Study of two hundred Probands.* Aarhus: Universitetsforlaget.

MACKLIN M. T.: *Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man.* J. Nat. Cancer Inst., *24*, 551-571, 1960.

MORGANTI G. e BEOLCHINI P. E.: *La familiarità neoplastica.* « De Genetica Medica, Pars III », 383-404, Ed. Ist. G. Mendel (Roma), 1961.

MORGANTI G. e CRESSERI A.: *Nouvelles recherches génétiques sur les leucémies.* Le Sang, *25*, 421-453, 1954.

MURPHY D. P.: *Heredity in uterine cancer.* Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1952.

MURPHY D. P. e ABBEY H.: *Cancer in Families: A study of the relatives of* 200 *Breast Cancer Probands.* Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1959.

PENROSE L. S., MACKENZIE H. J. e KAFN M. N.: *A genetical study of human mammary cancer.* Ann. Eugen., *14*, 234-266, 1948.

SERRA A. e SOINI A.: *Ricerche sulla familiarità del carcinoma ovarico.* Parte II : *L'esistenza di una componente idiotipica nella eziopatogenesi del cancro ovarico.* A.Ge.Me.Ge., *8*, 409-430, 1959.

V. VERSCHUER O. e KOBER E.: *Die Frage der erblichen Disposition zum Krebs.* Akad. Wiss. Lit Abh. Math-Naturwiss. Kl., *4*, 245-328, 1956.

VIDEBAEK A.: *Heredity in human Leukemia and its relation to Cancer.* Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1947.

VIDEBAEK A. e MOSBECH J.: *The aetiology of gastric carcinoma elucidated by a study of* 302 *pedigrees.* Acta med. Scandinav., *149*, 137-159, 1954.

WILCOXON F.: *Individual comparison by ranking methods.* Biometrics Bull., *1*, 80-83. 1945.

WILCOXON F.: *Probability Tables for individual comparisons by ranking methods.* Biometrics, *3*, 119-122, 1947.

WILCOXON F.: *Some rapid approximate statistical procedures.* Am. Cyanamid Co. (Stamford, Conn.), 1949.

WOLF C. M.: *Investigations on genetic aspects of carcinoma of the stomach and breast.* Univ. Calif. Pub. in Public Health. *2*, 265-350, 1955 (cit. da Anderson e Coll., 1958).

WOLF C. M.: *A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach.* Am. J. Human genet., *8*, 102-109, 1956.

WOLF C. M.: *A genetic study of carcinoma of the large intestine.* Am. J. Human genet., *10*, 42-47, 1958.

Gen. med. Prof. FRANCESCO IADEVAIA – Ten. col. med. Prof. ANTONINO CIRRINCIONE – Dott. ANTONIO GOLINI

del Centro Studi e Ricerche della Sanità Militare e dell'Istituto di Demografia dell'Università di Roma

RICERCHE STATISTICHE SUI TUMORI NELL'ESERCITO (*)

1. LA STATISTICA SANITARIA MILITARE

La Medicina Militare, considerata storicamente la prima Medicina collettiva (in quanto l'Esercito rappresenta la prima società organizzata, gerarchizzata e disciplinata), è stata chiamata molto presto ad assolvere il ruolo di Medicina preventiva prima e sociale dopo.

Essa ha dovuto seguire pertanto ogni progresso in epidemiologia ed in igiene, e sistematicamente tenere dietro all'evolversi delle malattie in seno alle popolazioni, in relazione alle loro cause e cercare di prevenirle.

La Statistica sanitaria militare è servita egregiamente per decenni a sottolineare ogni fenomeno quantitativamente e qualitativamente rilevante e a indirizzare più prontamente le ricerche per studiare e contenere soprattutto le manifestazioni epidemiche o per stabilire, di concerto con la clinica, le norme di profilassi e di cura delle popolazioni alle armi.

La funzione sociale che essa ha adempiuto nel passato si inserisce oggi in un più ampio campo di iniziative nazionali, alle quali spesso attinge per adeguarsi in ogni momento al progresso, all'esperienza e ai compiti più vasti della Statistica nell'ambito civile.

Tuttavia ci sembra doveroso ricordare la paziente e spesso oscura opera del medico militare attraverso decenni: la completezza, l'esatta rilevazione dei dati, l'ordinata e cronologicamente perfetta compilazione delle tabelle statistiche, le sobrie ed obiettive relazioni, per molti anni formarono l'oggetto dell'attenzione di molti studiosi, che si riferirono alle statistiche sanitarie militari come ad un modello.

(*) Il presente lavoro, per la parte compresa fra i punti 2 e 7 inclusi e per l'appendice metodologica, è dovuto esclusivamente al dott. A. Golini. Le tavole riportate sono quelle più pertinenti alla materia trattata nella presente relazione. Sono state omesse tutte le tavole in cui figuravano i casi classificati secondo i singoli anni e secondo le voci analitiche della nomenclatura nosologica che fanno parte della ulteriore documentazione agli atti del Centro Studi e Ricerche della Sanità Militare.

È dal 1851, attraverso la pubblicazione del Giornale di Medicina Militare, che la Sanità Militare ha regolarmente tenuto al corrente medici ed autorità sull'andamento delle malattie, sulle cause di morte, sulla morbosità e mortalità, spingendosi talora a ricerche che potevano apparire se non superflue quanto meno apparentemente irrilevanti.

Queste rilevazioni talora complesse e indaginose hanno senza dubbio un notevole valore, perchè i dati ottenuti possono e devono essere usati per il progresso della scienza medica.

Noi ci proponiamo di riordinare questo enorme materiale di studio, perchè siamo certi di consegnare nelle mani degli studiosi e dei ricercatori un insieme organico di dati, che potrà essere di valido aiuto a comprendere, nell'evoluzione dei tempi e nel progresso della medicina, le tappe che la Statistica sanitaria militare ha segnato nella storia della nostra Nazione.

La Statistica sanitaria militare può fornire dati medici di notevolissimo valore. In nessun altro ambiente si procede alla raccolta di dati statistici su centinaia di migliaia di uomini, con la possibilità di avere contemporaneamente un gruppo di controllo costituito da una popolazione ben omogenea.

E ciò si raggiunge mediante una serie di direttive uniformi e coordinate riguardanti il metodismo dell'esame fisico, i sistemi di terapia, le misure profilattiche, la classificazione diagnostica, ecc., ottenendo così una documentazione ad alto livello di uniformità.

Inoltre di grande importanza è il fatto che ciascuna diagnosi viene elaborata da un medico qualificato, al contrario di quanto si verifica in alcune inchieste sanitarie, nelle quali, benchè comprendano grandi gruppi di popolazione, la diagnosi è basata su dichiarazioni fatte dai pazienti o da membri della famiglia.

La partecipazione a questo II Simposio di Statistica Medica desidera andare al di là del nostro modesto contributo e ravvivare in ognuno di noi il ricordo di quella che, fin dalla fondazione del Corpo Sanitario militare, rappresentò una delle sue più naturali vocazioni.

Il nostro Giornale di Medicina Militare, nel suo primo numero comparso più di un secolo fa, stabiliva espressamente che una parte rilevante fosse dedicata alle indagini statistiche. Ci limitiamo qui a ricordare appena quel Ridolfo Livi, vanto della Sanità Militare, che al culmine della sua carriera diresse la Scuola di Applicazione di Sanità Militare di Firenze, e che fu per ben 22 anni il redattore capo del nostro Giornale di Medicina Militare (dal 1890 al 1912). Figlio dello psichiatra Carlo Livi, e padre di Livio Livi, Ordinario di Statistica all'Università, è stato più volte ricordato per le sue geniali ricerche antropologiche cui si sentì spinto dagli studi di statistica che aveva coltivato per molti anni con grandissimo amore indirizzandoli alla statistica sanitaria del nostro Esercito, che si può dire è quasi tutta opera sua. Egli ha consegnato alla Storia della Statistica quella completa pubblicazione sulla Antropometria Militare, che bastò da sola ad assicurargli la fama. Il ricordo che abbiamo voluto brevemente fare in

questo Simposio di Ridolfo Livi, varrà, ne siamo certi, a rendere più immediato e meno eufemistico il richiamo alle nostre vecchie tradizioni.

Ed eccoci infine a sottolineare l'espressione più attuale della Medicina Militare, che la ritrae come il tipo stesso della medicina ecologica, nel senso che essa rappresenta precisamente, come felicemente si espresse il Generale medico francese De Benedetti, « l'adattamento plastico di metodi generali e particolari ambiente umano in condizioni di vita particolari ». In realtà il carattere particolare della popolazione militare, che costituisce gli effettivi dell'Esercito, le circostanze inerenti alla vita militare, propongono quasi spontaneamente lo studio dei rapporti tra questi ed il loro ambiente, trasformando la medicina militare in medicina ecologica, in funzione di condizioni geografiche, climatiche, economiche e sociali.

L'impiego delle tecniche statistiche verrà pertanto a rappresentare oggi, anche in questa direzione, un metodo di ricerca molto importante e siamo certi che nell'ambito militare esso potrà fornire interessanti prospettive di lavoro.

È con questo intendimento che ci apprestiamo a esporre i risultati delle nostre prime indagini statistiche sui tumori in ambiente militare, ringraziando vivamente gli organizzatori di questo Simposio dell'ospitalità che ci è stata accordata.

2. Caratteristiche della statistica sanitaria militare

Le ricerche statistiche nel campo sanitario presentano delle caratteristiche peculiari che meritano di essere sottolineate.

Anzitutto è da considerare che la collettività militare è una collettività — per certi caratteri — omogenea e selezionata. Precisamente gli elementi che rendono omogeneo il gruppo sono:

a) *sesso*;

b) *età*: evidentemente ci si riferisce ai militari di leva, la cui età oscilla entro limiti ben definiti e molto ristretti (dai 20 ai 27 anni, salvo qualche eccezione);

c) *caratteristiche fisiche*: si tratta di contingente clinicamente sano in quanto passato attraverso un triplice filtro selettivo.

Accanto a queste caratteristiche di omogeneità sono da considerare come tipiche le particolari condizioni ambientali e di vita che in linea generale rispondono a criteri di uniformità.

Questo fa sì che nella impostazione del nostro lavoro lo spunto originale venga fornito dalla possibilità di inserire, nella analisi statistica generale del tumore, il contributo che proviene dall'osservazione del fenomeno in un gruppo omogeneo e selezionato.

Se ciò, da un lato, costituisce una limitazione perchè non consente di pervenire a risultanze di carattere generale, dall'altro ha il grande vantaggio di permettere di operare su un gruppo scelto; e noi sappiamo che proprio

in tali insiemi si manifestano, con particolare evidenza, le caratteristiche di comportamento dei fenomeni, quasi riproducendo « in vivo » le condizioni più vicine a quelle degli sperimentatori fisici o biologici i quali, come ben si sa, determinano le loro leggi facendo variare alcuni fattori in ambiente tenuto artificialmente costante (1).

Si può affermare perciò che la « sperimentazione » procede realisticamente, consistendo nella rapida *immissione* di un gruppo omogeneo in ambiente diverso da quello in cui fino allora è vissuto, nell'*assoggettazione* a condizioni di vita uniformi — sia pure solo per certi aspetti — nell'*osservazione* del fenomeno così come si manifesta in questo ambiente e nel *confronto* con le analoghe manifestazioni in gruppi diversi.

Teoricamente pertanto lo studio di tutti quei fattori che etiologicamente possono giocare un ruolo importante nella determinazione del tumore, potrebbe acquistare — in questa particolare condizione — un eccezionale valore che trasformerebbe l'analisi statistica in una vera e propria ricerca di laboratorio. Il tema, come si rileva, è molto allettante, ma in questa sede cercheremo di coglierne soltanto alcuni aspetti, in attesa che altri dati possano aggiungersi a quelli in nostro possesso.

Fra le altre caratteristiche proprie della Statistica sanitaria militare non sono da trascurare:

a) il fatto che è possibile avere notizie totalitarie non solo sui morti, ma anche sui malati.

Si sa quanto siano carenti al momento attuale le statistiche sulla morbosità (2), mentre appare sempre più evidente — man mano che si sente la necessità di scendere dall'esame della mortalità in generale a quello delle singole cause di morte — la importanza della analisi della incidenza e della dinamica delle singole malattie; e questo perchè la conoscenza degli aspetti differenziali, in relazione ai fattori biologici, demografici e sociali dei fenomeni patologici, non può basarsi soltanto sui dati della mortalità, che riflette un aspetto parziale — anche se particolarmente importante — della manifestazione di quel fenomeno;

b) la circostanza che le notizie — relative al soggetto malato o morto — risultano dettagliate, complete e precise e possono facilmente essere controllate e che vi è grande uniformità non soltanto nella osservazione e registrazione di fenomeni morbosi, ma anche nella classificazione diagnostica e nella documentazione di rilevanti dati demografici;

---

(1) Su questi concetti cfr. anche I. SCARDOVI, *La regressione del peso del neonato su tempo di gestazione, età materna, parità* Statistica, n. 2, 1961 e A. GOLINI, *L'ora della nascita.* Atti della XVIII Riunione della Società Italiana di Economia, Demografia e Statistica. Rivista Italiana di Economia, Demografia e Statistica, n. 3-4, 1964.

(2) In effetti dati sulla frequenza di malattie vengono forniti dai maggiori istituti mutualistici italiani nelle loro pubblicazioni periodiche, ma i dati, spesso forniti con insufficiente dettaglio, sono difficilmente utilizzabili perchè le regolamentazioni assistenziali variano non solo da istituto ad istituto, ma anche da un settore economico all'altro nell'ambito dello stesso istituto.

c) la possibilità infine, di conoscere anno per anno, anzi mese per mese, e con assoluta tempestività, la popolazione di base dalla quale provengono, appunto, i malati ed i morti. Gli statistici sanno che quest'ultimo è elemento di grande rilievo, ove si pensi che i dati sulla popolazione civile si possono conoscere con esattezza e con ricchezza di dettagli, solo ogni dieci anni, in occasione di censimenti, e con notevole ed inevitabile ritardo rispetto alla data alla quale si riferiscono.

Elemento importante, infine, è che il gruppo oggetto di studio è numericamente molto consistente e quindi perfettamente valido dal punto di vista statistico.

3. Fonti e metodi della ricerca

Il presente lavoro attiene alla morbosità e alla mortalità per tumore nell'Esercito nel decennio 1953-62. Diversi motivi hanno ispirato la scelta di tale periodo: primo e fondamentale è stato quello che dal 1° gennaio 1953 sono state adottate dal Nucleo statistico della Sanità Militare le nomenclature nosologiche approvate dalla Sesta Conferenza Sanitaria Internazionale del 1948 e già adottate in Italia dall'Istituto Centrale di Statistica dal 1° gennaio 1951.

Il criterio di utilizzare materiale statistico omogeneo e uniforme e che desse una buona garanzia dell'attendibilità dei dati ha determinato quindi la scelta dell'ultimo decennio.

Le fonti sono costituite dalle schede nosologiche relative a militari ammalati e morti, ricoverati nei reparti di cura degli Ospedali Militari o nei reparti di osservazione.

Purtroppo, sia per difficoltà tecniche di spoglio dei dati sia perchè si sarebbero avute cifre troppo esigue nelle classificazioni multiple, non è stato possibile tenere sempre distinti i due gruppi dei militari di leva e di quelli in S. P. E.; ne deriva, perciò, che la massa dei casi è piuttosto eterogenea, ma ciò sarà sempre tenuto in debito conto.

Da notare che l'esattezza dei dati statistici mentre è rigorosa per i militari di leva, non lo è altrettanto per le categorie dei sottufficiali e degli ufficiali, che, avvalendosi della possibilità di scelta del ricovero (presso Ospedali Militari o Cliniche civili) non danno in qualche caso la possibilità di redigere la scheda nosologica (1).

---

(1) In teoria nessun caso di morte dovrebbe sfuggire in quanto anche per i decessi verificatisi in luoghi di cura privati o presso l'abitazione del defunto, deve essere data, da parte della famiglia, comunicazione dell'avvenuto decesso al Corpo, a cui il defunto apparteneva, il quale poi provvede ad inviare al Nucleo statistico della Sanità una speciale scheda nosologica. È evidente che qualche caso, o per trascuratezza o per ignoranza della norma, sfugge a questi controlli.

Certamente maggiore è invece il numero delle « evasioni statistiche » per quel che concerne la morbosità: una diagnosi, formulata da un medico privato e per la quale non esista da parte del sanitario obbligo di denuncia, può essere taciuta per lungo tempo o addirittura per sempre.

Al fine di operare su cifre più consistenti, i dati così reperiti sono stati raggruppati in due quinquenni (1953-57 e 1958-62) per quanto riguarda la mortalità, mentre per quel che concerne la morbosità si è potuta condurre l'analisi solo sul secondo quinquennio relativo agli anni 1958-62. Per giustificare questo criterio differenziale giova avvertire subito che la scheda nosologica militare attualmente in uso permette di operare sul numero dei malati e non solo sul numero dei ricoveri (1) come invece accade normalmente nelle statistiche sulla morbosità.

Nella costruzione di un corretto coefficiente di morbosità si devono rapportare i casi di malattia agli esposti al rischio di malattia, giusta la definizione data da diversi autori (2).

Quando si dispone di dati ospedalieri, com'è appunto per le statistiche militari, i casi di malattia coincidono sostanzialmente con i ricoveri e sono questi, perciò che devono essere rapportati agli esposti al rischio; questo, a nostro parere, vale, però, per quelle forme morbose, come ad esempio l'influenza, per cui due o più ricoveri, anche se afferenti ad una stessa persona in uno stesso anno, rappresentano effettivamente due o più casi di malattia. Diverso è il ragionamento da fare a proposito del tumore, perchè invece per esso, due o più ricoveri nell'anno, si identificano pressochè sempre con una sola malattia. Nella nostra ricerca abbiamo quindi fatto ricorso al numero dei malati che rappresentano, a meno di un piccolo errore, il vero numero dei casi verificatisi.

Fino al 1955 compreso, però, le statistiche militari si riferivano al numero dei ricoveri e non a quello dei malati. Per analizzare l'andamento temporale della morbosità in generale (per la quale si è fatto riferimento solo al complesso dei casi senza alcuna specificazione) i dati relativi ai ricoveri nel triennio 1953-55 sono stati corretti mediante opportuni coefficienti di riduzione ottenuti dalla classificazione dei malati secondo il numero di ricoveri successivi, relativi agli anni seguenti il 1955.

Inoltre le schede relative ai malati di tumore benigno nel 1956 e ai malati di tumore maligno nel 1957 sono attualmente in fase di revisione presso il Nucleo statistico della Sanità Militare; il loro numero, sempre e solo per l'analisi temporale della morbosità, è stato stimato e ottenuto come media aritmetica dei valori degli anni più prossimi a quello considerato.

Tutti questi motivi ci hanno indotto a non compiere l'analisi differenziale della morbosità anche sui dati del primo quinquennio, certi che la ricchezza di materiale andava sacrificata alla bontà ed alla attendibilità di esso.

Non esistendo invece tutte queste riserve sulle schede dei morti, l'indagine relativa alla mortalità è stata compiuta su ambedue i quinquenni.

---

(1) I vantaggi e le analisi che sono permesse da questa circostanza saranno approfonditi nella appendice metodologica.

(2) Fra gli altri vedi: G. L'ELTORE, *Statistica e sociologia sanitaria*, Roma, 1956.

4. Evoluzione temporale della morbosità e della mortalità per tumore

Come è stato già accennato, l'analisi delle manifestazioni differenziali del tumore sarà condotta sui dati dei quinquenni 1953-57 e 1958-62 per quanto riguarda la mortalità, mentre per quanto riguarda la morbosità si farà riferimento al solo secondo periodo. Non sarà inutile, però, esaminare quale sia stato l'andamento temporale della morbosità — da tumore benigno e maligno — e della mortalità nell'Esercito negli ultimi dieci anni, per avere un'idea della dinamica di questo fenomeno morboso che solo nei tempi più recenti si è posto così tragicamente all'attenzione di tutti, a causa della migliore definizione clinica, delle maggiorate capacità diagnostiche e soprattutto a causa del ritmo di aumento della sua incidenza.

a) *Morbosità* (tavv. 1 e 2; graf. 1). Considerando i tumori nel complesso si può notare come il quoziente di morbosità sia andato continuamente crescendo negli ultimi dieci anni e come l'incremento appaia accentuato a partire dal 1959.

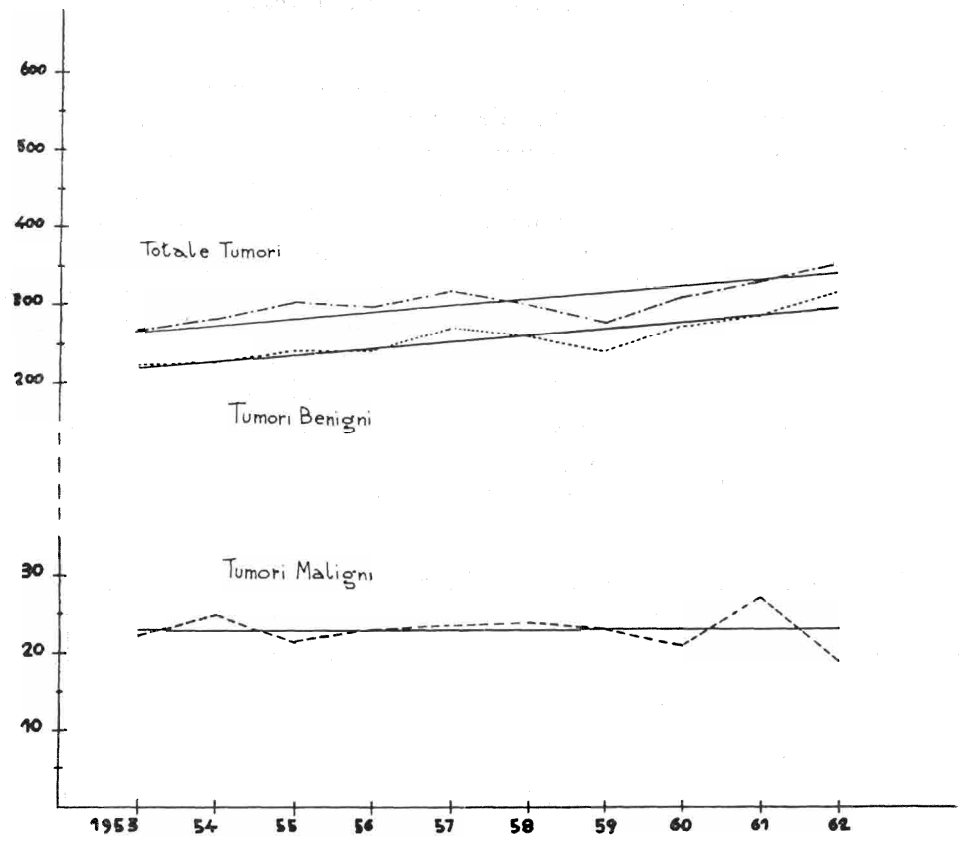
Tav. 1 – Malati di tumore nell'Esercito negli anni dal 1953 al 1962

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
140 205	Tumori maligni. . . .	72 (a)	83 (a)	64 (a)	77	79 (b)	80	79	72	91	71
210 229	Tumori benigni. . . .	716 (a)	762 (a)	729 (a)	817 (b)	906	867	817	927	958	1.191
230 239	Tumori di natura non specificata	6 (a)	16 (a)	12 (a)	19	20	4	5	4	6	2
	Totale . . .	**794**	**861**	**805**	**913**	**1.005**	**951**	**901**	**1.003**	**1.055**	**1.264**

(a) Valori corretti mediante coefficienti; (b) valori stimati.

Tav. 2 – Morbosità per tumore negli anni dal 1953 al 1962
(*Quozienti per 100.000 appartenenti all'Esercito*)

ANNI	Valori osservati			Valori calcolati		
	Tumore benigno	Tumore maligno	Totale	Tumore benigno	Tumore maligno	Totale
1953.	221,90	22,32	244,22	220,39	22,96	243,35
1954.	224,82	24,54	249,36	229,10	22,98	252,08
1955.	246,34	21,72	268,06	237,81	23,00	260,81
1956.	247,81	23,35	271,16	246,52	23,03	269,55
1957.	270,88	23,62	294,50	255,23	23,05	278,28
1958.	261,53	24,13	285,66	263,94	23,07	287,01
1959.	242,21	23,42	265,63	272,65	23,09	295,74
1960.	271,94	21,12	293,06	281,36	23,12	304,48
1961.	284,98	27,07	312,05	290,07	23,14	313,21
1962.	323,49	19,28	342,77	298,78	23,16	321,94



Graf. 1 - *Morbosità da tumore (per 100.000 di forza media)*

Il valore massimo si ha pertanto nell'ultimo anno preso in esame — il 1962 — in cui si raggiunge il tasso di 343 malati per 100.000 appartenenti all'Esercito.

Interpolata la serie dei dati con una retta, funzione che è sembrata adattarsi bene ai dati empirici (1), la equazione risultante è:

$$y = 303{,}63 + 8{,}62\,x$$

il che vuol dire che il ritmo teorico d'incremento annuo è di oltre 8 ammalati. L'altro elemento di rilievo che si ricava dalla equazione riportata è

(1) L'indice di accostamento, calcolato in base alla formula $S = \frac{\Sigma\,|\,y_i - \bar{y}_i\,|}{\Sigma\,y_i} \cdot 100$ dove y_i sono i valori osservati e $\bar{y}_i$ i valori calcolati, è risultato pari a 3,99.

l'elevato quoziente medio (304 per 100.000) (1) del decennio, che mette in risalto la grande incidenza morbosa del tumore (2).

Fortunatamente grossa parte (92 % ca.) di questi ammalati lo sono di tumore benigno. L'andamento dei quozienti della morbosità dovuta a questa affezione sarà quindi del tutto analogo a quello del complesso dei tumori, anche se dal grafico appare che il suo ritmo d'accrescimento è più accentuato, specie negli ultimi anni.

L'equazione della retta interpolante è:

$$y = 259{,}59 + 8{,}71\,x \quad (3)$$

e lascia appunto vedere un incremento (8,71) lievemente maggiore di quello dei tumori in complesso.

Quasi stazionaria è invece la morbosità da tumore maligno; i quozienti appaiono stabilizzati fra 22 e 24 malati per 100.000 di forza media ed anzi nell'ultimo anno il tasso raggiunge il suo valore minimo (19,3).

L'equazione della retta interpolatrice è risultata:

$$y = 23{,}057 + 0{,}023\,x \quad (4)$$

e dimostra come l'aumento teorico di tale morbosità sia pressochè irrilevante (0,02 « malati » l'anno).

L'andamento di fondo — denunciato dalle rette interpolatrici — consiste perciò in un sensibile aumento della morbosità da tumore benigno e una quasi stabilità di quella derivante da tumore maligno. Vedremo che non solo a cause cliniche ed epidemiologiche è da attribuirsi questa diversità d'andamento.

Fortunatamente quindi i colpiti da t. m. costituiscono una assoluta minoranza (poco meno dell'8 %) nel complesso degli ammalati, ma l'esito della loro malattia, così frequentemente infausto, li fa diventare la compagine di maggiore interesse clinico e sociale.

Non di scarso rilievo è la diminuzione dei quozienti relativi ai tumori di natura non specificata che dal 4,5 del periodo 1953-57 passano all'1,2 per 100.000 del periodo 1958-62, con una contrazione, perciò, di oltre il 70 %. Alla migliorata diagnostica ed al perfezionamento della nomenclatura nosologica e dei servizi statistici è attribuibile tale forte diminuzione.

Per il solo quinquennio 1958-62 è interessante anche riguardare sotto altro aspetto le cifre dei malati facendo ricorso al *coefficiente di morbilità* o

---

(1) Il primo parametro della equazione costituisce il quoziente medio in quanto nel calcolo della retta interpolatrice vi è stata una traslazione dell'origine (sull'asse delle ascisse) che è stata posta al centro della variabile x.

(2) Come notizia di carattere storico si può riferire che nel quinquennio 1921-25 la morbosità da tumore nell'esercito era pari a 98°/₀₀₀₀, ma la diversità della nomenclatura nosologica e soprattutto la minore conoscenza che si aveva allora del tumore dal punto di vista clinico e diagnostico inficiano il confronto con i dati dei periodi più recenti.

(3) Per questa equazione l'indice di accostamento è uguale a 3,98.

(4) Indice di accostamento pari a 6,75.

tasso di durata della malattia (1). Questo tasso, importante valore segnaletico delle tavole di morbosità (2) e che dice quanti giorni di malattia spettano in un anno ad ogni esposto al rischio, riesce particolarmente utile quando l'esito normale della malattia esaminata è la guarigione. In tal caso, infatti, l'aspetto clinico, sociale, previdenziale, economico e militare più importante è per l'appunto la durata del fatto morboso, ovvero,mutando la visuale, il numero di giorni nei quali si deve corrispondere una indennità, ovvero ancora il periodo di tempo durante il quale non si può disporre di quelle forze di lavoro o di quelle truppe. Ci pare fuor di dubbio però, che quando la malattia è assai frequentemente letale, l'aspetto più interessante resta la probabilità che un individuo sia colpito da quella malattia, il che riconduce perciò al concetto di morbosità.

Questa premessa serve per poter affermare che a nostro parere il coefficiente di morbilità risulta molto efficace se applicato ai tumori benigni, mentre perde di validità se applicato a quelli maligni; i risultati perciò vanno valutati in maniera diversa.

In totale per i tumori, di qualsiasi natura, sono state perdute 5.009 giornate mediamente ogni anno ed ogni 100.000 militari (tav. 6). Anche se la degenza media per tumore maligno è parecchio più lunga di quella per tumore benigno, la grande incidenza di quest'ultimo fa sì che il suo coefficiente di morbilità (4.238 per 100.000) risulti notevolmente più elevato di quello dei tumori maligni (737).

È evidente come sia molto più significativo, da vari punti di vista, il risultato relativo ai tumori benigni, mentre il quoziente complessivo del tumore permette di determinare quanto questa malattia incida sulla disponibilità degli uomini nell'Esercito e sulla sua efficienza combattiva.

Appare importante rilevare dal complesso dei dati riportati, che in effetti costituiscono una novità nel campo delle statistiche sanitarie, che non solo la mortalità, ma anche la morbosità dovuta a tumore è fatto di grande rilievo. Risulta molto importante infatti sia la morbosità da tumore maligno a causa dell'esito molto frequentemente letale, sia quella da tumore benigno a causa della elevata incidenza con la quale si manifesta e perchè comporta anch'essa, per la risoluzione della affezione, quasi sempre un intervento chirurgico.

b) *Mortalità* (tavv. 3 e 4; graf. 2). Anche la mortalità in complesso — come la morbosità — appare crescente negli ultimi dieci anni, ma for-

---

(1) Il coefficiente è uguale a $\frac{n}{E}$ dove n rappresenta il numero complessivo delle giornate di malattia rilevate durante un intero anno di osservazione ed E gli individui esposti al rischio della malattia durante lo stesso periodo di tempo; naturalmente il quoziente può essere specificato per età.

(2) Sull'argomento si consulti A. Tizzano, *Importanza e metodi delle statistiche di morbosità*, Bulletin de l'Institut International de Statistique, tome XXXIV, 3ème livraison, Rome, 1954.

Tav. 3 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1953 AL 1962

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
140 205	Tumori maligni	22	36	32	30	49	42	35	29	43	44
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE . . .	**24**	**37**	**32**	**30**	**49**	**43**	**35**	**29**	**43**	**44**

Tav. 4 – MORTALITÀ PER TUMORE NEGLI ANNI DAL 1953 AL 1962
(Quozienti per 100.000 appartenenti all'Esercito)

ANNI	TUMORI MALIGNI		TUMORI IN TOTALE	
	Valori osservati	Valori calcolati	Valori osservati	Valori calcolati
1953.	6,82	9,42	7,44	9,81
1954.	10,63	9,74	11,22	10,07
1955.	10,81	10,05	10,81	10,33
1956.	9,10	10,36	9,10	10,59
1957.	14,65	10,68	14,65	10,85
1958.	12,67	10,99	12,97	11,11
1959.	10,38	11,31	10,38	11,37
1960.	8,51	11,61	8,51	11,63
1961.	12,79	11,93	12,79	11,89
1962.	11,95	12,24	11,95	12,15

tunatamente il suo aumento è stato di minore entità; l'equazione interpolatrice dei dati osservati risulta essere pari a:

$$y = 10{,}98 + 0{,}26\,x$$

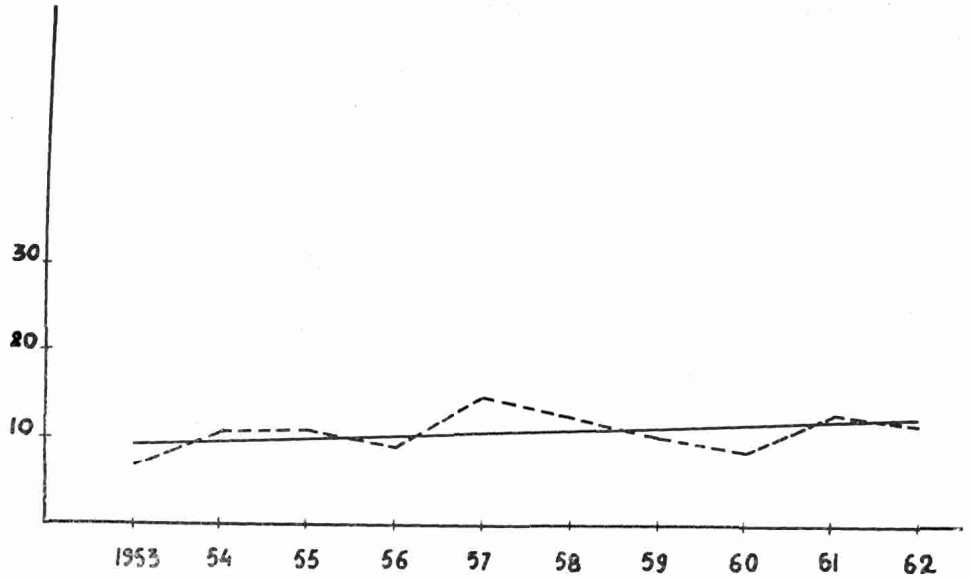
e mostra come il ritmo di incremento annuo (0,26 « morti », cioè 1 morto in più ogni quattro anni circa) sia veramente minimo.

Infatti il quoziente quinquennale passa da 10,7 per centomila nel periodo 1953-57 a 11,3 nel 1958-62.

Pressochè tutta la mortalità da tumore è dovuta al t. m. per cui il suo andamento nel tempo è affatto analogo a quello della mortalità nel complesso, così come è analoga la equazione interpolatrice:

$$y = 10{,}83 + 0{,}31\,x \text{ (1)}$$

(1) L'indice di accostamento è uguale a 13,99 per la mortalità in complesso e a 15,09 per la mortalità da tumore maligno. Per quanto riguarda quest'ultima distribuzione è stata effettuata l'interpolazione anche con una curva di 2° grado (in particolare parabola) che è risultata praticamente coincidente con la retta negli anni centrali del periodo, mentre ne è rimasta molto lievemente al di sotto negli anni estremi. Il calcolo dell'indice di accostamento, però, ha dato luogo ad un valore inferiore per la curva di 1° grado per cui è stata preferita questa come interpolante.



Graf. 2 - *Mortalità per tumore maligno (per 100.000 di forza media)*

È singolare la circostanza che la *morbosità* da tumore maligno sia rimasta stazionaria in contrapposto alla *mortalità* che invece è andata crescendo. Questo andamento discordante lascia supporre che sia aumentata nel tempo la letalità e diminuita invece la vita media degli ammalati da t. m. (1).

Fortemente differenziata appare la dinamica della mortalità da t. m. nell'Esercito in confronto a quella del complesso della popolazione italiana e, ancor più, a quella della popolazione italiana maschile, per la quale l'incremento della mortalità da t. m. è stato più intenso.

Per il complesso dell'Italia, infatti, il Chiassino (2) ha trovato, in un suo recente lavoro, questa equazione della retta interpolante i quozienti di mortalità per 100.000 abitanti nella popolazione italiana dal 1944 al 1960:

$$y = 117{,}74 + 3{,}53\,x$$

il che dimostra come, a parte la differente incidenza media — per molti sensi giustificata — della mortalità per t. m. (118 nell'Italia contro 11 nell'Esercito), il ritmo di incremento sia stato per il complesso della popolazione italiana più di 10 volte maggiore di quello della compagine militare

(1) Pur disponendo dei dati dei malati e dei morti per t. m. non è stato calcolato l'indice di letalità perchè la formula comunemente usata per questo indice (morti/malati · 1.000) presenta gravi inconvenienti quando la malattia non si risolve in un breve periodo. Per il calcolo corretto della letalità sarebbero stati necessari altri elementi attualmente non a nostra disposizione. Sull'argomento vedi ad es. E. CARANTI, *La misura della letalità nella tubercolosi*, Lotta contro la tubercolosi, Roma, 1951, n. 3-4.

(2) G. CHIASSINO, *Sulla mortalità da tumore maligno in Italia*, Rivista Italiana di Economia, Demografia e Statistica, Vol. XVI, n. 3-4, 1962.

e l'aumento degli ultimissimi anni appare ancora più sensibile di quello medio (3,53) risultante dalla equazione interpolatrice.

Nè è da dire che questo aumento non sia anche a carico delle classi più giovanili perchè i numeri indici 1950-53 delle probabilità di morte maschili per t. m. nella età 20-25 anni, fatto per il 1899-1902 = 100, risulta pari a 157,3. I quozienti per 100.000 ab. della stessa classe d'età subiscono un forte sbalzo anche dal 1955 al 1960, passando da 9,8 a 11,9 con un incremento del 21 %.

La causa, però, che di certo contribuisce maggiormente a creare questa forte differenza è senza dubbio il fattore età.

La popolazione italiana va gradatamente invecchiando col trascorrere del tempo (1) e poichè, come è noto, la probabilità di morte per t. m. aumenta al crescere dell'età, il quoziente generico di mortalità per questa causa crescerebbe nel tempo per questo solo motivo anche se restasse costante la incidenza del fenomeno patologico.

La popolazione militare ha, invece, struttura per età sostanzialmente costante; non solo per quanto riguarda i giovani di leva, ma anche per quanto riguarda il personale in S. P. E., che ad una certa età, costante, entra a far parte dell'Esercito e ad una certa età, sempre costante, ne esce (2).

Anche se nella determinazione della forte differenza di andamento della mortalità non è da escludere il concorso di altre cause — di cui si dirà subito dopo — il confronto fra la dinamica della mortalità della collettività militare (con struttura per età costante) e quella della mortalità della popolazione italiana (soggetta a progressivo invecchiamento) mette bene in risalto il ruolo importante — già riconosciuto da molti autori (3) — giocato dal fattore invecchiamento nella determinazione della dinamica crescente della mortalità da t. m. nelle popolazioni normali, anche se è da ricordare, però, che l'aumento del tasso della popolazione italiana è anche a carico delle classi di età più senili che non compaiono invece nella popolazione militare.

C'è da aggiungere ancora che parte della differenza di andamento è dovuta alla circostanza che qualche caso di morte per t. m. di appartenenti all'Esercito può sfuggire alle statistiche militari perchè, come s'è accennato, al contrario dei militari di leva, gli ufficiali ed i sottufficiali in S. P. E. (che

---

(1) L'indice di vecchiaia (rapporto fra la popolazione di oltre 60 anni su quella di 0-15 anni e misura del grado di invecchiamento di una collettività) della popolazione italiana maschile è passato da 40,9 nel 1951 a 46,2 nel 1961.

(2) In effetti queste due condizioni non sono sufficienti per poter affermare che la struttura per età dell'Esercito è costante. Occorrerebbe anche, infatti, che fosse costante sia la probabilità di uscita dalla collettività per morte o per altre cause, sia l'incremento relativo della collettività. In queste condizioni l'Esercito assumerebbe le caratteristiche di una cosiddetta « popolazione stabile » la cui peculiarità consiste proprio nella costanza della composizione per età. Benchè non siano disponibili dati occorrenti per una esatta determinazione, tutto lascia supporre, però, che la struttura per età dell'Esercito sia sostanzialmente costante.

(3) Fra gli altri: I. Scardovi, *Alcuni aspetti della mortalità differenziale da tumore maligno*, Istituto di Demografia dell'Università di Roma, n. 9, Roma, 1961.

poi sono quelli che, a causa della loro età, sono più facilmente colpiti da t. m.) possono essere ricoverati in Ospedali civili o in cliniche private (1).

Queste cause, però, non possono essere le sole a determinare la forte differenza fra l'andamento della mortalità nella popolazione in complesso e in quella militare; cercheremo di rilevare le altre possibili ragioni, quando saranno analizzati gli aspetti differenziali della mortalità da tumore maligno.

5. Le localizzazioni dei tumori

Quando si voglia compiere una analisi più approfondita non si può trascurare di prendere in esame la morbosità e la mortalità secondo la localizzazione, sia perchè forti sono le differenze di incidenza delle diverse sedi colpite, sia perchè l'andamento temporale del fenomeno morboso è differente a seconda che si consideri l'una o l'altra localizzazione.

Naturalmente non sono state riportate tutte le voci della nomenclatura nosologica analitica approvata in sede internazionale nel 1948 (2), perchè essendo molto numerose (100 in tutto) finirebbero con l'avere scarsa rilevanza dal punto di vista della incidenza e soprattutto la ricerca risulterebbe eccessivamente e dannosamente analitica ai fini statistici.

Anche se gli studi etiopatogenetici sui tumori si polarizzano prevalentemente su quelli maligni, nella nostra ricerca non sottovaluteremo i tumori benigni in quanto la difficile individuazione di alcune forme di tumore e la potenzialità che alcuni tumori benigni hanno dimostrato verso una evoluzione maligna, autorizzano a trattare, nel campo della ricerca statistica, i due ordini di fenomeni.

Vi è alla base, per entrambi i tipi di tumore, un identico problema di conoscenza della causa specifica tumorigena, che anche sotto l'aspetto statistico può e deve essere approfondito.

Facendo riferimento alla morbosità, i tumori benigni rimangono il fenomeno, *sotto l'aspetto numerico*, più importante: raggruppati nelle voci dal n. 210 al 229, rappresentano nella nostra statistica (tav. 5) il 92 % dei malati.

La grande maggioranza (oltre il 59 %) dei tumori benigni sono *cisti dermoidi*; in modo particolare risultano frequenti nell'ambiente militare le cisti dermoidi sacrococcigee e la diretta esperienza di uno dei relatori (3) ci consente di confermare, accanto alle statistiche, che il numero dei casi osservati e sottoposti ad intervento è di gran lunga superiore a quello corrispondente della popolazione civile.

---

(1) S'è già avvertito, però, che il fenomeno ha maggior rilievo per la morbosità che non per la mortalità. Questa considerazione è anche valida a spiegare in parte la diversità di andamento di fondo, già riscontrata, fra la morbosità e la mortalità da t. m. nell'Esercito.

(2) I numeri trascritti in parentesi, di fianco alla localizzazione, si riferiscono appunto a questa classificazione.

(3) F. Iadevaia, A. Amato, *Contributo allo studio del trattamento chirurgico delle cisti e fistole sacrococcigee*, Giornale di Medicina Militare, fasc. 1, 1956.

Tav. 5 – MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	VALORI ASSOLUTI	QUOZIENTI (°/oooo)
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	33	1,92
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	78	4,55
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	63	3,67
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari . . .	34	1,98
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	79	4,60
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	106	6,18
140 205	*Totale tumori maligni*	*393*	*22,92*
210 229	Tumori benigni	4.760	277,70
230 239	Tumori di natura non specificata	21	1,22
	TOTALE	**5.174**	**301,85**

Tav. 6 – GIORNATE DI DEGENZA, DEGENZA MEDIA E COEFFICIENTE DI MORBILITÀ DA TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA	MORBILITÀ (°/oooo)
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . .	333	10,1	19,42
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	3.447	44,2	201,10
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	2.678	42,5	156,23
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	702	20,6	40,95
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	1.960	24,8	114,34
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . .	3.512	33,1	204,89
140 205	*Totale tumori maligni*	*12.632*	*32,1*	*736,96*
210 229	Tumori benigni	72.646	15,3	4.238,24
230 239	Tumori di natura non specificata	580	27,6	33,83
	TOTALE	**85.858**	**16,6**	**5.009,05**

C'è da notare a questo proposito che in una percentuale di individui questa affezione, sempre congenita, può rimanere ignorata e silente per tutta la vita, mentre in altri allorchè si verificano quelle circostanze capaci di provocare l'infiammazione, l'infezione o la suppurazione (con consecutiva eventuale fistolizzazione) insorgono disturbi che consigliano il ricovero dei malati negli Ospedali.

È fuori di dubbio che nell'ambito militare la frequenza delle cisti dermoidi sacrococcigee sia maggiore che nell'ambito civile, sia in relazione ad un più stretto controllo sanitario e sia in rapporto a tutte quelle cause che durante i campi e gli addestramenti in genere (per la polvere, la scarsa pulizia della persona, i continui traumi locali) attraverso processi flogistici possono evidenziare le cisti, rimaste fino allora sconosciute o silenti. Talora è la circostanza della vita militare ad indurre il soldato a trarre profitto delle cure e dell'assistenza dei medici militari.

Tra gli altri tipi di tumore benigno, una elevata incidenza (sebbene lontana da quella delle cisti dermoidi) hanno *i lipomi* (9,3 %), *i tumori benigni delle ossa e delle cartilagini* (osteomi, fibromi non osteogenici dell'osso, encondromi) che rappresentano l'8,4 %, *l'emangioma* ed *il linfangioma* presenti nel 5,2 % dei malati.

Gli altri tipi di tumore benigno sono rappresentati in percentuali minori e con una incidenza quindi irrilevante dal lato statistico.

Tav. 7 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEI PERIODI 1953-57 E 1958-62, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	1953-1957		1958-1962	
		Valori assoluti	Quozienti (°/oooo)	Valori assoluti	Quozienti (°/oooo)
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe. .	2	0,12	4	0,23
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	55	3,39	62	3,64
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	28	1,72	44	2,59
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	10	0,61	10	0,55
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	25	1,54	34	1,98
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico .	50	3,08	39	2,26
140 205	*Totale tumori maligni*.	*170*	*10,48*	*193*	*11,26*
210 229	Tumori benigni.	—	—	1	0,05
230 239	Tumori di natura non specificata	2	0,12	—	—
	TOTALE	**172**	**10,60**	**194**	**11,31**

Niente si può aggiungere, a quanto detto in generale nel precedente paragrafo, sull'evoluzione temporale dei diversi tipi di tumore benigno, perchè non abbiamo a disposizione i dati relativi al periodo 1953-57.

Riguardo alle localizzazioni dei *malati di tumore maligno* (tav. 5), si può notare come le sedi più colpite siano i tessuti linfatici ed ematopoietici (27,0 %) del totale; 6,2 ‰ di incidenza), le sedi non precisate (20,1 % e 4,6 ‰), l'apparato digerente (19,8 % e 4,5 ‰) e l'apparato respiratorio (16,0 % e 3,7 ‰).

Notevolmente diversa è la distribuzione delle localizzazioni dei *morti per tumore maligno* (tav. 7) perchè le sedi più colpite sono l'apparato digerente (32,1 % del totale e 3,6 ‰) e l'apparato respiratorio (22,8 % e 2,6 ‰), sia per il fatto che la letalità dei tumori localizzati in queste sedi è maggiore e sia perchè la vita media degli ammalati di queste neoplasie è minore. D'altra parte anche per la popolazione civile i tumori maligni più frequenti sono proprio a carico dell'apparato digerente e di quello respiratorio.

Volendo scendere ancor più nel dettaglio conviene considerare la distribuzione percentuale (anni 1958-62) delle localizzazioni dei tumori maligni nei vari organi e apparati, e più precisamente nell'apparato digerente, nell'apparato respiratorio e nel tessuto linfatico ed ematopoietico, che sono, come si è visto, i più colpiti.

Tumori maligni dell'apparato digerente e peritoneo (150-159):

Tumore maligno dello stomaco	40,3 %
Tumore maligno dell'intestino grosso non compreso il retto	25,8 %
Tumore maligno primitivo del fegato e delle vie biliari	11,3 %
Tumore maligno del pancreas	4,8 %
Tumore maligno del retto	3,2 %
Tumore maligno del fegato secondario o non specificato	3,2 %
Altre localizzazioni dell'apparato digerente e peritoneo	11,4 %
Totale	100,0
Numero dei casi	62

Tumori maligni dell'apparato respiratorio (160-165):

Tumore maligno del polmone non specificato come primitivo o secondario	73,7 %
Tumore maligno primitivo della trachea, dei bronchi; tumore maligno del polmone specificato come primitivo	15,9 %
Altre localizzazioni dell'apparato respiratorio	10,4 %
Totale	100,0
Numero dei casi	44

Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico (200-205):

Leucemia ed aleucemia	56,4 %
Linfosarcoma e reticolosarcoma	20,5 %
Malattia di Hodgkin	15,4 %
Altri tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	7,7 %
Totale	100,0
Numero dei casi	39

Queste proporzioni che si verificano nella collettività militare sono molto simili a quelle della vita civile e quasi sempre le graduatorie delle localizzazioni dei vari organi colpiti sono le stesse sia nell'Esercito sia nel complesso della popolazione maschile italiana.

Al fine di eliminare l'influenza della diversa struttura per età e di stabilire se vi siano differenze sistematiche per le localizzazioni nel gruppo militare rispetto alla popolazione maschile italiana, sono state poste a confronto le distribuzioni percentuali dei morti da tumore maligno di età comprese fra i 20 e i 30 anni nell'Esercito (anni 1958-62) e in Italia (anno 1960) (1).

Dall'esame dei dati di seguito riportati (vedi anche graf. 3) non sembra che sussistano differenze di rilievo fra le localizzazioni dei t. m. dei due gruppi (2).

Distribuzione dei morti per t.m. di età 20-30 *anni*

	Esercito (1958-62)	Popolazione italiana maschile (1960)
T. m. della cavità boccale e del faringe	4,1	0,6
T. m. dell'apparato digerente e del peritoneo	10,2	13,9
T. m. dell'apparato respiratorio	4,1	7,3
T. m. della mammella e degli organi genito-urinari	4,1	8,4
T. m. dell'altre sedi o non specificate	30,6	22,8
T. m. dei tessuti linfatico ed ematopoietico	46,9	47,0
Totale	100,0	100,0
Numero dei casi	49	487

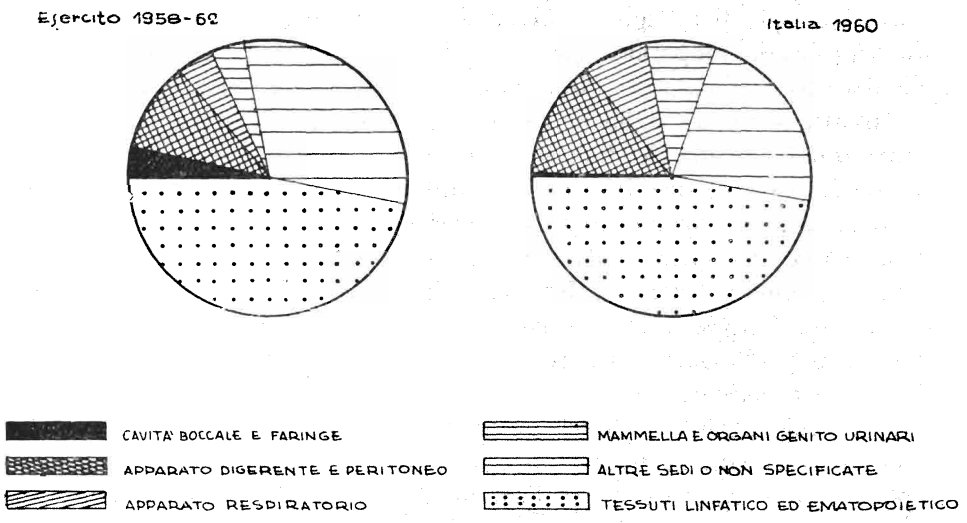
Anche le differenze fra le distribuzioni delle localizzazioni dei morti per t. m. di età 45-50 e 50-55 anni, nell'Esercito e nella popolazione italiana maschile, sono lievissime: questo risultato, insieme con quelli precedenti, potrebbe permettere di affermare che, *riguardo alle localizzazioni dei t.m.*, le condizioni di vita militare non hanno alcuna influenza sulle neoplasie.

Vale anche la pena di fermare un po' l'attenzione sull'evoluzione temporale che hanno seguito le incidenze delle varie localizzazioni dei tumori, anche se i risultati che si potranno trarre hanno dei grossi limiti derivanti dalla esiguità delle cifre e dalla brevità del periodo considerato.

Come si è detto i quozienti di mortalità da t. m. sono passati dal 10,48 all' 11,32 dal 1953-57 al 1958-62 con un aumento quindi del 7,7 %. Fatta la mortalità del periodo 1953-57 uguale a 100, i numeri indici della mortalità del periodo 1958-62 sono risultati pari a 189 per i t. m. della cavità boccale e del faringe, che hanno subìto il più forte aumento, e pari a

(1) Non è stato possibile avere anche per l'Italia i morti negli anni più recenti del quinquennio 1958-62. È stato perciò considerato solo l'anno 1960 perchè anno centrale del periodo.

(2) Sulla distribuzione dei valori assoluti è stato applicato il χ^2 di PIZZETTI-PEARSON che essendo uguale a 8,95 non raggiunge il livello di significatività. Il risultato, però, è *assolutamente indicativo* perchè applicato su frequenze molto ridotte.



Graf. 3 - *Morti per tumore maligno secondo la localizzazione*
(maschi di età 20-30 anni)

149 per i t.m. dell'apparato respiratorio per i quali perciò pure molto consistente è stato l'incremento. In leggera diminuzione appaiono invece i t.m. della mammella e degli organi genito-urinari (numero indice pari a 90), mentre forte è il calo di quelli del tessuto linfatico ed ematopoietico (numero indice uguale a 74).

Gli andamenti coincidono solo in parte con quelli della popolazione complessiva, ma giova avvertire che essendo nei nostri dati l'anno di riferimento unico e troppo vicino, i numeri indici non possono dare un'idea dell'andamento temporale del fenomeno, ma solo una misura dell'incremento da un quinquennio all'altro; difficile appare, perciò, anche il confronto con il complesso della popolazione.

6. Aspetti differenziali della morbosità e della mortalità per tumore

L'approfondimento quantitativo delle prime generali indicazioni richiede una attenta disamina delle manifestazioni differenziali della morbosità e della mortalità al fine di tentare di determinare ed individuare alcune componenti causali di natura biologica e sociale che possano condizionare il fenomeno. Proprio in questa possibilità risiede l'utilità e la validità della Statistica sanitaria in generale, mentre quella della Statistica sanitaria militare sta, come si è detto, nella possibilità di saggiare fattori, non tutti ritrovabili nell'ambito delle rilevazioni pubbliche generali, in un contingente omogeneo discriminato secondo più caratteri.

Questo tipo di indagine, universalmente diffuso nelle ricerche di statistica applicata, adoperato per lo studio del tumore, potrebbe risultare particolarmente efficace ad illuminare l'epidemiologia del tumore ambientale. Infatti, partendo dalla concezione più attuale che fa della medicina militare una medicina del lavoro (come è noto negli ultimi tempi l'Esercito è andato organizzandosi su base industriale ed il soldato è diventato uno specialista che svolge un'attività così come potrebbe svolgerla nell'industria) sorge spontaneo il desiderio di approfondire, analogamente come avviene per alcuni settori industriali, gli aspetti del cancro ambientale e professionale. È appena da ricordare che il cancro ambientale e professionale è dovuto al prolungato contatto con alcuni elementi cancerigeni esistenti nel mezzo ambientale (1).

È difficile, però, stabilire la relazione esistente tra la prolungata esposizione ad un agente cancerigeno e l'apparizione del tumore, sia per il tempo che può intercorrere tra l'azione dell'uno e l'apparizione dell'altro, sia per l'essere queste cause poco conosciute e difficili da valutare.

In realtà, più che riuscire a tutti i costi a provare o no, in ricerche come queste nelle quali non sono disponibili tutte le notizie occorrenti, i rapporti del cancro con l'ambiente, basta per il momento descrivere — il più esattamente possibile — le modalità con le quali il cancro si manifesta e si estende in un determinato periodo di tempo in una determinata popolazione, se è vero - come afferma Gilliam (2) e come effettivamente sembra — che per comprendere le cause della diffusione del cancro « nessuna teoria su questo meccanismo potrà essere accettabile finchè non si chiarirà come e perchè l'infermità si distribuisce nella popolazione ».

7. Analisi dei fattori

Non rilevanti sono le risultanze che si possono trarre dalle distribuzioni per *età* dei malati e dei morti per tumore; e ciò a causa della mancata disponibilità della ripartizione per età della popolazione militare il che impedisce naturalmente di istituire quozienti specifici per età.

Sono pertanto resi impossibili confronti corretti fra i livelli di mortalità delle varie età e, soprattutto, i confronti con la popolazione complessiva; per quest'ultimo caso, però, indicazioni molto utili potranno trarsi per altra via.

Riguardo alla *morbosità* (tav. 8) l'elemento di maggior rilievo è costituito dall'andamento che hanno le proporzioni dei tumori benigni e di

(1) Può farsi rientrare fra i suddetti anche il cancro dovuto a certe abitudini particolari, come per es. il cancro delle labbra e della lingua nei fumatori o della mucosa della bocca nei masticatori di tabacco.

(2) Citato da M. L. Olascoaga, *Consideraciones demograficas y epidemiologicas sobre cancer*, Rivista de la Sanitad Militar Argentina, n. 2, 1962.

Tav. 8 – MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962, SECONDO L'ETÀ E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	MENO DI 20 ANNI	DA 20 A 24	DA 25 A 29	DA 30 a 34	DA 35 A 39	DA 40 A 44	DA 45 A 49	DA 50 A 54	TOTALE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	20	1	1	2	7	2	—	33
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	—	10	5	3	5	20	24	11	78
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	—	4	3	6	2	19	15	14	63
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	8	2	2	2	10	8	2	34
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	2	40	4	4	9	12	7	1	79
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	3	72	8	7	7	4	4	1	106
140 205	*Totale tumori maligni*	*5*	*154*	*23*	*23*	*27*	*72*	*60*	*29*	*393*
210 229	Tumori benigni	107	4.343	142	51	38	39	29	11	4.760
230 239	Tumori di natura non specificata	—	17	—	1	1	1	1	—	21
	TOTALE . . .	**112**	**4.514**	**165**	**75**	**66**	**112**	**90**	**40**	**5.174**

quelli maligni secondo l'età; difatti la percentuale dei primi sul complesso dei tumori diminuisce rapidamente al crescere dell'età, mentre il contrario avviene per i tumori maligni, così come dimostrano le cifre di seguito riportate:

Età	20–24 anni	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54
Perc. dei t.b. sul totale . .	96,2	86,1	68,0	57,6	34,8	32,2	27,5
Perc. dei t.m. sul totale (1) .	3,4	13,9	30,7	40,9	64,3	66,7	72,5

Questo potrebbe significare che, così come il tumore maligno è statisticamente una malattia degli anziani, quello benigno lo è dei giovani e quindi che al crescere della età il tumore colpisce non solo con maggior frequenza, ma anche con maggior virulenza. Certo l'indicazione, che statisticamente sarà comprovata poco più avanti (2), va riaffermata e giustificata

(1) Il totale, per età, delle percentuali dei tumori benigni e di quelli maligni non è pari a 100 perchè una piccola porzione di esso è rappresentato dai tumori di natura non specificata.

(2) In realtà le cifre riportate stanno a significare soltanto che col trascorrere dell'età aumenta il divario fra morbosità da t. m. e quella da t. b., senza che necessariamente i quozienti di questa ultima vadano decrescendo. I quozienti specifici per grado, che saranno riportati fra breve, indicano invece che nelle età più avanzate i t. b. hanno una incidenza minore che nelle età più giovanili.

clinicamente. In questa sede si può solo aggiungere che presumibilmente i tumori benigni, di natura non grave e di manifestazione meno fastidiosa, sono più facilmente trascurati dagli anziani in confronto dei giovani, ma non pare che questo sia motivo sufficiente a spiegare del tutto l'andamento osservato.

Sempre riguardo alla morbosità, nelle età giovanili e fino ai 30-34 anni sono prevalenti i tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico, mentre dopo i 40 anni l'incidenza maggiore si ha nell'apparato digerente ed in quello respiratorio. Questo risultato si adegua perfettamente a quanto già si conosceva attraverso i dati della mortalità generale; il che appare del tutto naturale quando si ricordi l'elevata letalità dei tumori. Sostanzialmente quindi le manifestazioni differenziali della mortalità non possono che rispecchiare quelle corrispondenti della morbosità.

Lo stesso perciò si verifica nella *mortalità* (tavv. 9 e 10) nell'Esercito dove per le età più avanzate (55-65 anni) le sedi più colpite risultano essere quelle dell'apparato digerente e dell'apparato respiratorio mentre, anche qui come già per la morbosità, nelle età più giovanili risultano più diffusi i tumori dei tessuti linfatico e ematopoietico (1).

Tav. 9 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1953 AL 1957, SECONDO L'ETA E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	MENO DI 20 ANNI	DA 20 A 24	DA 25 A 29	DA 30 A 34	DA 35 A 39	DA 40 A 44	DA 45 A 49	DA 50 A 54	TOTALE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	2	—	—	—	—	—	—	2
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	—	9	8	5	9	8	9	7	55
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	—	2	1	5	5	3	8	4	28
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	1	1	1	—	4	—	3	10
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	—	5	4	5	1	1	7	2	25
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	—	28	5	6	4	1	5	1	50
140 205	*Totale tumori maligni*	—	*47*	*19*	*22*	*19*	*17*	*29*	*17*	*170*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	1	—	—	—	—	1	—	2
	TOTALE	—	**48**	**19**	**22**	**19**	**17**	**30**	**17**	**172**

(1) A proposito di questo tipo di tumore è da rilevare che la forte diminuzione (già notata alla fine del paragrafo 5) che si è verificata nel periodo 1958-62 rispetto al quinquennio precedente, è a carico soltanto delle età più avanzate, chè, per quelli giovanili, l'incidenza è rimasta pressochè identica.

Tav. 10 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962, SECONDO L'ETÀ E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	MENO DI 20 ANNI	DA 20 A 24	DA 25 A 29	DA 30 A 34	DA 35 A 39	DA 40 A 44	DA 45 A 49	DA 50 A 54	DA 55 A 59	DA 60 A 64	DA 65 A 69	DA 70 A 74	TOTALE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . .	—	1	1	—	—	—	1	1	—	—	—	—	4
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . .	—	1	4	2	2	4	15	14	12	8	—	—	62
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio.	—	2	—	2	4	1	7	12	11	4	—	1	44
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	1	1	1	—	—	3	3	—	—	1	—	10
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	—	13	2	1	2	3	4	7	2	—	—	—	34
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	—	19	4	4	1	5	3	3	—	—	—	—	39
140 205	*Totale tumori maligni* .	—	*37*	*12*	*10*	*9*	*13*	*33*	*40*	*25*	*12*	*1*	*1*	*193*
210 219	Tumori benigni. . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE . . .	—	**37**	**12**	**10**	**9**	**13**	**33**	**40**	**26**	**12**	**1**	**1**	**194**

Sulla distribuzione dei morti per età si può ancora aggiungere che, se si prendono i morti del quinquennio 1958-62 di età 45-50 anni e 50-55 (che sono quelli in maggior numero), come è stato già accennato, la distribuzione percentuale delle localizzazioni coincide quasi perfettamente con quella corrispondente dei morti di sesso maschile in Italia nel 1960. Il che ribadisce quanto si è avuto occasione di affermare al punto 5 e cioè che la vita militare non sembra avere influenza sulle localizzazioni dei tumori maligni.

Indicazioni di notevole portata sui livelli di *morbosità* e *mortalità* per età si possono avere indirettamente esaminando i quozienti specifici *per grado* (tavv. 11, 12 e 13). Secondo questa caratteristica la popolazione militare risulta suddivisa in truppa, sottufficiali ed ufficiali. Dal punto di vista demografico l'elemento importante è che la truppa è costituita da individui che hanno età compresa tra 20 e 26 anni e che solo eccezionalmente eccede, in più o in meno questi limiti, mentre i sottufficiali e gli ufficiali hanno rispettivamente età variabile tra i 20 e i 55 anni e tra i 20 e i 65 anni.

Se si riguarda alla morbosità in generale (tav. 11) la più colpita risulta essere la truppa, seguita dai sottufficiali e dagli ufficiali; ma è essenziale scindere subito i tumori benigni dai maligni. Quello che infatti contribuisce ad elevare notevolmente la morbosità della truppa sono i t. b. che, come è stato accennato, colpiscono particolarmente i giovani.

Tav. 11 - MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962, SECONDO IL GRADO E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	VALORI ASSOLUTI				QUOZIENTI (per 100.000 di forza media)			
		Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale	Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	20	11	2	33	1,42	5,22	1,91	1,92
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	24	46	8	78	1,71	21,83	7,68	3,67
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	19	32	12	63	1,35	15,18	11,50	3,67
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari . . .	17	13	4	34	1,21	6,17	3,84	1,98
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	54	21	4	79	3,85	9,96	3,84	4,60
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	88	14	4	106	6,28	6,64	3,84	6,18
140 205	*Totale tumori maligni* . . .	*222*	*137*	*34*	*393*	*15,86*	*65,02*	*32,60*	*22,92*
210 229	Tumori benigni	4.497	178	85	4.760	321,41	84,49	81,52	277,70
230 239	Tumori di natura non specificata	17	4	—	21	1,21	1,89	—	1,22
	TOTALE . . .	**4.736**	**319**	**119**	**5.174**	**338,50**	**151,42**	**114,13**	**301,86**

Tav. 12 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1953 AL 1957, SECONDO IL GRADO E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	VALORI ASSOLUTI				QUOZIENTI (per 100.000 di forza media)			
		Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale	Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	2	—	—	2	0,15	—	—	0,12
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	22	28	5	55	1,67	13,51	4,81	3,39
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	7	17	4	28	0,53	8,20	3,85	1,72
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari . . .	3	3	4	10	0,22	1,44	3,85	0,61
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	16	8	1	25	1,22	3,86	0,96	1,54
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	31	13	6	50	2,36	6,27	5,78	3,08
140 205	*Totale tumori maligni* . . .	*81*	*69*	*20*	*170*	*6,18*	*33,30*	*19,27*	*10,48*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	2	—	—	2	0,15	—	—	0,12
	TOTALE . . .	**83**	**69**	**20**	**172**	**6,33**	**33,30**	**19,27**	**10,60**

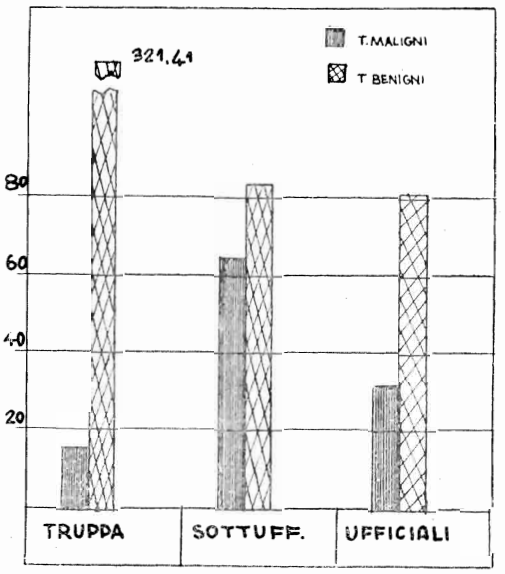
Tav. 13 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958 AL 1962, SECONDO IL GRADO E LA SEDE DEL TUMORE

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MORTE	VALORI ASSOLUTI				QUOZIENTI (per 100.000 di forza media)			
		Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale	Truppa	Sott.li	Uff.li	Totale
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	2	2	—	4	0,14	0,94	—	0,23
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	17	39	6	62	1,21	18,51	5,75	3,61
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	15	20	9	44	1,07	9,49	8,63	2,56
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari . . .	5	3	2	10	0,35	1,42	1,91	0,58
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	19	13	2	34	1,35	6,17	1,91	1,98
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	29	7	3	39	2,07	3,32	2,87	2,27
140 205	*Totale tumori maligni . . .*	*87*	*84*	*22*	*193*	*6,21*	*39,87*	*21,09*	*11,25*
210 229	Tumori benigni	1	—	—	1	0,07	—	—	0,05
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE . . .	**88**	**84**	**22**	**194**	**6,28**	**39,87**	**21,09**	**11,30**

Il quoziente è elevatissimo (321 per 100.000), denunciando perciò una incidenza morbosa di grande rilievo che risulta invece molto minore per i sottufficiali (84) e per gli ufficiali (81), (graf. 4). Questo in sostanza contribuisce a confermare che il t. b. sembra essere malattia giovanile; ai biologi e ai clinici il compito di spiegarne le cause.

La morbosità da tumore maligno è invece più elevata per i sottufficiali con un quoziente del 65 per centomila; poco più della metà è quella degli ufficiali (33) mentre molto più bassa è quella della truppa (16).

Il forte divario fra la morbosità dei sottufficiali e quella degli ufficiali si riflette, pur se lievemente ridotto, anche nella *mortalità* che raggiunge il quoziente del 40 per 100.000 nei primi e di 21 nei secondi; questa forte differenza appare veramente strana se si pensa che la struttura per età dei due gruppi



Graf. 4 - *Morbosità da tumore secondo il grado* (1958-62) (*per 100.000 di forza media*)

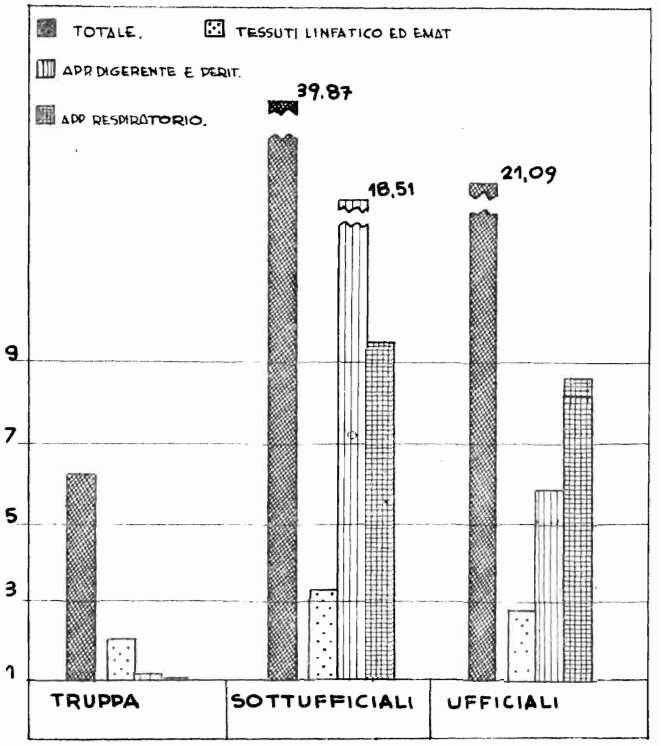
è sostanzialmente analoga (ed anzi i sottufficiali hanno un'età al pensionamento minore) e che analoghi sono attività, genere e ambiente di vita.

Certo buona parte del divario è imputabile alla diversa capacità economica dei soggetti ammalati e ciò comporta che più facilmente gli ufficiali si ricoverano in luoghi di cura privati; ma non tutta la differenza si può spiegare in questi termini. Diversità sostanziale deve pure esserci dal momento che anche le incidenze delle sedi colpite (è facile rilevarlo nel graf. 5) sono diverse. Prevalenza di ammalati e di morti per tumore maligno dell'apparato digerente fra i sottufficiali, mentre fra gli ufficiali la maggior parte dei tumori si localizzano nell'apparato respiratorio.

Nella truppa, con età media molto bassa, il quoziente maggiore, sia di morbosità sia di mortalità, è relativo ai tumori dei tessuti linfatico ed ematopoietico; troppe volte si è accennato a questo elemento perchè si debba insistere ancora su di esso. Vale invece la pena di notare che per la truppa il divario fra morbosità e mortalità (1) (da t. m. beninteso) è proporzionalmente maggiore, che per gli altri due contingenti. Questo avviene perchè, essendo i giovani di leva colpiti in prevalenza da t. m. meno rapidamente letali (fra questi sembrano esserci quelli della cavità boccale e del faringe, quelli della mammella e degli organi genito-urinari ed infine quelli dei tessuti linfatico ed ematopoietico) escono di osservazione dal gruppo militare prima che la neoplasia porti a morte.

I quozienti specifici per grado permettono anche un utilissimo confronto di massima fra la mortalità dell'Esercito e quella italiana.

Infatti si può paragonare il contingente della truppa con la popolazione maschile italiana di età 20-25 anni e quello degli ufficiali e sottufficiali, globalmente conside-



Graf. 5 - *Mortalità per tumore maligno secondo il grado e la localizzazione* - (1958-62).
(*Per 100.000 di forza media*).

(1) Non si cita il quoziente di letalità per i motivi esposti nella nota n. 1, pag. 246.

rati, con la popolazione maschile italiana di 20-60 anni. Il confronto non è assolutamente corretto perchè sia nella truppa sia nei militari di carriera sono compresi individui che eccedono, in un senso o nell'altro, i limiti di età prescelti e perchè si sono posti a confronto — per l'Esercito — i dati di due quinquenni (1953-57 e 1958-62) e per l'Italia i dati dei due anni centrali (1955 e 1960), ma può risultare certamente fortemente indicativo.

MORTALITÀ PER TUMORE NELL'ESERCITO E IN ITALIA
(*Quozienti per 100.000*)

ANNI	ESERCITO		ANNI	POPOLAZ. MASCHILE ITALIANA	
	Truppa	Uff.li e Sott.li		20-25 anni	20-60 anni
1953-57	6,3	28,6	1955	9,8	89,1
1958-62	6,3	33,6	1960	11,9	100,0
Numeri indici (1953-57=100)	100	117	(1955 = 100)	121	112

Anzitutto si può notare la notevole differenza dei livelli di mortalità fra gli appartenenti all'Esercito in confronto alla popolazione italiana. Eliminata, almeno in prima approssimazione, l'influenza della struttura per età, la minore mortalità dei militari è attribuibile in massima parte alla selezione fisica che certamente agisce in maggior misura nel contingente di leva, mentre nell'altro col trascorrere della età il criterio selettivo di partenza opera con minore efficacia. Questo contribuisce a spiegare il perchè la mortalità della truppa sia rimasta stazionaria da un quinquennio all'altro; in sostanza i militari di leva, che costituiscono la gran parte della truppa, nessuno dei quali all'inizio del servizio ha un tumore — *almeno manifesto* — si trovano durante l'anno di osservazione al più al 18° mese di servizio (1), diciotto mesi più tardi, cioè della data in cui non avevano manifestamente un tumore; è chiaro perciò che, essendo rigorosa la selezione iniziale ed essendo ridotto il periodo di esposizione al rischio, i militari di leva debbano avere sia un minore tasso di mortalità, sia un più ridotto incremento di questa rispetto ai loro coetanei della popolazione complessiva.

Meno facile appare un confronto fra il gruppo degli ufficiali e dei sottufficiali con i maschi di 20-60 anni perchè non si possono conoscere, nè supporre, le strutture per età, molto importanti, e le loro variazioni allo interno dei due gruppi e perchè non si può stabilire nè il numero nè le variazioni delle « evasioni statistiche » che si sono verificate fra i militari. Certo la differenza di mortalità che si riscontra lascia immaginare che questo ultimo fenomeno debba avere una ragguardevole entità.

(1) Durante l'anno di osservazione vi sono anche individui al loro primo giorno di vita militare; mediamente i militari osservati si trovano al 9° mese di servizio.

Nè può trascurarsi come causa concomitante il fattore ambientale ed il genere di vita certamente diversi per le due collettività. Sembra inevitabile che l'ambiente urbano, il ritmo di lavoro più intenso e logorante a cui è sottoposta la popolazione nelle città e nelle zone più industrializzate comporti un aumentato rischio di morte per cause endogene (1).

In base alle cifre, così come sono, appare strano che l'aumento di mortalità verificatosi nel gruppo militare sia più forte (17 %) di quello verificatosi nella popolazione civile (12 %).

Marginalmente è anche interessante rilevare che nella popolazione complessiva è stato parecchio più intenso l'incremento della mortalità dei giovani (21 %) di quello della mortalità dei più anziani (12 %).

Si può infine aggiungere che l'incremento molto lieve, verificatosi nella mortalità dell'Esercito in complesso, è stato determinato dall'aumento di mortalità dei sottufficiali e degli ufficiali mitigato dalla stazionarietà della mortalità della truppa che ha un peso molto rilevante (oltre l'80 %) nella compagine militare.

Risultati interessanti, ma inferiori a quelli che si potevano attendere, possono trarsi dall'esame delle tavole (da 14 a 19) in cui sono classificati i malati ed i morti secondo la *regione di nascita* e secondo *la regione di malattia*; e ciò per diversi motivi. Anzitutto perchè manca la popolazione di riferimento che ci impedisce di istituire quozienti specifici; in secondo luogo perchè non è disponibile una classificazione a doppia entrata nella quale da un lato figuri la regione di nascita e dall'altro la regione di malattia; in terzo luogo perchè la regione di malattia non rappresenta la regione dove è insorta, bensì la regione dove si è verificata la malattia ed abbiamo avvertito più volte che nel caso del tumore può passare parecchio tempo fra la data di insorgenza e la data di manifestazione.

Notazioni di un certo interesse possono trarsi soltanto paragonando le frequenze, nei malati e nei morti, dei tumori benigni in confronto con quelli maligni e la frequenza delle diverse localizzazioni dei tumori che hanno condotto a morte.

Queste analisi, però, sono state condotte non sulle singole regioni ma sulle grandi ripartizioni al fine di operare su frequenze troppo esigue e di eliminare, per buona parte, il terzo inconveniente a cui s'è accennato pocanzi.

Riguardo alla *morbosità secondo la regione di nascita* è importante rilevare subito che, proporzionalmente, nella sola Italia Centrale la frequenza di tumori maligni (10 %) appare più alta della media (7,6 %) mentre in tutte le altre ripartizioni le frequenze si mantengono lievemente al di sotto

(1) Sull'argomento cfr. N. Federici, *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*, Atti della XX Riunione Scientifica della Società Italiana di Statistica, Roma, 1960.

della media (1). Anche se si prendono in considerazione i dati relativi alla regione di malattia si trovano analoghi risultati e cioè ancora valore della frequenza dei tumori maligni più alta nell'Italia Centrale (9,8 %) che nel complesso d'Italia (7,6 %); in tutte le altre ripartizioni valori di poco al di sotto della media (2).

Tutto ciò sembra indicare che, relativamente alle altre ripartizioni, il tasso di morbosità da tumore maligno, e conseguentemente il tasso di mortalità, è più alto per i nati e i residenti nell'Italia Centrale che per i nati e i residenti nelle altre ripartizioni. Questa deduzione collima con quanto trovato, su base statistica molto più ampia, dalla Federici in una recente ricerca, in cui appunto risulta che la mortalità per tumore nelle età giovanili (ed in particolare nella classe 20-25 anni) è notevolmente più alta nella Italia Centrale rispetto alle altre ripartizioni (3).

Altra indicazione interessante che può mettersi in relazione con i rapporti fra mezzo ambientale e tumore è quella che può trarsi dal confronto fra le distribuzioni percentuali dei morti, secondo le varie localizzazioni, classificati prima secondo la ripartizione di nascita e poi secondo quella di malattia.

Si può così osservare che nel 1953-57 i morti, nati nell'Italia Settentrionale, per tumore dell'apparato respiratorio rappresentano il 5,9 % del totale dei morti nati nella stessa ripartizione, mentre se si prende l'analoga percentuale dei morti residenti sul totale dei morti residenti, la percentuale sale a 15,4. E il risultato è ribadito, sia pure in misura minore, anche dai dati del 1958-62; infatti le percentuali sono rispettivamente 14,8 e 24,1.

È chiaro che non si vuole attribuire a questa indicazione il valore che essa non può avere; ma non si può mancare di sottolineare che è perlomeno sintomatica la circostanza che laddove l'ambiente, a causa della elevata industrializzazione, presenta condizioni di vita per certi aspetti meno favorevoli, si ritrova il tumore dell'apparato respiratorio con incidenza maggiore (4).

I tumori non sembrano essere un fenomeno stagionale; questa la conclusione che si può trarre dall'esame dei dati relativi ai malati ed ai morti

---

(1) Rispettivamente 7,5; 6,5; 6,9 % nell'Italia Settentrionale, Meridionale, Insulare. Sui valori assoluti è stato calcolato il χ^2 che, pari a 12,57 e con 3 gradi di libertà, risulta significativo con $P < 10^{-2}$.

(2) Anche sui dati secondo la regione di malattia il χ^2 ha dato un valore significativo (11,14) con $P = 10^{-2}$.

(3) N. Federici, *Caratteristiche territoriali*, ecc., cit. In realtà la Prof. Federici ha condotto l'analisi sulle ripartizioni statistiche adottate dall'Istituto Centrale di Statistica che non coincidono perfettamente con le nostre; ma si può ragionevolmente ritenere che il risultato possa essere interpretato così come è stato fatto.

(4) Cfr. fra i più importanti lavori sull'argomento: G. L'Eltore, *Il cancro del polmone è un tumore da fumo?* Difesa Sociale, anno 33, 1954, vol. 1°; G. L'Eltore, *Tumori dell'apparato respiratorio. Caratteristiche di incidenza e cause oncogene.* Minerva Medica, n. 14, 1955.

Tav. 14 - MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	PIEMONTE VALLE D'AOSTA	LIGURIA	LOMBARDIA	TRENTINO ALTO ADIGE	VENETO	FRIULI VEN. GIULIA	EMILIA ROMAGNA	MARCHE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	5	—	4	—	2	1
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	4	1	8	1	4	1	4	3
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	3	—	2	—	5	—	3	3
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	1	—	1	1	3	—	1	3
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	3	—	10	1	5	1	1	3
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	7	2	7	1	9	2	5	3
140 205	*Totale tumori maligni*	*18*	*3*	*33*	*4*	*30*	*4*	*16*	*16*
210 229	Tumori benigni	177	86	418	43	297	79	238	128
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	5	—	1	1	1	2
	TOTALE	**195**	**89**	**456**	**47**	**328**	**84**	**255**	**146**

Tav. 15 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	—	—	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	3	2	2	—	1	1	8	1
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	—	—	—	2	1	2	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	—	—	—	—	1	1	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	2	—	4	—	1	1	1	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	2	3	1	—	4	1	6	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*8*	*5*	*7*	—	*8*	*5*	*18*	*1*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**8**	**5**	**7**	—	**8**	**5**	**18**	1

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA REGIONE DI NASCITA E LA SEDE DEL TUMORE

Toscana	Umbria	Lazio	Campania	Abruzzi e Molise	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	Estero	Totale	Num. class. inter. anal.
4	—	2	1	1	1	—	3	8	1	—	33	140 148
5	4	11	4	3	4	—	3	10	4	4	78	150 159
8	1	13	11	1	2	1	2	5	3	—	63	160 165
4	—	5	6	—	4	—	2	2	1	—	34	170 181
3	3	13	3	3	12	—	4	9	5	—	79	190 199
10	3	6	15	6	4	1	9	11	5	—	106	200 205
34	*11*	*50*	*40*	*14*	*27*	*2*	*23*	*45*	*19*	*4*	*393*	*140 205*
238	87	551	585	148	463	55	287	701	159	20	4.760	210 229
—	2	2	3	—	2	—	1	1	—	—	21	230 239
272	**100**	**603**	**628**	**162**	**492**	**57**	**311**	**747**	**178**	**24**	**5.174**	

DAL 1953 AL 1957, SECONDO LA REGIONE DI NASCITA E LA SEDE DEL TUMORE

—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	2	140 148
5	3	5	9	4	4	—	1	3	3	—	55	150 159
3	2	1	6	1	3	—	3	2	1	—	28	160 165
1	1	2	—	—	2	—	—	2	—	—	10	170 181
2	1	1	5	1	2	—	—	2	2	—	25	190 199
1	1	5	8	1	7	—	1	3	5	1	50	200 205
12	*8*	*14*	*28*	*7*	*18*	—	*6*	*12*	*12*	*1*	*170*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	2	230 239
13	**8**	**14**	**28**	**8**	**18**	—	**6**	**12**	**12**	**1**	**172**	

Tav. 16 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	PIEMONTE VALLE D'AOSTA	LIGURIA	LOMBARDIA	TRENTINO ALTO ADIGE	VENETO	FRIULI VEN. GIULIA	EMILIA ROMAGNA	MARCHE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	1	—	1	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	3	1	7	1	4	2	4	3
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	1	1	—	2	—	3	1
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	—	—	—	—	—	1	2
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	2	—	2	1	3	—	1	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e emato-poietico	3	2	1	—	3	—	3	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*9*	*4*	*12*	*2*	*13*	*2*	*12*	*6*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**9**	**4**	**12**	**2**	**13**	**2**	**12**	**6**

Tav. 17 - MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI AN

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	1	1	1	1	4	1	4	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	8	2	9	1	9	5	1	4
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	5	1	3	1	7	4	5	2
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	1	1	4	—	3	3	6	3
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	9	3	7	1	10	3	5	1
200 205	Tumori tessuti linfatico e emato-poietico	9	2	14	5	6	14	3	1
140 205	*Totale tumori maligni*	*33*	*10*	*38*	*9*	*39*	*30*	*24*	*11*
210 229	Tumori benigni	502	179	325	151	479	537	315	86
230 239	Tumori di natura non specificata	1	—	2	2	2	3	4	—
	TOTALE	**536**	**189**	**365**	**162**	**520**	**570**	**343**	**9**

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA REGIONE DI NASCITA E LA SEDE DEL TUMORE

Toscana	Umbria	Lazio	Campania	Abruzzi e Molise	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	Estero	Totale	Num. class. inter. anal.
—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	4	140 148
4	3	7	1	1	4	—	2	8	4	3	62	150 159
5	1	11	8	—	1	1	1	4	3	—	44	160 165
1	—	3	1	—	1	—	—	1	—	—	10	170 181
2	2	7	3	1	4	—	2	1	3	—	34	190 199
4	2	—	6	3	2	—	3	2	5	—	39	200 205
16	*8*	*29*	*19*	*5*	*12*	*1*	*8*	*17*	*15*	*3*	*193*	*140 205*
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	230 239
17	**8**	**29**	**19**	**5**	**12**	**1**	**8**	**17**	**15**	**3**	**194**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA REGIONE DI MALATTIA E LA SEDE DEL TUMORE

3	3	7	2	—	—	—	1	3	1	—	33	140 149
6	1	13	5	1	2	3	1	4	3	—	78	150 159
3	—	16	9	1	2	—	—	1	1	2	63	160 165
1	—	7	1	—	2	—	—	2	—	—	34	170 181
8	2	16	3	2	2	1	1	5	—	—	79	190 199
5	2	18	9	3	6	1	—	4	4	—	106	200 205
26	*8*	*77*	*29*	*7*	*14*	*5*	*3*	*19*	*9*	*2*	*393*	*140 205*
260	92	690	343	61	268	13	74	273	112	—	4.760	220 229
—	1	3	1	—	1	—	1	—	—	—	21	230 239
286	**101**	**770**	**373**	**68**	**283**	**18**	**78**	**292**	**121**	**2**	**5.174**	

Tav. 18 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	PIEMONTE VALLE D'AOSTA	LIGURIA	LOMBARDIA	TRENTINO ALTO ADIGE	VENETO	FRIULI VEN. GIULIA	EMILIA ROMAGNA	MARCHE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	—	—	1	1	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	5	4	2	1	1	2	8	—
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	1	1	—	7	—	2	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	1	—	1	—	1	—	2	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	4	—	—	—	1	4	1	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	2	1	1	3	8	5	5	1
140 205	*Totale tumori maligni*	*13*	*6*	*5*	*4*	*19*	*12*	*18*	*1*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**13**	**6**	**5**	**4**	**19**	**12**	**18**	**1**

Tav. 19 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	—	—	1	—	1	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	6	2	8	1	6	3	1	[illegible]
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	3	1	1	3	4	—	9	[illegible]
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	—	1	—	—	1	3	[illegible]
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	5	1	3	1	3	1	1	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	2	1	4	3	—	6	1	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*16*	*5*	*17*	*8*	*14*	*11*	*16*	[illegible]
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**16**	**5**	**17**	**8**	**14**	**11**	**16**	[illegible]

DAL 1953 AL 1957, SECONDO LA REGIONE DI MALATTIA E LA SEDE DEL TUMORE

Toscana	Umbria	Lazio	Campania	Abruzzi e Molise	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	Estero	Totale	Num. class. inter. anal.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	140 148
3	1	14	6	2	2	—	—	1	3	—	55	150 159
5	—	4	3	1	1	—	—	1	1	—	28	160 165
1	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	10	170 181
5	1	2	2	1	—	—	—	4	—	—	25	190 199
4	—	9	4	1	1	—	1	2	2	—	50	200 205
18	*2*	*32*	*16*	*5*	*4*	—	*1*	*8*	*6*	—	*170*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2	230 239
19	**2**	**33**	**16**	**5**	**4**	—	**1**	**8**	**6**	—	**172**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA REGIONE DI MALATTIA E LA SEDE DEL TUMORE

1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	4	140 148
4	—	11	5	1	2	2	1	4	2	—	62	150 159
3	—	8	6	—	—	—	—	1	1	2	44	160 165
—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	10	170 181
3	—	11	2	1	1	1	—	—	—	—	34	190 199
1	—	8	3	3	3	—	—	1	3	—	39	200 205
12	—	*43*	*16*	*5*	*6*	*3*	*1*	*6*	*6*	*2*	*193*	*140 205*
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	230 239
13	—	**43**	**16**	**5**	**6**	**3**	**1**	**6**	**6**	**2**	**194**	

classificati rispettivamente secondo il *mese* di entrata nel luogo di cura e secondo il mese di morte (tav. da 20 a 25).

Bisogna subito osservare, però, che il mese di entrata ha scarsa rilevanza, per quanto riguarda la morbosità (in particolare da t. b.), perchè molto difficilmente esso coincide con il mese di insorgenza del tumore (sia che si tratti di benigno sia di maligno) e solo parzialmente coincide con il mese di manifestazione del tumore stesso. Maggior significato ha evidentemente il mese di morte.

Per quel che concerne la morbosità da tumore benigno, i valori dei singoli mesi dei quozienti per 100.000 oscillano senza regolarità intorno alla media mensile, discostandosene pochissimo.

Per i tumori maligni invece sia i quozienti di morbosità sia quelli di mortalità si mantengono al di sotto, in misura molto lieve, della media mensile nei mesi primaverili (aprile, maggio e giugno) mentre sono leggermente superiori alla media nei mesi freddi.

Anche per i morti relativi al complesso della popolazione italiana i valori minimi ed i valori massimi, con scarti sempre molto ridotti, si riscontrano — così come nell'Esercito — nei mesi primaverili e nei mesi invernali rispettivamente. Le oscillazioni molto lievi sconsigliano di parlare di vera e propria stagionalità, benchè forse indagini più complete sull'argomento potrebbero mettere in risalto andamenti più marcati o ritrovare, su base statistica più ampia, le stesse oscillazioni qui riscontrate.

Infine, anche prendendo in esame le singole localizzazioni non si evidenziano particolari manifestazioni stagionali.

Neanche per la *professione civile* precedente al servizio di leva si conosce la distribuzione della popolazione, per cui non possono essere istituiti quozienti specifici. È da notare che in questo caso sono esclusi i militari di carriera e quindi è eliminato il principale fattore perturbatore costituito dalla diversa composizione per età.

Al fine di analizzare i dati esposti nelle tavole 26, 27, 28, le professioni, ad eccezione dei militari di carriera, sono state raggruppate in otto categorie (1) ed i tumori sono stati distinti in benigni e maligni. Il χ^2 calcolato su questa tabella è risultato significativo (2), il che lascia supporre

(1) Le categorie professionali sono state così composte:
I) Addetti all'agricoltura, caccia e pesca;
II) Commercianti, albergatori, caffettieri;
III) Muratori e lavoratori edili in genere;
IV) Meccanici, tipografi, altri operai meccanici;
V) Artigiani in genere;
VI) Impiegati statali, altri impiegati, professionisti;
VII) Benestanti, studenti;
VIII) Tutte le rimanenti voci.

(2) Il valore risultante è stato 15,09; $0{,}02 < P < 0{,}05$

che differenze sostanziali debbano esservi fra categoria e categoria professionale nella morbosità e nella mortalità.

In particolare hanno una *morbosità da t. m.*, proporzionalmente più alta, gli appartenenti alla I categoria e cioè gli addetti alla agricoltura, caccia e pesca. I rapporti esistenti fra morbosità e mortalità per tumore inducono a credere che per questa categoria anche la mortalità sia più alta (1).

Fra le localizzazioni i malati di t. m. dell'apparato respiratorio appaiono fra gli agricoltori proporzionalmente di meno (3,4 %) della media (5,2 %); e questo potrebbe essere una indiretta riprova di quanto trovato precedentemente in occasione dell'analisi del luogo di nascita e di residenza.

Morbosità, e quindi mortalità, minore sembra avere invece la categoria degli impiegati (statali ed altri); anche questo risultato non sorprende se si pensa che gli impiegati sono normalmente fisicamente selezionati nei confronti della intera popolazione coetanea e che questa selezione è ancora particolarmente attiva trattandosi di giovani con età compresa fra 20 e 25 anni (2).

È stato possibile invece istituire qualche quoziente specifico utilizzando la distribuzione dei malati e dei morti per tumore secondo l'*arma*; i risultati sono particolarmente interessanti perchè notevoli sono le differenze di morbosità e di mortalità fra arma ed arma (tavv. 29, 30, 31).

Una prima analisi è stata compiuta classificando i militari in 7 armi o gruppi di armi e a seconda che fossero malati di tumore benigno o di tumore maligno. Il χ^2 calcolato sulla distribuzione ha dato luogo ad un valore altissimo (3) lasciando così presagire che le differenze non fossero di natura casuale. Il che conferma la prima impressione e la osservazione più elementare basata sul confronto delle percentuali. Infatti mentre in media i malati di tumore maligno costituiscono l'8,2 % dei malati di tumore, nei bersaglieri, carristi e cavalieri (complessivamente considerati) tale percentuale è molto più bassa (3,7 %) e di poco inferiore alla media nei fanti e nei granatieri (7,1 %), ma è di molto superiore nei carabinieri (19,7 % e nei servizi (21,5 %) (4), che quindi risultano i più colpiti da forme neoplastiche.

---

(1) Anche V. PACILIO trova in un suo lavoro (*La mortalità e la morbosità in rapporto alla professione*, Notiziario dell'Amministrazione sanitaria, a. XI, n. 3, 1962) che gli addetti all'agricoltura hanno mortalità per tumore maggiore degli addetti all'industria e alla meccanica (i quali hanno una età media molto vicina a quella degli agricoltori) mentre è inferiore a quella delle altre categorie professionali che hanno, però, età media maggiore. Tale maggiore mortalità, però, potrebbe essere determinata dalla più alta percentuale di individui con età superiore ai 65 anni.

(2) È stato inoltre provato da A. CECI (*Tavole di mortalità della popolazione generale e per gli impiegati statali*, Enpas, n. 3, 1960) che per il personale statale la probabilità di morte a tutte le età è sempre più bassa della corrispondente mortalità di tutta la popolazione italiana.

(3) $P < 10^{-3}$.

(4) In questa categoria sono stati compresi gli appartenenti ai servizi tecnici delle armi, al servizio sanitario, al servizio di commissariato, al servizio di amministrazione ed al servizio veterinario.

Tav. 20 – MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1958

N. class. intermaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	GENNAIO	FEBBRAIO	MARZO	APRILE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	3	4	2	2
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	13	7	4	3
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	5	3	5	2
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	2	—	5	3
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	7	4	9	8
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	12	9	10	5
140 205	*Totale tumori maligni*	*42*	*27*	*35*	*23*
210 229	Tumori benigni	540	336	466	292
230 239	Tumori di natura non specificata	—	4	1	1
	TOTALE	**582**	**367**	**502**	**316**

Tav. 21 – MORBOSITÀ PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI

(Quozienti per 100.000

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	0,18	0,24	0,12	0,11
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	0,78	0,42	0,24	0,16
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	0,30	0,18	0,30	0,11
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	0,12	—	0,30	0,16
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	0,42	0,24	0,55	0,44
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	0,72	0,55	0,61	0,27
140 205	*Totale tumori maligni*	*2,54*	*1,65*	*2,14*	*1,26*
210 229	Tumori benigni	32,70	20,61	28,50	16,08
230 239	Tumori di natura non specificata	—	0,24	0,06	0,05
	TOTALE	**35,24**	**22,51**	**30,70**	**17,40**

AL 1962, SECONDO IL MESE DI MALATTIA E LA SEDE DEL TUMORE

Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre	Totale	N. class. internaz. analitica
2	1	1	6	2	4	2	4	33	140 148
6	6	6	6	6	9	7	5	78	150 159
9	2	8	3	6	6	7	7	63	160 165
2	2	3	6	1	3	—	7	34	170 181
4	4	7	7	7	10	5	7	79	190 199
8	4	12	12	9	7	7	11	106	200 205
31	*19*	*37*	*40*	*31*	*39*	*28*	*41*	*393*	*140 205*
358	376	420	367	381	414	491	319	4.760	210 229
2	1	2	—	1	3	3	3	21	230 239
391	**396**	**459**	**407**	**413**	**456**	**522**	**363**	**5.174**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO IL MESE DI MALATTIA E LA SEDE DEL TUMORE

appartenenti all'Esercito)

0,12	0,06	0,06	0,31	0,11	0,24	0,12	0,20	1,92	140 148
0,36	0,36	0,36	0,31	0,35	0,54	0,42	0,25	4,55	150 159
0,54	0,12	0,48	0,15	0,35	0,36	0,42	0,36	3,67	160 165
0,12	0,12	0,18	0,31	0,05	0,17	—	0,36	1,98	170 181
0,24	0,24	0,42	0,36	0,41	0,60	0,30	0,36	4,60	190 199
0,48	0,24	0,72	0,62	0,53	0,42	0,42	0,56	6,18	200 205
1,87	*1,14*	*2,23*	*2,08*	*1,83*	*2,33*	*1,68*	*2,11*	*22,92*	*140 205*
21,60	22,66	25,34	19,11	22,60	24,83	29,54	16,43	277,70	210 229
0,12	0,06	0,12	—	0,05	0,17	0,18	0,15	1,22	230 239
23,59	**23,86**	**27,70**	**21,19**	**24,50**	**27,35**	**31,41**	**18,69**	**301,85**	

Tav. 22 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	GENNAIO	FEBBRAIO	MARZO	APRILE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	—	1	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	6	2	1	3
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	5	2	4	3
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	1	—	1	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	4	1	2	1
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	5	6	4	7
140 205	*Totale tumori maligni*	*21*	*12*	*12*	*14*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—
	TOTALE	**21**	**12**	**12**	**14**

Tav. 23 - MORTALITÀ PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI

(Quozienti per 100.000

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	—	0,06	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	0,38	0,12	0,06	0,17
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	0,31	0,12	0,24	0,17
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	0,06	—	0,06	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	0,25	0,06	0,12	0,05
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	0,31	0,36	0,24	0,40
140 205	*Totale tumori maligni*	*1,33*	*0,73*	*0,73*	*0,80*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—
	TOTALE	**1,33**	**0,73**	**0,73**	**0,80**

DAL 1953 AL 1957, SECONDO IL MESE E LA SEDE DEL TUMORE

Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre	Totale	N. class. internaz. analitica
—	—	1	—	—	—	—	—	2	140 148
5	3	11	4	6	5	8	1	55	150 159
4	1	—	3	3	1	2	—	28	160 165
2	—	1	2	1	1	—	1	10	170 181
2	2	5	—	1	5	1	1	25	190 199
3	—	3	5	3	5	7	2	50	200 205
16	*6*	*21*	*14*	*14*	*17*	*18*	*5*	*170*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
—	—	1	—	—	—	1	—	2	230 239
16	**6**	**22**	**14**	**14**	**17**	**19**	**5**	**172**	

DAL 1953 AL 1957, SECONDO IL MESE E LA SEDE DEL TUMORE
appartenenti all'Esercito)

—	—	0,06	—	—	—	—	—	0,12	140 148
0,33	0,19	0,68	0,23	0,38	0,31	0,50	0,05	3,39	150 159
0,26	0,06	—	0,17	0,19	0,06	0,12	—	1,72	160 165
0,13	—	0,06	0,11	0,06	0,06	—	0,05	0,61	170 181
0,13	0,12	0,31	—	0,06	0,31	0,06	0,05	1,54	190 199
0,19	—	0,18	0,28	0,19	0,31	0,44	0,11	3,08	200 205
1,06	*0,38*	*1,31*	*0,80*	*0,89*	*1,07*	*1,13*	*0,28*	*10,48*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
—	—	0,06	—	—	—	0,06	—	0,12	230 239
1,06	**0,38**	**1,37**	**0,80**	**0,89**	**1,07**	**1,20**	**0,28**	**10,60**	

Tav. 24 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

N. class. internaz. analitica	CAUSE DI MALATTIA	GENNAIO	FEBBRAIO	MARZO	APRILE
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	2	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	11	4	3	3
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	5	2	4	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito - urinari	—	—	1	2
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	3	2	4	1
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	3	4	5	2
140 205	*Totale tumori maligni*	*24*	*12*	*17*	*8*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—
	TOTALE	**24**	**12**	**17**	**8**

Tav. 25 - MORTALITÀ PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

(Quozienti per 100.00

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe . . .	0,12	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo . . .	0,66	0,24	0,18	0,16
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	0,30	0,12	0,21	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito - urinari	—	—	0,06	0,11
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate . . .	0,18	0,12	0,24	0,05
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico . . .	0,18	0,24	0,30	0,11
140 205	*Totale tumori maligni*	*1,45*	*0,73*	*1,04*	*0,4*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—
	TOTALE	**1,45**	**0,73**	**1,04**	**0,4**

DAL 1958 AL 1962, SECONDO IL MESE E LA SEDE DEL TUMORE

Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre	Totale	N. class. internaz. analitica
—	—	—	—	—	—	1	1	4	140 148
5	6	4	4	6	5	6	5	62	150 159
4	2	7	2	6	4	3	5	44	160 165
—	—	2	2	—	1	—	2	10	170 181
2	3	4	4	1	4	2	4	34	190 199
3	—	3	4	4	2	4	5	39	200 205
14	*11*	*20*	*16*	*17*	*16*	*16*	*22*	*193*	*140 205*
—	—	1	—	—	—	—	—	1	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	230 239
14	**11**	**21**	**16**	**17**	**16**	**16**	**22**	**194**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO IL MESE E LA SEDE DEL TUMORE

appartenenti all'Esercito)

—	—	—	—	—	—	0,06	0,05	0,35	140 148
0,30	0,36	0,24	0,20	0,35	0,30	0,36	0,25	3,60	150 159
0,24	0,12	0,42	0,10	0,35	0,24	0,18	0,25	2,59	160 165
—	—	0,12	0,10	—	0,06	—	0,10	0,55	170 181
0,12	0,18	0,24	0,20	0,05	0,24	0,12	0,20	1,98	190 199
0,18	—	0,18	0,20	0,23	0,12	0,24	0,25	2,26	200 205
0,84	*0,66*	*1,20*	*0,83*	*1,00*	*0,96*	*0,96*	*1,13*	*11,26*	*140 205*
—	—	0,06	—	—	—	—	—	0,06	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	230 239
0,84	**0,66**	**1,26**	**0,83**	**1,00**	**0,96**	**0,96**	**1,13**	**11,32**	

Tav. 26 – MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	AGRICOLTORI CONTADINI	COMMERCIANTI INDUSTRIALI	ALBERGATORI CAFFETTIERI	MURATORI MINATORI	FALEGNAMI	PITTORI	MECCANICI	TIPOGRAFI FOTOGRAFI	FORNAI	AUTISTI TRANVIERI	PESCATORI MARINAI
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	1	—	—	2	—	—	5	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	2	—	—	1	1	—	1	—	1	1	—
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	2	—	1	1	—	1	—	—	2	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	8	1	—	7	6	—	7	1	1	5	1
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	17	4	—	10	2	2	13	—	—	1	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*29*	*7*	—	*21*	*10*	*2*	*28*	*1*	*2*	*9*	*1*
210 229	Tumori benigni	517	201	106	395	140	68	597	69	85	273	16
230 239	Tumori di natura non specificata	1	1	—	1	—	1	3	1	1	—	—
	TOTALE	**547**	**209**	**106**	**417**	**150**	**71**	**628**	**71**	**88**	**282**	**17**

Tav. 27 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	6	1	1	1	—	—	3	—	—	—	
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	3	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	2	—	—	2	—	—	—	—	1	—	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	8	—	—	4	2	—	5	—	1	1	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*20*	*1*	*2*	*7*	*3*	—	*8*	—	*2*	*1*	
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
	TOTALE	**20**	**1**	**2**	**7**	**3**	—	**8**	—	**2**	**2**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA PROFESSIONE CIVILE E LA SEDE DEL TUMORE

Altri operai	Orefici Orologiai	Sarti	Calzolai Pellettieri	Tappezzieri Arredatori	Barbieri	Altri artigiani	Impiegati statali	Altri impiegati	Professionisti	Militari di carriera	Benestanti	Studenti	Sportivi	Mestieri non indicati	Totale	Num. class. inter. anal.
2	—	—	—	—	—	—	—	2	1	16	—	2	2	—	33	140 148
—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	67	—	1	—	1	78	150 159
—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	55	—	3	—	2	63	160 165
—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	25	—	—	—	—	34	170 181
1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	37	—	2	—	—	79	190 199
4	—	—	—	—	1	—	3	2	2	39	1	3	—	2	106	200 205
7	*1*	*2*	—	—	*2*	—	*3*	*6*	*4*	*239*	*1*	*11*	*2*	*5*	*393*	*140 205*
181	28	130	48	19	85	7	32	357	270	655	1	366	8	106	4.760	210 229
2	—	—	—	—	1	—	—	2	1	6	—	—	—	—	21	230 239
190	**29**	**132**	**48**	**19**	**88**	**7**	**35**	**365**	**275**	**900**	**2**	**377**	**10**	**111**	**5.174**	

DAL 1953 AL 1957, SECONDO LA PROFESSIONE CIVILE E LA SEDE DEL TUMORE

—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	140 148
—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	34	2	1	—	2	55	150 159
—	—	—	—	—	—	—	3	—	1	19	—	1	—	—	28	160 165
—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	7	—	1	—	—	10	170 181
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	—	1	—	1	25	190 199
2	—	—	—	—	—	—	—	3	—	20	—	2	—	2	50	200 205
4	—	—	—	—	—	—	*6*	*3*	*2*	*97*	*2*	*6*	—	*5*	*170*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	230 239
4	—	—	—	—	—	—	**6**	**3**	**2**	**98**	**2**	**6**	—	**5**	**172**	

Tav. 28 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	AGRICOLTORI CONTADINI	COMMERCIANTI INDUSTRIALI	ALBERGATORI CAFFETTIERI	MURATORI MINATORI	FALEGNAMI	PITTORI	MECCANICI	TIPOGRAFI FOTOGRAFI	FORNAI	AUTISTI TRANVIERI	PESCATORI MARINAI
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	2	—	—	1	1	—	—	—	1	1	—
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	1	1	—	4	3	—	1	1	—	—	1
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	3	3	—	3	3	—	4	—	—	—	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*7*	*5*	—	*8*	*7*	—	*5*	*1*	*1*	*2*	*1*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**7**	**5**	—	**8**	**7**	—	**5**	**1**	**1**	**2**	**1**

Tav. 29 - MALATI DI TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANN

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	GRANATIERI	FANTERIA	BERSAGLIERI	ALPINI	CAVALLERIA	ARTIGLIERIA	CARRISTI
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	12	—	1	—	3	1
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	—	20	—	—	2	5	2
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	—	13	2	2	2	3	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	9	—	2	—	—	1
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	—	20	—	4	1	16	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	—	22	1	10	4	9	1
140 205	*Totale tumori maligni*	—	*96*	*3*	*19*	*9*	*36*	*5*
210 229	Tumori benigni	39	1.220	128	270	186	865	134
230 239	Tumori di natura non specificata	—	4	1	—	—	10	1
	TOTALE	**39**	**1.320**	**132**	**289**	**195**	**911**	**140**

DAL 1958 AL 1962, SECONDO LA PROFESSIONE CIVILE E LA SEDE DEL TUMORE

Altri operai	Orefici Orologiai	Sarti	Calzolai Pellettieri	Tappezzieri Arredatori	Barbieri	Altri artigiani	Impiegati statali	Altri impiegati	Professionisti	Militari di carriera	Benestanti	Studenti	Sportivi	Mestieri non indicati	Totale	Num. class. inter. anal.
																140
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	1	—	—	4	148
																150
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	54	—	1	—	1	62	159
																160
—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	41	—	—	—	1	44	165
																170
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—	—	—	10	181
																190
2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	18	—	1	—	—	34	199
																200
1	—	—	—	—	1	—	—	—	1	18	—	1	—	1	39	205
3	*1*	—	—	—	*2*	—	—	—	*1*	*142*	—	*4*	—	*3*	*193*	*140*
																205
																210
—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	229
																230
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	239
3	**1**	—	—	**1**	**2**	—	—	—	**1**	**142**	—	**4**	—	**3**	**194**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO L'ARMA DI APPARTENENZA E LA SEDE DEL TUMORE

Genio	Carabinieri	Motorizzazione	Sanità	Servizi	Scuola Nunziatella	C.A.R.	Accademia Militare	Scuola All. Ufficiali	Scuola All. Sott.li	Distrettuali	Amministrativi	Totale	Num. class. inter. anal.
													140
3	12	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	33	148
													150
2	38	4	—	3	—	—	2	—	—	—	—	78	159
													160
2	33	1	4	1	—	—	—	—	—	—	—	63	165
													170
2	18	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	34	181
													190
2	26	2	2	1	—	2	3	—	—	—	—	79	199
													200
15	33	3	1	—	—	7	—	—	—	—	—	106	205
26	*160*	*11*	*7*	*7*	—	*9*	*5*	—	—	—	—	*393*	*140*
													205
516	651	207	36	15	1	444	8	39	1	—	—	4.760	210
													229
1	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21	230
													239
543	**814**	**219**	**43**	**22**	**1**	**453**	**13**	**39**	**1**	—	—	**5.174**	

Tav. 30 – MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI

Num. class. inter. anal.	CAUSE DI MALATTIA	GRANATIERI	FANTERIA	BERSAGLIERI	ALPINI	CAVALLERIA	ARTIGLIERIA	CAPRISTI
140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	1	—	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	—	12	2	1	1	5	—
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	—	9	—	—	—	2	1
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	6	—	—	—	—	—
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	—	5	—	—	1	2	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	—	12	—	3	—	5	3
140 205	*Totale tumori maligni*	—	*45*	*2*	*4*	*2*	*14*	*4*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	—	**45**	**2**	**4**	**2**	**14**	**4**

Tav. 31 - MORTI PER TUMORE NELL'ESERCITO NEGLI ANNI

140 148	T. m. della cavità boccale e del faringe	—	1	—	—	—	—	—
150 159	T. m. apparato digerente e peritoneo	—	14	—	—	2	5	2
160 165	T. m. dell'apparato respiratorio	1	5	1	—	2	3	—
170 181	T. m. della mammella e organi genito-urinari	—	4	—	—	—	—	2
190 199	T. m. di altre sedi o non specificate	—	9	—	2	—	7	—
200 205	Tumori tessuti linfatico e ematopoietico	—	5	—	3	1	5	—
140 205	*Totale tumori maligni*	*1*	*38*	*1*	*5*	*5*	*20*	*4*
210 229	Tumori benigni	—	—	—	—	—	—	—
230 239	Tumori di natura non specificata	—	—	—	—	—	—	—
	TOTALE	**1**	**38**	**1**	**5**	**5**	**20**	**4**

DAL 1953 AL 1957, SECONDO L'ARMA DI APPARTENENZA E LA SEDE DEL TUMORE

Genio	Carabinieri	Motorizzazione	Sanità	Servizi	Scuola Nunziatella	C.A.R.	Accademia Militare	Scuola Al. Ufficiali	Scuola All. Sott.li	Distrettuali	Amministrativi	Totale	Num. class. inter. anal.
—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	140 148
3	27	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	55	150 159
1	12	—	1	2	—	—	—	—	—	—	—	28	160 165
1	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	10	170 181
1	14	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	25	190 199
7	16	1	2	—	—	1	—	—	—	—	—	50	200 205
13	*72*	*3*	*4*	*2*	—	*2*	—	—	—	*1*	*2*	*170*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	210 229
—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	230 239
13	**73**	**4**	**4**	**2**	—	**2**	—	—	—	**1**	**2**	**172**	

DAL 1958 AL 1962, SECONDO L'ARMA DI APPARTENENZA E LA SEDE DEL TUMORE

1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	140 148
2	31	2	—	2	—	—	2	—	—	—	—	62	150 159
1	25	1	4	1	—	—	—	—	—	—	—	44	160 165
—	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	10	170 181
1	10	1	—	1	—	—	3	—	—	—	—	34	190 199
8	14	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	39	200 205
13	*85*	*5*	*5*	*5*	—	*1*	*5*	—	—	—	—	*193*	*140 205*
—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	210 229
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	230 239
13	**85**	**5**	**5**	**5**	—	**1**	**5**	**1**	—	—	—	**194**	

Disponendo di dati dettagliati solo per la popolazione dei carabinieri e per quella dei servizi, si è scissa appunto la massa dell'Esercito in carabinieri, servizi ed altri appartenenti all'Esercito, al fine di calcolare quozienti specifici di morbosità e di mortalità.

MORBOSITÀ DA TUMORE NEGLI ANNI 1958-62
(*per 100.000 di forza media*)

TIPO DI TUMORE	CARABINIERI	SERVIZI (1)	ALTRI	COMPLESSO ESERCITO
Tumori maligni	40,48	40,57	17,05	22,93
Tumori benigni	164,68	147,78	315,98	277,70
MORBOSITÀ COMPLESSIVA (2) . . .	**205,92**	**188,35**	**334,44**	**301,86**

Questi dati confermano in pieno quanto era stato facilmente previsto prima; più difficile appare la spiegazione delle differenze anche se si può far ricorso, anche qui, alle cause spesso invocate in precedenza e cioè:

a) i carabinieri ed i servizi hanno strutture per età diverse dal resto dell'Esercito; in particolare « pesano » di meno sul complesso i giovani di leva ed, inoltre, nei carabinieri la truppa può prestare servizio fino a 48 anni;

b) proprio per la circostanza che in questi due gruppi i militari di truppa possono restare in servizio per molti anni ha evidentemente meno efficacia il criterio selettivo di partenza;

c) per la struttura della loro organizzazione i carabinieri ed i servizi tendono ad usufruire in misura maggiore dell'organizzazione sanitaria militare. Questo riduce evidentemente il numero di casi che sfuggono alle statistiche;

d) il genere di vita, infine, condotto dai carabinieri e dai servizi è più logorante di quello dei loro colleghi dell'Esercito.

Queste ragioni possono essere riprese « in toto » per spiegare anche la maggiore mortalità delle due armi che è la seguente:

MORTALITÀ PER TUMORE NEGLI ANNI 1958-62
(*per 100.000 di forza media*)

Carabinieri	Servizi (3)	Altri	Complesso Esercito
21,50	28,99	7,71	11,32

(1) Se si scinde la Sanità dal complesso degli altri servizi si trova che ha morbosità minore degli altri servizi per tumori maligni e maggiore invece per tumori benigni.

(2) Il dato della morbosità complessiva non è pari alla somma degli altri due perchè comprensivo anche della morbosità per tumori di natura non specificata.

(3) La Sanità ha tasso (23,83) parecchio inferiore a quello degli altri servizi (36,96) ma ben superiore a quello medio.

Un po' modificati appaiono, rispetto alla morbosità da tumore maligno, i rapporti fra i quozienti; la differenza di mortalità fra servizi e carabinieri appare qui abbastanza sensibile e si è accentuato, a sfavore di ambedue, il distacco con il resto dell'Esercito. Questa accentuazione delle differenze è verosimilmente spiegabile riguardando al tipo di tumore da cui risultano affetti i militari: mentre di tumore maligno dell'apparato digerente e di quello respiratorio — la cui evoluzione è più rapida — sul complesso dei colpiti da tumore maligno, sono ammalati il 44 % dei carabinieri ed il 57 % dei servizi, ne risultano affetti solo il 27 % degli altri militari.

Differenze di non grande rilievo esistono invece fra le localizzazioni di tumori maligni dei morti secondo l'arma.

8. Considerazioni conclusive

Si parla volutamente di considerazioni conclusive e non di conclusioni perchè queste difficilmente possono trarsi da lavori di questa natura; sono invece indicazioni ed ipotesi di lavoro quelle che si ricavano e che forniscono lo spunto per ulteriori studi ed approfondimenti.

Proprio a questo proposito, argomento di notevole interesse ci pare essere quello della evoluzione della mortalità per tumore in collettività con struttura per età costante e meritevole, quindi, di essere ancora analizzato al fine di stabilire con sempre maggiore approssimazione il ruolo giocato dal fattore età nella determinazione della dinamica crescente della mortalità per tumore. Pure, di grande rilievo potrebbero risultare nuove ricerche sull'andamento per età della morbosità da tumore benigno in confronto con quello della morbosità da tumore maligno per definire e confermare le tendenze che sono emerse nel nostro lavoro e che potrebbero avere un notevole significato biologico. Infine lo studio approfondito delle manifestazioni differenziali in relazione al luogo di nascita, al luogo di residenza, alla attività professionale compiuti in maggiore profondità e con materiale ancora più dettagliato potrebbe essere di grande ausilio per scandagliare sempre più i rapporti esistenti fra mezzo ambientale e manifestazioni neoplastiche.

Questa ricerca, perciò, rappresenta per la Sanità Militare una prima messa a fuoco di particolari aspetti statistici che possono essere di utile orientamento in un ulteriore studio sui tumori nell'Esercito.

In proposito, l'attitudine che il contingente militare ha rivelato per lo studio di alcune tendenze e dei fattori ambientali non mancherà certamente di riproporre il tema, per un utile approfondimento del problema conoscitivo del tumore, anche in queste direzioni.

9. Appendice metodologica.

La scheda nosologica individuale attualmente in uso nelle Forze Armate — predisposta dalla Sezione Militare Statistica, risultato di uno studio eseguito da una commissione formata da Ufficiali medici e da dirigenti della S.M.S., e dovuta in particolare al Damiani (1) — riesce particolarmente utile e permette, nella presente edizione, numerose elaborazioni del materiale statistico, dirette al fine di scandagliare sempre più i complessi aspetti della morbosità, e ricerche specifiche di grande interesse clinico, sociale, medico-legale, oltre che previdenziale ed economico.

È possibile, infatti, mediante questa scheda scindere i ricoveri precisando il numero delle volte che i militari si sono ammalati, nel corso dell'anno solare, per la stessa malattia o per malattie diverse.

La rilevazione di questo fenomeno rappresenta una ricerca nuova nel campo delle statistiche sanitarie, dal momento che queste si limitano normalmente, quando lo possano, alla rilevazione ed alla elaborazione dei dati relativi ai casi di malattia (se non si tratta addirittura di ricoveri) o alle giornate di malattia non tenendo conto dei soggetti che ad essi hanno dato luogo.

Dopo queste brevi premesse si può passare all'analisi delle collettività, che si possono formare con le schede relative agli ammalati in un periodo unitario di tempo, ed in seguito agli indici che con esse si possono costruire.

Sia M il numero complessivo delle schede nosologiche, e quindi dei ricoveri, relative ad un periodo di osservazione, che normalmente è l'anno solare; con le dovute eccezioni (2) questo numero corrisponde anche al totale dei casi di malattia. Questa è la prima importante collettività che occorre considerare.

È possibile, però, scindere questo gruppo, a seconda del numero d'ordine della malattia, o del ricovero, in n gruppi:

$$M_1, M_2, \ldots\ldots, M_i, \ldots\ldots, M_n$$

tali che $\sum_{i=1}^{n} M_i = M$, e tali che, per n finito e grande quanto si voglia, sia $M_{n+1} = 0$; questo perchè uno stesso individuo in un periodo unitario di osservazione può avere al più un numero n finito di ricoveri o di malattie.

A questi valori si può dare un altro significato e precisamente:

M_1 rappresenta il numero di malati che nel corso dell'anno si sono ammalati *almeno* 1 volta, e quindi il numero complessivo degli ammalati;

. . . . . .

M_i rappresenta il numero di malati che, nel corso dell'anno, si sono ammalati *almeno i* volte della stessa o di diverse malattie;

. . . . . .

M_n rappresenta il numero di malati che, nel corso dell'anno, si sono ammalati n volte della stessa o di diverse malattie;

M_{n+1} è uguale, per quel che si è detto, a 0.

Dalla circostanza che può ammalarsi $i + 1$ volte, solo chi lo è già stato i volte, risulta evidente che:

$$M_{i+1} \leq M_i$$

e l'uguaglianza si verifica solo se tutti quelli ammalatisi i volte si ammaleranno un'ulteriore volta.

Da questa serie di valori M_i è possibile ricavare un'altra serie di valori, gli A_i, ottenuti sottraendo al gruppo M_i il gruppo successivo M_{i+1}. Infatti definendo A_1 come *il numero dei malati che*, nel corso dell'anno, *hanno avuto una ed una sola malattia*, si determina il suo ammontare sottraendo da M_1 (numero dei malati che hanno avuto almeno una malattia) il valore M_2 (numero dei malati che hanno avuto almeno due malattie); pertanto la differenza

$$A_1 = M_1 - M_2$$

rappresenta appunto il numero di militari che si sono ammalati una ed una sola volta nel corso dell'anno.

---

(1) U. Damiani, *L'organizzazione ed il funzionamento dei servizi statistici militari in Italia.* Bulletin de l'Institut International de Statistique, tome XXXIV, 4ème livraison, Rome, 1955.

(2) Vedi, ad es., quanto detto nel paragrafo 3.

Iterando il procedimento si può ottenere:

$$A_i = M_i - M_{i+1} \quad (i = 1, 2, \ldots\ldots, n) \qquad [1]$$

che rappresenta il numero di militari che hanno avuto i ed i sole malattie nell'anno. Dalla [1], e ricordando che $M_{i+1} \leq M_i$, deriva anche che:

$$A_i \gtreqless A_{i+1} \qquad \text{e} \qquad A_i \leq M_i.$$

È chiaro che se si sommano coloro che hanno avuto *una ed una sola* malattia a quelli che hanno avuto *due e due sole* malattie, ..., a quelli che hanno avuto *n ed n sole* malattie si ottiene il nomero totale dei malati in un anno. Questo numero sarà perciò pari a:

$$A_1 + A_2 + \ldots\ldots + A_n$$

e ricordando la relazione $A_i = M_i - M_{i+1}$ si ha:

$$\sum_{i=1}^{n} A_i = (M_1 - M_2) + (M_2 - M_3) + \ldots\ldots + (M_n - M_{n+1})$$

ed essendo per definizione $M_{i+1} = 0$ si perviene infine a:

$$\sum_{i=1}^{n} A_i = M_1 \qquad [2]$$

Si ritrova pertanto che il numero totale dei soggetti malati in un anno e quindi di coloro che hanno dato luogo agli M casi di malattia è appunto M_1. Questa appena defininita è la seconda importante collettività.

Nel caso particolare in cui tutti gli ammalati hanno avuto, nel corso di un periodo unitario, una sola malattia, si ha $M_2 = 0$ e conseguentemente:

$$M = M_1 = A_1.$$

* * *

Tutto quanto detto vale per il complesso dei malati e dei casi senza distinzione delle malattie; ma se si hanno:

$$a, b, \ldots\ldots, j, \ldots\ldots, m$$

malattie diverse, per ognuna di esse possono ritrovarsi con significato analogo gli stessi valori già definiti. Pertanto:

$M^{(a)}$ rappresenta il numero di casi della malattia a;

$M_1^{(a)}$ rappresenta il numero di soggetti che si sono ammalati almeno una volta di a; cioè tutti i malati di questa malattia che hanno dato luogo agli $M^{(a)}$ casi;

$A_1^{(a)}$ rappresenta il numero di coloro che si sono ammalati una ed una sola volta di a.

Lo schema completo dei possibili gruppi è dato dalla seguente tabella:

Num. d'ordine dei ricoveri	MALATTIE						TOTALE
	a	b	.....	j	.....	m	
1	$M_1^{(a)}$	$M_1^{(b)}$	...	$M_1^{(j)}$	...	$M_1^{(m)}$	M_1
2	$M_2^{(a)}$	$M_2^{(b)}$	...	$M_2^{(j)}$	...	$M_2^{(m)}$	M_2
...	.....	.....	.....	.....	.....	.....	...
i	$M_i^{(a)}$	$M_i^{(b)}$	...	$M_i^{(j)}$	...	$M_i^{(m)}$	M_i
...	.....	.....	.....	.....	.....	.....	...
n	$M_n^{(a)}$	$M_n^{(b)}$	...	$M_n^{(j)}$	...	$M_n^{(m)}$	M_n
Totale	$M^{(a)}$	$M^{(b)}$	...	$M^{(j)}$	...	$M^{(m)}$	M

Sicchè in generale:

$M_i^{(j)}$ è il numero di coloro che nel corso dell'anno si sono ammalati almeno i volte della malattia j-esima;

inoltre

$$M_i^{(a)} + M_i^{(b)} + \ldots . + M_i^{(m)} = M_i$$

ed ancora

$$M^{(a)} + M^{(b)} + \ldots . + M^{(m)} = M$$

espressioni queste di evidente significato.

È possibile naturalmente costruire una analoga tabella con i valori $A_i^{(j)}$ che identificano la collettività dei soggetti che hanno avuto nell'anno considerato i ed i sole malattie j, e dove:

$$A_i^{(j)} = M_i^{(j)} - M_{i+1}^{(j)} .$$

Tutti i valori appena riportati valgono quando in uno stesso individuo si sia ripetuta più volte una stessa malattia: complicazioni formali si hanno invece quando si vogliano considerare individui che abbiano avuto due o più malattie diverse fra loro. In questo caso, però, conviene volgere l'attenzione soltanto ai valori M_i.

Potremmo perciò avere, ad esempio, $M_2^{(j,t)}$ che sta ad indicare gli individui che nel corso dell'anno si sono ammalati due volte, prima della malattia j e poi di quella t. Nel caso in cui sia $j = t$ si ricade nel caso precedentemente trattato riavendo $M_2^{(j)}$.

Da un punto di vista generale si possono perciò considerare i valori:

$M_1^{(j)}$ individui che hanno avuto una malattia e precisamente j; $(j = a, b, \ldots, m)$;

$M_2^{(j,t)}$, $M_2^{(t,j)}$ individui che hanno avuto due malattie che siano j e t; si può avere l'uno o l'altro valore a seconda che sia venuta prima la malattia j o prima quella t; $(j, t = a, b, \ldots, m)$

$M_2^{(j)}$ individui che hanno avuto due malattie uguali fra loro; $(j = a, b, \ldots, m)$;

e così via per 3, 4, ..., n casi di malattia.

Generalizzando ancora si possono considerare gli individui affetti, in un periodo unitario, da i malattie uguali o diverse fra di loro:

$$M_i^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i)} \qquad \begin{array}{l} (i = 1, 2, \ldots, n) \\ (j, t, \ldots, \beta = a, b, \ldots, m) \end{array} \qquad [3]$$

dove tutti i possibili gruppi delle i malattie avute dall'individuo (precisate nell'indice in alto) si ricavano dalle disposizioni di m malattie di classe i.

La [3] rappresenta pertanto l'espressione più generale di una collettività di ammalati; resta solo da avvertire che n può essere anche maggiore di m, perchè teoricamente (e crediamo solo teoricamente) esiste la possibilità che un individuo contragga più volte, in un periodo unitario, numerose, o addirittura tutte le malattie. È necessario, perciò, estendere m fino a fargli raggiungere il valore n considerando ogni malattia ripetuta come una diversa malattia; sarà così necessariamente $n \leq m$.

Prima di passare a parlare degli indici e dei rapporti, è necessario soffermarsi ancora un po' sulle collettività per chiarire qualche aspetto collaterale ma non meno essenziale.

Gli M_i, come si è detto, costituiscono la collettività di coloro ammalatisi i volte; la malattia i-esima può portare, però, a morte, nel qual caso gli M_i daranno luogo ai D_i (morti per la malattia i-esima) o può permettere la sopravvivenza degli individui colpiti, nel qual caso avremo gli S_i (sopravvissuti alla malattia i-esima); questi due gruppi sono quindi tali che:

$$D_i + S_i = M_i$$

Nell'ipotesi di una collettività chiusa risulta che gli M_{i+1} (soggetti ammalatisi $i + 1$ volte) possono derivare soltanto dagli S_i che perciò costituiscono gli esposti al rischio della malattia $i + 1$-esima, in quanto non possono essere più computati fra questi i D_i che sono già morti proprio per la malattia i-esima.

Se chiamiamo con S_0 tutti gli esposti al rischio iniziale della prima malattia, si potrà completare la serie dei valori degli esposti al rischio della malattia $i + 1$-esima, qualunque essa sia, mediante la relazione:

$$S_i = M_i - D_i \qquad (i = 1, 2, \ldots, n) \qquad [4]$$

Generalizzando si ottengono i valori:

$$S_i^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i)} \quad \text{e} \quad D_i^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i)} \qquad [5]$$

in cui

$$(i = 1, 2, \ldots, n) \text{ e } \qquad (j, t, \ldots, \beta = a, b, \ldots, m)$$

che indicano rispettivamente i sopravvissuti ed i morti per la i-esima malattia; i possibili gruppi delle i malattie si ricavano dalle disposizioni di m malattie di classe i (1).

Definite le collettività di ammalati e degli esposti al rischio di malattia, si può passare alla definizione degli indici e dei quozienti che con esse possono essere costruiti, premettendo che non tutto il possibile potrà essere preso in considerazione sia per la vastità della materia, sia soprattutto perchè bisogna fermarsi alle espressioni più generali. Infatti tutti i fenomeni morbosi hanno cause, manifestazioni, decorsi, esiti così diversi gli uni dagli altri che non si può non sostenere che l'analisi di essi deve essere condotta in maniera differenziale; è importante definire perciò soli i lineamenti generali dell'esame della morbosità attuabile con queste informazioni e fornire tutti dati di base per le analisi più specifiche.

Il primo coefficiente che può istituirsi è naturalmente quello di *morbosità* comunemente definito come rapporto tra casi di malattia ed esposti al rischio di essa:

$$F = \frac{M}{S_0} \qquad [6]$$

che indica quante malattie spettano in un anno ad ogni individuo. È appena da notare che F può assumere anche un valore superiore all'unità quando il numero delle malattie superi il numero degli esposti al rischio e ciò può effettivamente accadere perchè ognuno di noi, in un anno, può subire, sia pure ignorandola o non accorgendosene, più di una affezione morbosa.

La [6] può essere riguardata in ogni caso anche come frequenza dei ricoveri, ma assume solo questo significato quando quelli, come per i tumori, non coincidono con i casi di malattia (2).

Se invece di M, si prende in esame il gruppo M_1 degli ammalati si ha un quoziente F_1 che potremo definire di *morbosità specifica*:

$$F_1 = \frac{M_1}{S_0} \qquad [7]$$

e che, essendo un rapporto di derivazione e potendo variare fra 0 ed 1, può considerarsi come la probabilità che un individuo si ammali, una o più volte, nel corso di un anno.

Istituendo un rapporto fra M ed M_1 si perviene al *coefficiente di labilità*, già definito dagli statistici:

$$L = \frac{M}{M_1} \qquad [8]$$

che indica la frequenza di ricadute o di nuove malattie in individui già ammalatisi, in quanto rappresenta il numero di malattie che spettano ad ogni ammalato; il coefficiente raggiunge il suo valore minimo — pari a 1 — quando tutti gli ammalati lo sono una volta nel corso dell'anno (3).

Se moltiplichiamo la probabilità che un esposto al rischio si ammali, per il numero di malattie che spettano ad ogni ammalato, si ottiene il numero di malattie per ogni esposto al rischio; è infatti proprio quello che si ricava dal prodotto della [7] per la [8]:

$$F_1 \cdot L = \frac{M_1}{S_0} \cdot \frac{M}{M_1} = F$$

(1) Sul valore che può raggiungere n rispetto ad m, cfr. quanto detto a proposito della [3].

(2) Intesa in questo senso, nella nostra indagine, è stato compiuto il calcolo della frequenza dei ricoveri che è risultata pari a 383,4°/$_{0000}$.

(3) Nel caso che, come nel nostro, M rappresenti solo il numero dei ricoveri, L indica quanti ricoveri spettano ad ogni malato; nel nostro caso il risultato è stato pari a 1,21.

Se viceversa istituiamo il rapporto $\frac{M_1}{M}$ si ottiene un coefficiente di riduzione che, moltiplicato per F, permette di pervenire al quoziente F_1 (1).

Generalizzando la [7] si possono istituire i rapporti:

$$F_i = \frac{M_i}{S_0} \qquad (i = 1, 2, \ldots\ldots, n) \qquad [9]$$

che esprimono *la probabilità che un individuo contragga i malattie nel corso di un anno;* un valore particolarmente importante si ottiene, come s'è visto, per $i = 1$.

Un'altra serie di quozienti può aversi utilizzando i valori A_i. I rapporti che conviene considerare sono:

$$\frac{A_i}{S_0} \qquad (i = 1, 2, \ldots\ldots, n)$$

che esprimono la *probabilità che un individuo si ammali i ed i sole volte nel corso di un anno.*

Di grande importanza sono anche i rapporti:

$$F_{1,2} = \frac{M_2}{M_1 - D_1}, \; F_{2,3} = \frac{M_3}{M_2 - D_2}, \ldots, F_{i,i+1} = \frac{M_{i+1}}{M_i - D_i} \qquad [10]$$

che esprimono rispettivamente la probabilità che un individuo ammalatosi 1, 2, ..., i volte e che sia sopravvissuto alla 1ª, 2ª, ..., i-esima malattia, risulti affetto, nel periodo unitario da una successiva malattia.

Le probabilità espresse nella [10] permettono insieme con quelle di sopravvivenza definite come rapporto $\frac{S_i}{M_i}$ di pervenire a quella della [9] e di verificarle. Infatti la probabilità che un individuo si ammali due volte nel corso dell'anno (F_2) è una probabilità composta data dal prodotto della probabilità che un individuo si ammali una prima volta per la probabilità che lo stesso sopravviva alla prima malattia, per la probabilità che, essendo sopravvissuto, si ammali una seconda volta; sarà perciò:

$$F_2 = \frac{M_1}{S_0} \cdot \frac{S_1}{M_1} \cdot \frac{M_2}{S_1} = \frac{M_2}{S_0}$$

Lo stesso ragionamento, opportunamente esteso, è valido per una qualsiasi F_i.

Naturalmente tutti questi quozienti, anche se con qualche complicazione formale, possono essere specificati per sesso (nel caso che non si tratti di militari), per età e per qualsiasi altra caratteristica.

Preme qui sottolineare che immediata è la specificazione per singole malattie; si potrà perciò ottenere, per la causa j il coefficiente di morbosità:

$$F^{(j)} = \frac{M^{(j)}}{S_0}, \qquad (j = a, b, \ldots\ldots, m)$$

quello di morbosità specifica:

$$F_1^{(j)} = \frac{M_1^{(j)}}{S_0}, \qquad (j = a, b, \ldots\ldots, m)$$

quello di labilità:

$$L^{(j)} = \frac{M^{(j)}}{M_1^{(j)}}, \qquad (j = a, b, \ldots\ldots, m)$$

e tutte le altre probabilità analoghe a quelle scritte nella [9] e [10], di evidente significato.

---

(1) È proprio quello che è stato fatto nella tav. 1 dove i dati originari sono stati ridotti mediante l'applicazione di coefficienti come quelli sopra definiti.

Estensioni più o meno immediate si possono avere considerando 2, 3 o più malattie. Così, ad esempio, si può istituire il rapporto molto interessante:

$$F_{1,2}^{(j,t)} = \frac{M_2^{(j,t)}}{M_1^{(j)} - D_1^{(j)}} \qquad (j, t = a, b, \ldots, m)$$

che esprime la probabilità che un individuo ammalatosi una volta della causa j, e sopravvissuto a tale malattia, si ammali una seconda volta della causa t che può essere, o meno, uguale a j.

Conviene generalizzare quest'ultima espressione pervenendo all'ultimo importante rapporto:

$$F_{i,i+1}^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i, \gamma)} = \frac{M_{i+1}^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i, \gamma)}}{M_i^{(j_1, t_2 \ldots, \beta_i)} - D_i^{(j_1, t_2, \ldots, \beta_i)}} \qquad [11]$$

in cui ($i = 1, 2, \ldots, n$) e ($j, t, \ldots, \beta, \gamma = a, b \ldots, m$) (1) che indica la *probabilità che un individuo ammalatosi i volte delle cause* $j, t, \ldots, \beta$ (2), *è sopravvissuto a tutte le i malattie, si ammali un'ulteriore volta della causa* γ.

Questa espressione è particolarmente significativa perchè ci può dare, in quadro nosologico completo, la *definizione probabilistica dei legami esistenti fra le diverse malattie*; pertanto una sua applicazione, anche se non completa, potrebbe contribuire non poco ad illuminare ed a chiarire i nessi esistenti, e che così frequentemente rimangono oscuri, fra i vari fenomeni morbosi soprattutto al fine della loro prevenzione.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno condotto l'analisi sugli ammalati e sui morti per tumore nell'Esercito negli anni 1953-62.

Dopo aver definito le caratteristiche peculiari della Statistica sanitaria militare (fra le quali particolarmente importante è la possibilità di studiare in modo completo la morbosità), gli AA. hanno osservato che mentre la morbosità da tumore benigno è andata moderatamente e continuamente crescendo nell'ultimo decennio, l'ascesa è stata lievissima per la morbosità e la mortalità per tumore maligno che sono rimaste praticamente stazionarie in netto contrasto quindi con la dinamica della mortalità per tumore maligno nella popolazione italiana.

Quanto alle localizzazioni dei tumori, invece, non sono state rilevate differenze con la popolazione civile.

La morbosità e la mortalità sono state poi riguardate rispetto ad alcuni aspetti differenziali quali l'età, il grado militare, la regione di nascita e di malattia, il mese di malattia e di morte, la professione antecedente al servizio di leva e l'arma di appartenenza.

Da tale studio sono emerse alcune tendenze: così, ad esempio, riguardo alla morbosità, la percentuale dei t.b. sul complesso dei tumori diminuisce rapidamente col crescere della età, mentre il contrario avviene per i t.m.; inoltre l'incidenza morbosa dei t.b. è soprattutto a carico della truppa mentre quella dei t.m. è più elevata nei sottufficiali e negli ufficiali.

L'analisi territoriale del tumore ha permesso di conoscere che la morbosità e la mortalità più elevate, si riscontrano nei nati e nei residenti nell'Italia centrale, mentre esaminando i risultati per mese non sono emerse fluttuazioni stagionali di rilievo. Riguardo all'arma, infine, i più alti livelli, rispetto alla media, di morbosità e mortalità, si segnalano nell'Arma dei Carabinieri ed in quella dei Servizi.

Nell'appendice metodologica, dopo aver definito le particolari collettività di ammalati che si possono costruire con le schede nosologiche adottate nell'Esercito, viene proposta una formula che potrebbe fornire una definizione probabilistica dei legami esistenti fra le diverse manifestazioni morbose.

(1) Riguardo al valore di n rispetto a quello di m, anche qui sono valide le considerazioni svolte a proposito della [3].

(2) I possibili gruppi delle i malattie si ricavano dalle disposizioni di m malattie di classe i.

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont effectué une enquête sur les malades et les morts par tumeurs dans l'armée pendant la période 1953-62.

Après avoir défini les caractéristiques de la statistique sanitaire militaire (parmi lesquelles on doit souligner la possibilité d'étudier d'une manière complète la morbidité) ils ont remarqué que la morbidité par tumeurs bénignes dans les dix dernières années a augmenté dans l'armée d'une façon continue et modérée, tandis que l'augmentation de la morbidité et de la mortalité par tumeurs malignes a été très faible, presque inexistante, en nette opposition avec la dynamique des décès par tumeur maligne dans la population civile.

On n'a remarqué aucune différence en ce qui concerne la localisation des tumeurs.

La morbidité et la mortalité on été considérées suivant l'âge, le grade, la région de naissance et le lieu de maladie, le mois de maladie et de décès, la profession précédant le service militaire et l'espèce de l'arme.

Cette étude nous a conduit aux observations suivantes. En ce qui concerne la morbidité, on constate une réduction rapide du pourcentage des tumeurs bénignes sur l'ensemble des tumeurs à mesure que l'âge augmente; le contraire se verifie pour les tumeurs malignes; l'incidence morbide des tumeurs bénignes se réfère surtout aux soldats : celle des tumeurs malignes, au contraire, est plus élevée parmi les sous-officiers et les officiers.

L'analyse territoriale des tumeurs met en évidence que la morbidité et les décès sont plus élevés parmi les personnes nées et residant dans l'Italie Centrale; l'examen des résultats mensuels ne montre pas de fluctuations saisonnières remarquables.

En ce qui concerne l'arme, les niveaux plus élevés de morbidité et de mortalité se trouvent parmi les « Carabinieri » et parmi ceux appartenant aux « Servizi ».

Dans l'appendice méthodologique, après avoir défini les collectivités spéciales de malades qu'on peut obtenir au moyen des fiches nosologiques adoptées dans l'Armée, on propose une formule apte à donner une définition probabiliste des liens existant entre les diverses manifestations morbides.

SUMMARY

The Authors have carried out an analysis of disease and death resulting from tumours amongst Army personnel during the years 1953-62.

After explaining the particular characteristics of military health statistics (one of the most important of these is the possibility of being able to study morbidity as completely as possible), the Authors observe that, whereas morbidity for non-malignant growths has increased continously, but in moderate measure, over the last ten years, the increase in morbidity and the mortality rate of malignant tumours has been very slight. In fact this slight increase might almost be considered stationary, in net contrast with the rapid increase in the mortality rate amongst the Italian civilian population.

On the other hand there would appear to be no difference in the localization of tumours between military personnel and the civilian population.

Morbidity and mortality rates are then reviewed in relation to certain specific aspects, such as age, military rank, birthplace and geographical area in which the illness was first noted, the month in which the tumour was discovered and that in which death took place, civilian profession and the Army section in which the patient served.

Certain tendencies emerged from this study. To give an example : the percentage of benign tumours, in tumours as a whole, decreases rapidly with advancing age, whilst the reverse is the case for malignant growths. Furthermore the morbidity rate for benign tumours is higher in the ranks, whilst the morbidity rate for malignant tumours is higher amongst commissioned and non-commissioned officers.

Analysis of tumours by territory revealed that the highest morbidity and mortality rates occur in those persons born and living in Central Italy, whilst from an examination of monthly results, no noteworthy seasonal oscillations were revealed. Finally, amongst the various Army branches, the highest morbidity and mortality rates occur in the case of « Carabinieri » and « Service » troops.

After having classified patients into specific groups, as is possible by the medical cards used in the Army, a formula is suggested in the method appendix, whereby a probabilistic definition can be obtained, regarding the links existing between the various manifestations of the disease.

Prof. MARIO MARGOTTINI - Prof. FRANCESCO POLIZZI
dell'Istituto Regina Elena di Roma per lo studio e la cura dei tumori

I PROBLEMI DELLE RICERCHE STATISTICHE SUI TUMORI

L'IMPORTANZA DEI SERVIZI DI EPIDEMIOLOGIA E STATISTICA NEGLI ISTITUTI SPECIALIZZATI PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI

1. NECESSITÀ DEGLI STUDI SULLA MORBOSITÀ NELLE INDAGINI STATISTICHE SUI TUMORI

In tutti i Paesi del mondo il cancro è una causa di morte che si verifica con sempre maggior frequenza. Nelle statistiche delle varie nazioni i tumori maligni sono al secondo o al terzo posto fra le cause di decesso.

L'enorme diffusione delle neoplasie maligne e la loro continua tendenza ad aumentare hanno fatto di questa malattia un grave problema sociale.

Da ciò deriva l'ansia sempre più crescente da parte delle popolazioni e della pubblica opinione per questa malattia e soprattutto l'interesse sempre maggiore da parte dei medici responsabili e delle autorità sanitarie per lo studio delle cause e dei fattori che ne determinano il costante aumento.

La necessità di studiare la malattia neoplastica attraverso ricerche di epidemiologia e di statistica è ormai riconosciuta da tutti. Da qualche tempo però gli studiosi hanno affermato la necessità di effettuare rilevazioni statistiche sulla morbosità oltre che sulla mortalità dei tumori.

Come per molte altre malattie non soggette a denuncia obbligatoria, infatti, fino a poco tempo fa, lo studio statistico sui tumori è stato basato fondamentalmente sui dati della mortalità dai quali sono state derivate le nostre conoscenze sulla frequenza delle varie forme tumorali, nonchè l'incidenza per età, sesso, stato civile, professione, ecc.

Nonostante però il copioso materiale disponibile, non si può non riconoscere che tali rilevazioni presentano delle lacune non indifferenti, che rendono spesso problematica la interpretazione dei risultati e ne limitano soprattutto ogni possibilità di fornire utili deduzioni sulle cause e i fattori che influenzano la distribuzione della malattia nella popolazione.

Le più importanti limitazioni, che sono state segnalate nei confronti degli studi statistici sui tumori basati sui dati della mortalità, possono così riassumersi:

1) I certificati di morte su cui si basa tutta la rilevazione non sempre riportano una diagnosi rigorosamente corretta.

Questa critica può farsi in generale per tutte le malattie, ma certamente ha un significato particolare quando si tratta di malattie come quelle neoplastiche nelle quali spesso la diagnosi è difficile, in particolare per quanto si riferisce ad alcune sedi profonde.

È stato calcolato (R. Sutherland - 1) che, mentre per i tumori della mammella la frequenza degli errori di diagnosi è del 9 %, per i tumori delle vie biliari tale frequenza sale a circa il 75 %. Ne viene di conseguenza che, per alcune sedi in particolare, molti studi statistici basati sui dati della mortalità sono privi di qualsiasi valore.

2) Esiste una differenza, talora rilevante, fra morbosità e mortalità delle varie forme di tumori maligni. In alcune neoplasie maligne l'esito, a più o meno lunga scadenza, è quasi sempre fatale (tumori del polmone, del cervello, ecc.); in altre neoplasie vi è una buona percentuale di guarigioni (tumori cutanei, della mammella, del corpo dell'utero, ecc.). Ne deriva che, specialmente per queste ultime sedi, i dati della mortalità non rispecchiano la reale frequenza della malattia nella popolazione.

3) Lo studio è basato sull'esito finale del processo morboso. Date le caratteristiche dei tumori ed i problemi di eziologia, patogenesi e cura ad essi legati, è di grande importanza viceversa che lo studio sia rivolto alle fasi iniziali della malattia.

4) I certificati di morte non precisano quali sono stati gli accertamenti eseguiti per arrivare alla diagnosi e soprattutto non precisano il tipo istologico del tumore nè lo stadio clinico né gli altri elementi che servono a completare e a meglio definire la diagnosi delle neoplasie maligne.

5) Nei certificati di morte le caratteristiche personali dell'individuo sono limitate alle elementari notizie delle abituali rilevazioni demografiche (età, sesso, stato civile, ecc), mentre sono del tutto assenti le notizie epidemiologiche sui fattori che possono aver determinato l'apparire del tumore.

Queste, che sono le più importanti limitazioni e lacune degli studi statistici sui tumori basati sulla mortalità, pongono, come conseguenza logica, la necessità di rivolgere lo studio su un materiale statistico più adeguato alle esigenze delle ricerche, vale a dire sui dati della morbosità.

Tale studio può farsi o attraverso speciali indagini, intese a ricercare tutti i casi di cancro diagnosticati per la prima volta in un determinato periodo di tempo e in una data popolazione, oppure in maniera più sistematica mediante la istituzione di un vero e proprio Registro Oncologico, sorta di « catasto » del cancro, ormai adottato in alcuni Paesi progrediti in questo genere di ricerche.

Gli scopi del Registro sono chiaramente postulati nel Rapporto della Seconda Sessione del Comitato degli esperti sulle Statistiche Sanitarie dell'O.M.S. (Ginevra 1950 - 2).

Il Comitato ha sottolineato il valore della registrazione e del conseguente controllo dei malati per i seguenti scopi: 1) aumentare le possibilità di fornire ai malati le cure più appropriate e più complete possibili; 2) aumentare le conoscenze sulla morbosità per cancro e delle correlazioni della malattia con fattori sociali e ambientali; 3) fornire indicazioni per studi sperimentali su particolari aspetti dell'eziologia del cancro; 4) accertare le probabilità di sopravvivenza e di guarigione clinica dei pazienti trattati.

Di questi scopi il più importante è senza dubbio quello relativo alla conoscenza della reale frequenza del cancro e soprattutto delle variabilità che esso mostra nei differenti gruppi di popolazione in dipendenza di particolari fattori.

Di non minore importanza poi dal nostro punto di vista, sono gli studi sull'efficacia delle cure basati sui dati della sopravvivenza, che danno la possibilità di giudicare il valore dei trattamenti terapeutici effettuati e quindi la possibilità di modificare gli schemi adottati.

2. Utilità delle ricerche epidemiologiche per lo studio delle cause della malattia neoplastica

La lotta contro i tumori deve comprendere non soltanto la ricerca dei metodi atti a favorire la diagnosi tempestiva e una cura efficace, ma anche la ricerca dei mezzi capaci di prevenirli.

Come per altre malattie, anche per il cancro il fine da raggiungere è la prevenzione, alla quale non si può arrivare se allo studio clinico e di laboratorio non si associa quello epidemiologico.

Questi tre studi riuniti sono riusciti a controllare, oltre alle malattie contagiose, numerose affezioni da carenza dietetica o da cause professionali. Ciò dimostra che la epidemiologia può essere di grande aiuto non soltanto nelle malattie causate da germi, ma anche in tutte le malattie che colpiscono una popolazione.

« Epidemiologia » potrebbe sembrare un termine meno esatto di « endemiologia », sia perchè è applicato a una malattia endemica (Polizzi - 3) sia per l'accezione con la quale è più comunemente usato, ma può invece considerarsi appropriato se si tiene presente l'etimologia della parola.

È ovvia l'importanza di associare alle osservazioni cliniche e di laboratorio, che studiano la malattia nel singolo caso o in un ristretto numero di casi, l'osservazione epidemiologica che della malattia studia l'estensione e la distribuzione in vasti gruppi di individui, in vari strati sociali, met-

tendo in rilievo le differenze tra essi e il resto della popolazione, in modo da ottenere dati che possono servire a scoprire le cause del processo morboso e i mezzi per prevenirlo (Breslow - 4).

Esempio classico è quello della osservazione epidemiologica di Pott sul cancro dello scroto degli spazzacamini che permise, attraverso l'introduzione di adeguate misure igieniche, la eradicazione totale della malattia prima ancora che si usasse il benzopirene o il catrame per provocare il cancro sperimentale sugli animali.

La storia dell'igiene del lavoro offre molti altri esempi che dimostrano in modo indiscutibile l'utilità della epidemiologia per lo studio delle cause della malattia cancerosa e quindi per una lotta efficace contro di essa. Basterà ricordare il cancro della vescica da bilharzia o nei lavoratori di anilina, il cancro del polmone da cobalto arsenicale nei minatori di Schneeberg in Sassonia, il cancro della pelle negli operai a contatto con catrame e derivati, con materiale radioattivo, ecc.

L'epidemiologia nella ricerca cancerologica serve inoltre a delucidare il decorso naturale della malattia. Per esempio essa ha messo in luce l'intervallo di anni che intercorre tra comparsa di noduli nella tiroide e insorgenza della malignità e riuscirà certamente a chiarire il problema se il cancro « in situ » della cervice uterina, che compare circa 10 anni più precocemente del cancro clinico, rappresenti la lesione preliminare costante di questo.

Da taluni è però detto che l'epidemiologia finora non ha apportato elementi di chiarificazione nei confronti delle sedi più frequenti della malattia cancerosa. Tuttavia la recente applicazione del metodo epidemiologico e gli studi sul ruolo dei fattori ambientali nell'insorgenza di alcuni tumori hanno confermato ancora una volta l'utilità di queste ricerche e hanno fatto sorgere nuove speranze.

Nel caso del cancro del polmone, ad esempio, l'epidemiologia ha dato un contributo essenziale alla conoscenza delle cause della malattia. Fra di esse, il fumo delle sigarette è oggi riconosciuto quale uno dei fattori più importanti che hanno portato al crescente aumento della malattia (v. a questo proposito un recente rapporto del Comitato di esperti dell'O.M.S. - 5).

L'analisi dei dati epidemiologici del cancro dello stomaco nei giapponesi, sia in patria sia nelle comunità all'estero (California, Isole Hawai), ha chiaramente messo in luce l'importanza delle peculiari diete di questo popolo nell'insorgenza della neoplasia gastrica, che fra i giapponesi si verifica con una frequenza quasi doppia di quella che si riscontra nelle altre razze umane (Quinsenberry - 6).

Altro esempio in cui l'epidemiologia ha dato il suo importante contributo è quello dell'epitelioma della portio uterina. Recenti studi dimostrano una più alta morbosità nelle popolazioni a basso tenore di vita, nelle quali probabilmente non è molto curata l'igiene intima della donna e dei mariti, i matrimoni sono precoci, frequenti i parti.

È notissima l'osservazione di Wynder (7) che mise in rapporto la bassa frequenza del cancro cervicale delle donne ebree con la circoncisione dei loro mariti.

Pratt-Thomas (8) osservò l'effetto carcinogeno dello smegma dell'uomo sul tessuto cervicale dell'utero di topina, dimostrando così che l'agente sospettato di causare il cancro cervicale della donna di fatto lo causava nell'animale da esperimento.

Sono note le conclusioni cui hanno condotto le indagini statistico-epidemiologiche condotte nel campo del carcinoma della mammella. Le osservazioni di Rigoni-Stern (9) di Asiago e le successive indagini statistiche eseguite in molti paesi del mondo hanno dimostrato che il cancro della mammella, al contrario di quello dell'utero, si verifica più frequentemente nelle classi sociali elevate, nelle nubili, nelle sterili e nelle poco fertili. Inoltre sembra dimostrato che l'allattamento al seno costituisca una specie di immunità nei confronti del cancro e tale protezione è tanto più spiccata quanto più lungo è stato il periodo di allattamento.

3. Le statistiche di sopravvivenza e lo studio dei fattori che influenzano lo sviluppo delle neoplasie

I dati statistici di morbosità sui tumori si possono raccogliere, come si è accennato, mediante l'istituzione di un Registro Oncologico o mediante speciali indagini di massa; viceversa la sede più idonea per lo studio epidemiologico, nonchè delle statistiche di sopravvivenza e dei fattori che influenzano lo sviluppo delle neoplasie, sono gli Istituti Ospitalieri e soprattutto gli Istituti specializzati per lo studio e la cura dei tumori. Il materiale di studio in questo caso è rappresentato dai malati che vengono ricoverati o che comunque ricadono sotto il controllo del centro (ambulatorio, consulenze, ecc.). Diciamo subito che il primo materiale, rappresentato dai malati ricoverati, offre sotto tutti i riguardi, migliori garanzie per un completo studio statistico ed epidemiologico.

È bene dire però che gli studi epidemiologici sui tumori, effettuati in Istituti o Centri specializzati, hanno lo *svantaggio* di basarsi su materiale selezionato e pertanto non possono permettere osservazioni statistiche sulla diffusione del cancro, nè sulla variabilità che la malattia mostra nei differenti gruppi di popolazione.

Un fondamentale contributo a questi studi sui tumori potrebbe venire fornito da un Istituto qualora esso avesse la possibilità di osservare la popolazione nel suo insieme (eventualmente tramite la formazione di campioni opportunamente scelti), fosse cioè in grado di raccogliere ed elaborare tutti gli elementi necessari per caratterizzare la popolazione da cui i malati provengono.

È però di grande rilievo fare osservare che gli studi statistici effettuati negli Istituti specializzati hanno il grande *vantaggio* di basarsi su diagnosi sicure, controllate radiologicamente, istologicamente (e spesso chirurgicamente), e di poter consentire un reale approfondimento dell'indagine epidemiologica che in altri ambienti è difficile o impossibile effettuare. Per tali ragioni riteniamo che indagini epidemiologiche approfondite non possano essere effettuate neppure con la istituzione di un Registro Oncologico Nazionale.

Tali studi condotti in Istituti specializzati possono infatti fornire elementi che difficilmente potrebbero essere raccolti in un registro oncologico attraverso le sistematiche segnalazioni provenienti dalle cliniche o dagli ospedali.

È inutile dire poi che gli studi statistici che trovano la loro sede più idonea negli Istituti specializzati sono quelli sulla sopravvivenza dei malati trattati e quelli riguardanti i fattori che influenzano il decorso delle neoplasie.

Ciò anche in relazione alla circostanza che in un Istituto del cancro la presenza di più specialisti, che agiscono in collaborazione, permette un eclettismo sulla scelta dell'indirizzo terapeutico che è indispensabile per l'esame critico del valore dei trattamenti terapeutici effettuati.

La scelta dei trattamenti curativi, e particolarmente del primo di essi, dovrebbe essere decisa collegialmente dal medico, dal chirurgo e dal radioterapista. Ciò per ovvie ragioni è possibile, o per lo meno molto più facile ad attuarsi sistematicamente, negli Istituti specializzati per la cura dei tumori (M. Margottini - 10).

Fino ad oggi manca una uniformità nei dati raccolti dai vari ricercatori sulla diagnosi, sulla estensione del tumore, sui criteri di scelta del trattamento, sulle tecniche operatorie e radiologiche o mediche impiegate, il che rende molto difficile, per non dire impossibile, un giudizio sulla efficacia che la cura ha nella durata della sopravvivenza. In una serie di 475 donne portatrici di carcinoma della mammella riviste da Kaal (11), oltre l'80 %, secondo la sua opinione, sarebbero state tecnicamente operabili, mentre solo il 73 % fu in realtà sottoposto a mastectomia radicale. Di qui la necessità che tutti gli Istituti di cura specializzati seguano le indicazioni standardizzate della nomenclatura oncologica internazionale e descrivano esattamente la terapia applicata.

Per quanto riguarda infine la valutazione dei risultati, si deve aggiungere un'altra difficoltà di ordine diremo pregiudiziale, quella cioè di stabilire se la sopravvivenza del malato per vari anni dimostri o meno la efficacia della cura.

In pratica una sopravvivenza di cinque anni dopo il trattamento è considerata abitualmente come indice di successo. Tuttavia la sopravvivenza per cinque anni senza malattia non dimostra che il paziente è biologicamente guarito, ma semplicemente che esso è « clinicamente » libero dal

tumore; una certa percentuale di essi infatti è portatrice di recidive e di metastasi silenti. È necessario pertanto il controllo dei malati, oltre che la semplice richiesta di notizie, ed è necessario anche seguire i pazienti trattati almeno per dieci-quindici anni dopo il trattamento, se non per tutta la vita.

Quando la morte sopravviene per altre cause, è poi difficile stabilire se la presenza della malattia neoplastica abbia contribuito o meno al verificarsi del decesso.

Come si vede le difficoltà non sono poche ed è necessaria una perfetta organizzazione e molta cura in questo genere di ricerche, nonchè l'adozione di criteri uniformi.

Altra prospettiva dello studio statistico dei tumori è poi quella della analisi dei fattori variabili che influiscono sulla crescita e sullo sviluppo delle neoplasie e che pertanto ne condizionano la prognosi. Come è noto questi fattori dipendono, oltre che dal tipo istologico del tumore e dal suo stadio all'atto della cura, anche dal suo potenziale biologico, nonchè dalle condizioni dell'organismo ospite e dai fattori ambientali.

In un Istituto per lo studio e la cura dei tumori si possono esaminare ciascuno di questi fattori o gruppo di fattori e cercare di stabilire quali di essi possono essere influenzati dalla diagnosi precoce e dai relativi provvedimenti terapeutici.

4. Situazione della rilevazione oncologica in Italia

In Italia non esiste un registro oncologico. Gli studi statistici sui tumori pertanto si basano essenzialmente sui dati della mortalità.

Nel 1954, per iniziativa dell'allora Alto Commissario per l'Igiene e la Sanità e dell'Istituto Centrale di Statistica, fu iniziata una rilevazione sistematica delle cause di ricovero in tutti gli Istituti di cura pubblici e privati ad eccezione degli Istituti di cura militari. Tale rilevazione, che aveva per scopo lo studio della morbosità per i malati soggetti a *ricovero*, riguardava naturalmente anche i malati di cancro.

Nel 1956 fu ritenuto opportuno allargare la scheda statistica con speciali notizie epidemiologiche richieste per i malati di tumori e di tubercolosi.

Nel 1961 l'INAM ha iniziato un'indagine statistico-epidemiologica fra i propri assistiti e del tutto recentemente, nel 1963, anche l'ENPAS ha preso una lodevole iniziativa del genere.

Oltre alle indagini su larga scala iniziate di recente da questi importanti Enti assistenziali, vi sono numerosi ospedali in Italia che hanno effettuato indagini statistiche sui tumori con orientamenti che potrebbero definirsi clinico-casistici. Tali studi non obbediscono a precise finalità di ricerca sistematica, nè soprattutto mirano ad una maggiore analisi dei problemi medico-sociali del cancro nè all'approfondimento dei problemi riguar-

danti l'eziologia e la patogenesi dei tumori. Inoltre l'elemento che presenta spesso l'aspetto negativo di tali documentazioni è che tali tentativi, pur sempre lodevoli, non perseguono precise finalità statistiche e pertanto non permettono che i diversi risultati siano comparabili fra di loro. Ci porterebbe lontano dalla presente nota riferire sulle rilevazioni statistiche compiute in Italia in campo oncologico, anche perchè, come si è accennato, si tratta in massima parte di lavori con finalità clinica anzichè di ricerca epidemiologica.

5. Situazione delle ricerche statistiche presso l'Istituto « Regina Elena » di Roma

L'Istituto « Regina Elena » di Roma, sin dalla sua prima istituzione, si è preoccupato di impostare il problema dello studio statistico dei malati ricoverati. Ciò a motivo del fatto che compito essenziale dell'Istituto è non solo quello della diagnosi e della cura dei tumori ma anche e soprattutto quello della ricerca scientifica e dell'attività medico-sociale.

Nel 1935 la Direzione dell'Istituto organizzò l'archivio statistico con la collaborazione di alcuni funzionari dell'Istituto Centrale di Statistica.

Il Prof. Raffaele Bastianelli, allora direttore generale dell'Istituto « Regina Elena », preparò una scheda tipo che fin da allora è servita come base per la compilazione dello schedario statistico. Dallo stesso Prof. Bastianelli fu redatto un elenco nosologico con criterio essenzialmente anatomico, costituito dalle seguenti dieci grandi classi:

1 – Sistema digerente
2 – Sistema respiratorio
3 – Sistema urinario
4 – Sistema genitale maschile
5 – Sistema genitale femminile
6 – Sistema circolatorio e organi ematopoietici
7 – Organi a secrezione interna
8 – Sistema nervoso
9 – Sistema locomotore
10 – Cute e annessi e organi dei sensi.

Ciascuna *classe* comprende un gruppo di numeri che servono per meglio definire la *sede* anatomica della lesione.

Nella classificazione quindi bisogna indicare il numero della classe seguito da quello della sede (ad es.: classe 1 = sistema digerente; sede 10 = colon).

Nel caso in cui non si tratti di tumori maligni, la natura dell'affezione è così indicata: A = tumori benigni, B = affezioni non neoplastiche, C = tumori di cui non si può stabilire la natura, D = sindromi funzionali, E = affezioni precancerose.

Nella scheda venivano inoltre segnati i dati demografici, la diagnosi clinica e anatomica, la cura e l'esito prossimo e remoto.

Le schede statistiche sono contenute in speciali classificatori.

Questa raccolta però si è dimostrata di scarsa utilità non essendo i dati sufficienti alla compilazione di studi clinico-statistici.

Va ricordato poi che nel 1948 e più specificamente nel 1950 l'O.M.S. ha studiato il problema della statistica oncologica sotto i suoi vari aspetti.

In quella occasione fu riconosciuto fra l'altro che per rendere più precisi e più facilmente comparabili fra di loro gli studi sulla morbosità cancerosa e sui risultati terapeutici era necessario raggiungere un accordo sulla delimitazione anatomica delle localizzazioni tumorali, nonchè sulla definizione degli stadi della malattia vale a dire sul grado di invasione tumorale. Si pervenne così alla definizione degli stadi (T) e degli altri elementi dell'invasione tumorale: le adenopatie regionali (N) e le metastasi a distanza (M).

Queste ed altre standardizzazioni sopravvenute in campo internazionale rendevano necessaria la riorganizzazione del servizio statistico su basi moderne e in modo da renderlo rispondente sia a scopi epidemiologici sia a scopi clinici.

6. Proposta di una scheda statistica tipo per le rilevazioni statistiche ed epidemiologiche sui tumori

Il problema essenziale è stato quello di preparare una scheda tipo che avesse avuto il pregio di rispondere ad esigenze demografico-sociali, ecologiche, e soprattutto che avesse impostato problemi eziologici, patogenetici e terapeutici sui tumori (a).

Si è ritenuto opportuno affrontare il problema non soltanto avendo come finalità le esigenze interne dell'Istituto, ma anche con lo scopo e la speranza di realizzare un modello che avrebbe potuto essere in seguito utilizzato in campo nazionale. È inutile dire che la scheda è stata preparata per poter essere elaborata con il sistema meccanografico a schede perforate.

La scheda, denominata « Scheda statistica NP Istituto « Regina Elena » ha la seguente intestazione:

Istituti Fisioterapici Ospitalieri
Istituto « Regina Elena » – Roma

1-5 N. cartella clinica..... n. d'ordine della scheda .....

Cognome e Nome .....

Indirizzo.....

(a) All'elaborazione della scheda hanno collaborato, oltre ai due Autori della presente nota, anche i seguenti esperti: Prof. S. Somogyi, Prof. C. Mastrosimone e Dott. A. Ricci.

La scheda è stata divisa poi in due parti. La prima parte è denominata « epidemiologica ». La seconda è denominata « clinico-statistica ».

Per quanto riguarda la prima parte, non essendovi nella maggior parte dei casi rapporti inequivocabili di causa ed effetto fra elementi socio-economici, biogenetici, ecc. e manifestazioni tumorali, si è ritenuto opportuno inserire nella scheda solamente alcune tra le più importanti notizie che in base alle attuali conoscenze scientifiche potessero offrire la possibilità, attraverso una accurata indagine epidemiologica, di fornire utili indicazioni o comunque di consentire delle attendibili supposizioni sulla genesi di particolari tipi di tumore. Naturalmente le osservazioni che ne sarebbero emerse avrebbero potuto essere ulteriormente approfondite mediante speciali indagini complementari.

La prima sezione di questa prima parte riguarda le notizie demografico-sociali. Essa consta dei seguenti elementi di inchiesta:

I - NOTIZIE DEMOGRAFICO-SOCIALI

6. Sesso
   - 6.1 - Maschio . . . . . .
   - 6.2 - Femmina . . . . . .

7.8. Età
   - Data di nascita . . . . . .

9. Stato civile
   - 9.1 - celibe o nubile . . . . . .
   - 9.2 - coniugato . . . . . .
   - 9.3 - vedovo . . . . . .
   - 9.4 - separato o divorziato . . . .

10.11. Professione, occupazione, arte, mestiere oppure condizione non professionale . . . . . .

12. Posizione nella professione . . . . .

13.14. Ramo di attività economica . . . .

15. Durata dell'esercizio professionale in anni
   - 15.1 - 5 anni . . . . . .
   - 15.2 - 5-10 anni . . . . . .
   - 15.3 - 10-15 anni . . . . . .
   - 15.4 - 15 e + anni . . . . . .

16.17. Eventuale precedente occupazione, arte, mestiere con durata superiore a 5 anni . . . . . .

18. Posizione nella professione . . . . .

19. Ramo di attività economica . . . . .

Per professione, arte, occupazione, mestiere dovrà essere indicata una espressione precisa e non una dizione generica. Ad es. non è sufficiente la dizione: contadino, operaio, impiegato, commerciante, libero professionista, ecc., ma dovrà essere indicato specificamente la mansione, la funzione realmente esercitata nella singola attività.

Per il contadino dovrà essere indicato se è: bracciante, fattore, ortolano, vignaiuolo, ecc.; per l'operaio se è: tornitore, tessitore, verniciatore, manovale, edile, imbianchino, muratore, meccanico, elettricista, ecc.; per il commerciante dovrà essere specificato il ramo esercitato; per l'impiegato se è: contabile, cassiere, magazziniere, dattilografo, ecc.; per il libero professionista l'esatta qualifica ecc.

La sezione seconda riguarda le notizie ecologiche. Essa si compone dei seguenti elementi d'inchiesta:

II - NOTIZIE ECOLOGICHE

21.25. Provincia e Comune di nascita

26.30. Provincia e Comune dell'effettivo domicilio . . . . . .

31. Durata della residenza in anni
- 31.1 – 5 . . . . . .
- 31.2 – 5-10 . . . . . .
- 31.3 – 10-15 . . . . . .
- 31.4 – 15-20 . . . . . .

32. Eventuale altro comune e provincia di precedente residenza di durata superiore a 5 anni
- 32.1 – Comune della stessa provincia
- 32.2 – Comune della stessa regione
- 32.3 – Comune di regioni limitrofe
- 32.4 – Comune di altre regioni. . .

33. Carattere del comune del domicilio effettivo
- 33.1 – Capoluogo di provincia . . .
- 33.2 – Urbano . . . . . .
- 33.3 – Tipo urbano . . . . . .
- 33.4 – Semiurbano . . . . . .
- 33.5 – Semirurale . . . . . .
- 33.6 – Tipo rurale . . . . . .
- 33.7 – Rurale . . . . . .

34. Caratteristiche edilizie della abitazione
- 34.1 – in muratura: seminterrato
- 34.2 – in muratura: piano stradale
- 34.3 – in muratura: piani superiori
- 34.4 – in muratura: piano attico
- 34.5 – baracche e simili con pavimento di terra battuta o legno. . . .
- 34.6 – idem, con pavimenti in pietra
- 34.7 – grotte . . . . . .
- 34.8 – altri tipi (specificare ad es. muratura e legno) . . . . . .

35. Tipo della strada di abitazione
- 35.1 – Asfaltata . . . . . .
- 35.2 – Selciata . . . . . .
- 35.3 – Bianca . . . . . .

La sezione terza riguarda l'anamnesi familiare ed è rivolta soprattutto alla ricerca di precedenti tumorali nell'ambito della famiglia.

Esso consta delle seguenti voci:

III - ANAMNESI FAMILIARE

36.41. - Vivente o per il deceduto la causa di morte	Madre	Padre	Nonno materno	Nonna materna	Nonno paterno	Nonna paterna
Vivente						
1 – Sano.						
2 – Affetto da tumore maligno (stessa sede del ricoverato)						
3 – Affetto da tumore maligno (altra sede). .						
4 – Affetto da altre malattie						
Deceduto						
5 – Per tumore maligno (stessa sede del ricoverato)						
6 – Per tumore maligno (altra sede). . . .						
7 – Per altre cause						
8 – Per cause imprecisate						

42. *Esistenza di neoplasie nei collaterali e discendenti*

42.1 – Fratelli . . . . . .
42.2 – Sorelle . . . . . .
42.3 – Fratelli e sorelle . . . . . .
42.4 – Zii . . . . . .
42.5 – Zie . . . . . .
42.6 – Zii e zie . . . . . .
42.7 – Fratelli e zii . . . . . .
42.8 – Figli . . . . . .
42.9 – Altri collaterali e discendenti . . . .

La sezione quarta riguarda l'anamnesi fisiologica e comprende le seguenti notizie:

IV - ANAMNESI FISIOLOGICA

43. *Modalità di nascita del ricoverato*
43.1 – Parto eutocico settimino . . . .
43.2 – Parto distocico settimino . . .
43.3 – Parto eutocico a termine . . .
43.4 – Parto distocico a termine . . .

44. *Ordine di nascita*
44.0 – Figlio unico . . . . . .
44.1 – Primogenito . . . . . .
44.2 – Secondogenito . . . . . .
44.3 – Terzogenito . . . . . .
44.4 – Quartogenito . . . . . .
44.5 – Quintogenito ecc. (specificare) .

45. *Numero dei fratelli e sorelle*

46. *Genere di nascita*
46.1 – Nato singolo . . . . . .
46.2 – Nato gemellare . . . . . .

47-48. *Calo %*
Peso abituale . . . . . .
Peso attuale . . . . . .

49-50. *In quanto tempo è diminuito il peso (indicare i mesi)*. . . . . .

51. *Altezza* (indicare i cm. oltre il metro).
51.0 – al disotto di un metro . . . .
51.1 – 10 cm. sopra il m., ecc. . . . .

52. *Tipo di alimentazione*
52.1 – Prevalentemente carnea . . . .
52.2 – Prevalentemente vegetariana . .
52.3 – Ricorre frequentemente all'uso dei grassi animali . . . . . .
52.4 – Ricorre frequentemente all'uso delle fritture . . . . . .
52.5 – Ricorre frequentemente all'uso di carni e pesci conservati . . .
52.6 – Ricorre frequentemente all'uso di margarina . . . . . .

La sezione quinta è particolarmente importante per lo studio dei tumori dell'utero e della mammella. Essa riguarda l'anamnesi fisiologica della donna.

V - ANAMNESI FISIOLOGICA DELLA DONNA

53. *Età della prima mestruazione*
53.0 – 10 anni o meno di età . . . .
53.1 – 11 anni . . . . . .
53.2 – 12 anni ecc. . . . . .

54-55. *Età della menopausa* . . . . . .

56. *Regolarità della mestruazione*
56.1 – Non mestruata . . . . . .
56.2 – Mestruazioni regolari . . . . .
56.3 – Mestruazioni irregolari per ritmo
56.4 – Mestruazioni irregolari per quantità . . . . . .
56.5 – Mestruazioni irregolari per durata
56.6 – Irregolari per ritmo e quantità .
56.7 – Irregolari per ritmo e durata .
56.8 – Irregolari per ritmo quantità e durata . . . . . .

57. *Igiene intima della donna*
57.0 – La donna si lava meno di 1 volta la settimana . . . . . .

Segue V – ANAMNESI FISIOLOGICA DELLA DONNA

57.1 – Si lava una volta la settimana . .
57.2 – Si lava due volte, ecc. . . . .

58. *Igiene intima del marito*
58.0 – Il marito si lava meno di 1 volta la settimana . . . . . .
58.1 – Si lava 1 volta la settimana . .
58.2 – Si lava 2 volte la settimana, ecc.

59. *Numero degli aborti*
59.0 – Nessun aborto . . . . . .
59.1 – Un aborto . . . . . .
59.2 – Due aborti, ecc. . . . . .

60. *Numero dei parti eutocici*
60.0 – Nessun parto eutocico . . . .
60.1 – Un parto eutocico . . . . . .
60.2 – Due parti eutocici, ecc. . . . .

61. *Numero dei parti distocici.*

62. *Allattamento*
62.0. – La donna non ha allattato nessun figlio . . . . . .
62.1 – Ha allattato un figlio . . . . .
62.2 – Ha allattato due figli . . . . .

63-64. Durata totale degli allattamenti (numero totale dei mesi) . . . . . .

La sezione sesta riguarda l'anamnesi patologica del paziente. Essa è particolarmente importante in un'inchiesta epidemiologica sui tumori, in quanto è rivolta allo studio delle malattie pregresse, della sintomatologia iniziale e delle varie forme di intossicazione che tanta importanza hanno nella genesi dei tumori.

L'indagine comprende le seguenti notizie:

67-72. *Anamnesi patologica remota.* Per questa sezione sono state previste ben otto colonne ipotizzando come quattro il numero massimo delle malattie pregresse ed essendo il codice relativo di 99 voci.

73. *Precedenti trattamenti chirurgici e radioterapici*
73.1 – Chirurgici non collegati con malattie tumorali . . . . . .
73.2 – Chirurgici collegati con precedente mal. tumorale . . . . . .
73.3 – Chirurgici collegati con l'attuale mal. tumorale . . . . . .
73.4 – Radioterapici non collegati con mal. tumorali . . . . . .
73.5 – Radioterapici collegati con l'attuale mal. tumorale . . . . . .
73.6 – Radioterapici coll. con precedente mal. tumorale . . . . . .
73.7 – (73.1. e 73.4) . . . . . .
73.8 – (73.2. e 73.5) . . . . . .
73.9 – (73.3. e 73.6) . . . . . .

74-75. *Sintomatologia iniziale* (specificare). Anche per questa sezione è previsto un codice di due colonne.

76. *Intossicazioni voluttuarie*
76.1 – Alcoolismo . . . . . .
76.2 – Caffè . . . . . .
76.3 – Alcoolismo e caffè . . . . . .
76.4 – Abitudini cosmetiche (tinture capelli, abbronzature, uso di creme di bellezza contenenti estrogeni, etc.). . . . . .
76.5 – Abitudini cosmetiche e alcoolismo . . . . . .
76.6 – Abitudini cosmetiche e caffè . . . . . .
76.7 – Abitudini cosmetiche, alcoolismo e caffè . . . . . .
76.8 – Intossicazioni da stupefacenti . . . . . .

77. *Fumo sigarette*
- 77.0 - Non fumatore di sigarette . . . . . .
- 77.1 - 1-5 sigarette al giorno . . . . . .
- 77.2 - 5-10 sigarette al giorno, ecc. . . . . .

78. *Sigaro*
- 78.0 - Non fumatore di sigaro . . . . . .
- 78.1 - Un sigaro al giorno . . . . . .
- 78.2 - Due sigari al giorno, ecc. . . . . .

79. *Pipa*
- 79.0 - Non fumatore di pipa . . . . . .
- 79.1 - Una pipa al giorno . . . . . .
- 79.2 - Due pipe al giorno, ecc. . . . . .

80. *Intossicazioni professionali*
- 80.0 - Catrame . . . . . .
- 80.1 - Arsenico . . . . . .
- 80.2 - Anilina . . . . . .
- 80.3 - Polveri varie . . . . . .
- 80.4 - Altre (specificare) . . . . . .

La seconda parte della scheda, anch'essa prevista di 80 colonne, è denominata « clinico-statistica » e riguarda gli studi sulla diagnosi, sul tipo istologico del tumore, sugli stadi e indici di diffusione della malattia, nonchè gli studi sulla sopravvivenza dei malati trattati.

Trattandosi di una seconda scheda perforata, i primi cinque numeri saranno riservati al numero della cartella clinica e serviranno per identificare il malato cui la scheda si riferisce.

Seguono i seguenti elementi che definiscono la sezione « Quadro clinico »:

6. Notizie sull'invio del malato

7. Inizio della sintomatologia

8.11. Diagnosi secondo la sede anatomica. Il codice annesso, che è quello internazionale, prevede infatti quattro colonne della scheda meccanografica.

12-13. Diagnosi istologica. Il codice annesso prevede due colonne.

Seguono lo stadio, l'indice linfonodale e l'indice metastatico che servono a meglio definire la diagnosi.

14. *Stadio*
- 14.1 - T1 . . . . . .
- 14.2 - T2 . . . . . .
- 14.3 - T3 . . . . . .
- 14.4 - T4 . . . . . .

15. *Indice linfonodale*
- 15.1 - N0 . . . . . .
- 15.2 - N1 . . . . . .
- 15.3 - N2 . . . . . .
- 15.4 - N3 . . . . . .
- 15.5 - N4 . . . . . .

16. *Indice metastatico*
- 16.1 - M0 . . . . . .
- 16.2 - M1 . . . . . .
- 16.3 - M2 . . . . . .
- 16.4 - M3 . . . . . .
- 16.5 - M4 . . . . . .

17. *Gruppo sanguigno*
- 17.1 – Gruppo O Rh + ...
- 17.2 – Gruppo O Rh — . . . . . .
- 17.3 – Gruppo A Rh + ...
- 17.4 – Gruppo A Rh — . . . . . .
- 17.5 – Gruppo B Rh + ...
- 17.6 – Gruppo B Rh — . . . . . .
- 17.7 – Gruppo AB Rh + ...
- 17.8 – Gruppo AB Rh — . . . . . .
- 17.9 – Gruppo non determinati . . .

18. *Condizioni generali del paziente*
- 18.1 – Buone . . . . . .
- 18.2 – Discrete . . . . . .
- 18.3 – Cattive . . . . . .
- 18.4 – Pessime . . . . . .

19.22. *Malattie associate.*

Sono previste quattro colonne ipotizzando due malattie associate ed essendo stato preordinato per ognuna un codice di 99 voci.

Seguono 6 sezioni uguali fra di loro, che riguardano i singoli ricoveri.

La malattia neoplastica per il suo decorso eminentemente cronico e per la necessità di terapie complementari e associate rende, nella maggior parte dei casi, indispensabile il ricovero ripetuto dei pazienti. È stato previsto un numero di sei ricoveri, calcolandolo dalla media dei ricoveri per ogni singolo paziente che si verifica nell'Istituto « Regina Elena ». Nei casi in cui il numero dei ricoveri è superiore a sei, non si riportano più i dati sulla scheda perforata, ritenendosi ormai definitivamente acquisiti gli elementi fondamentali degli interventi terapeutici e dei risultati conseguiti

Ogni ricovero comprende dieci colonne. Ci limitiamo a elencare le voci relative al primo ricovero per non ripeterci.

1° RICOVERO

23-25. *Data d'ingresso* (mese e anno).

26. *Settimane di degenza* (ipotizzando un numero massimo di 9 settimane)

27. *Trattamento terapeutico medico*
- 27.1 – Chemioterapico . . . . . .
- 27.2 – Ormonico . . . . . .
- 27.3 – Sintomatico . . . . . .
- 27.4 – Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni) . . . . . .
- 27.5 – Misto . . . . . .

28. *Trattamento radiologico*

29-30. *Trattamento chirurgico*

31. *Esito della cura*
- 31.1 – Guarigione . . . . . .
- 31.2 – Miglioramento . . . . . .
- 31.3 – Condizioni stazionarie . . . . . .
- 31.4 – Peggioramento . . . . . .
- 31.5 – Decesso . . . . . .

2° RICOVERO = 32-40
3° RICOVERO = 41-49
4° RICOVERO = 50-58
5° RICOVERO = 59-67
6° RICOVERO = 68-76.

L'ultima sezione riguarda le notizie sulla sopravvivenza ed è composta delle voci seguenti:

VIII - SOPRAVVIVENZA

SITUAZIONE DELLE CONDIZIONI DEL PAZIENTE A PIÙ ANNI DI DISTANZA DALL'ULTIMO TRATTAMENTO	77	78	79	80
	— 5 anni	5-10 anni	10-15 anni	oltre 15 anni
0. – Non reperibile				
1. – Vivente senza recidiva.				
2. – Vivente con metastasi				
3. – Deceduto (in data.....)				
4. – Causa di morte tumorale				
5. – Causa di morte non tumorale				
6. – Altra causa di morte (specificare).				

Sarebbe troppo lungo ora far seguire dettagliatamente tutti i numerosi codici cui si fa riferimento nella scheda. Basti dire semplicemente che alcuni di essi seguono le codificazioni internazionali e altri sono originali e preparati in modo estremamente dettagliato, allo scopo di rendere quanto più possibile comparabili i singoli dati fra i vari ricercatori.

7. Conclusioni

Studiando con l'ausilio del metodo statistico un problema di tale importanza sociale quale è quello dei tumori, noi pensiamo di avere la possibilità di accrescere le nostre cognizioni, di modificare le nostre idee, di definire meglio le nostre cure.

Attraverso una accurata ricerca epidemiologica noi pensiamo di poter conoscere di più sulla natura del cancro e sui fattori che lo determinano, in modo da poter veramente sperare di poter impostare le basi per la sua prevenzione.

Infine noi avremo la possibilità di fondare i nostri trattamenti sugli insegnamenti derivati dalle statistiche di sopravvivenza rigorosamente condotte e di migliorare le nostre conoscenze sulle correlazioni esistenti tra quadro istologico e potenziale biologico del tumore, tra ambiente e tumore, tra organismo ospite e tumore.

RIASSUNTO

Gli AA., dopo avere ricordato le lacune e le limitazioni degli studi statistici sui tumori basati sulla mortalità, ritengono che sia ormai una necessità indilazionabile rivolgere lo studio statistico sui dati della morbosità. Tale studio può farsi attraverso speciali indagini di massa o attraverso l'istituzione di un registro oncologico nazionale o attraverso ricerche condotte presso gli

Istituti specializzati. Gli scopi di tali ricerche sono essenzialmente di ordine epidemiologico per lo studio delle cause dei tumori e di ordine clinico per lo studio delle statistiche di sopravvivenza e dei fattori che influenzano il decorso clinico e la prognosi della malattia. Dopo avere illustrato i motivi che rendono conveniente effettuare tali indagini presso gli Istituti specializzati, gli AA. presentano una scheda statistica tipo che da qualche mese è in uso presso l'Istituto « Regina Elena » di Roma, commentandone il funzionamento e le finalità.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, ayant d'abord mentionné les lacunes et les limites des études statistiques sur les tumeurs fondées sur la mortalité, estiment qu'il est désormais absolument nécessaire de se baser sur les données de la morbidité. On peut réaliser ces études par moyen d'enquêtes complètes spéciales, ou en établissant un registre oncologique national, encore par moyen d'enquêtes conduites par des Instituts spécialisés.

Les buts de ces recherches ont un caractère surtout épidémiologique pour ce qui concerne l'étude des causes des tumeurs, et un caractère clinique pour ce qui concerne les statistiques de survie et des facteurs influençant le cours clinique et la prognose de la maladie.

Les Auteurs après avoir illustré les raisons qui font préférer les enquêtes auprès des Instituts spécialisés, présentent un bulletin statistique utilisé depuis quelques mois dans l'Institut « Regina Elena » à Rome.

SUMMARY

The Authors, after pointing out the incompleteness and the limitations of statistical studies on neoplasms based on the mortality, are of the opinion that the statistical study of morbidity data is now an urgent necessity. Such studies could be carried out by special mass surveys, by establishing a national oncology register or through the special hospitals.

The aims of such research are essentially of an epidemiological nature, for studying the causes of neoplasms and of a clinical nature for the study of survival statistics and the factors that influence the clinical course and the prognosis of the disease. After giving reasons supporting that such surveys be carried out at the special hospitals, the Authors present a statistical record, of the type that has been in use for some months at the « Istituto Regina Elena » of Rome, commenting on the aims and purposes of such.

BIBLIOGRAFIA

1. SUTHERLAND R.: *Cancer - The significance of delay*. Butterworths, London, 1960.
2. O. M. S. *Série de Rapports techniques n.* 25. Comité d'experts des statistiques sanitaires. Rapport sur la deuxième session, Genève, Octobre, 1950.
3. POLIZZI F.: *Epidemiologia dei tumori dell'utero*. Notiziario dell'Amministrazione Sanitaria. Luglio-agosto 1963.
4. BRESLOW L.: *Epidemiology as a tool in cancer research*. Third Nat. Cancer Conf. Proc. Lippincott Co., Philadelphia, 1956, 15.
5. O. M. S.: *Série de Rapports techniques n.* 192. *Epidémiologie du cancer du poumon*. Rapport d'un groupe d'étude, Genève, 1960.
6. QUINSENBERRY W. B.: *Epidemiologic approach to the problem of gastric cancer*. Third Nat. Cancer Conf. Proc. Lippincott Co. Philadelphia, 1956, 721.
7. WYNDER e COLL.: Am. J. of Obst. and Gyn. 68, 1016, 1954; e Brit. Med. J. 1, 743, 1955.
8. PRATT-THOMAS: *Proceeding of the Third Nat. Cancer Conf.* Detroit, 4-6 giugno 1956.
9. RIGONI-STERN D.: *Giornali per servire al progresso della Patologia e della Terapia*. Serie 2, 2, 507, 1842.
10. MARGOTTINI M.: *L'organizzazione dei centri anticancerosi in Italia*. V Congresso Naz. Lega It. contro i Tumori, 1947.
11. KAAL S.: *Prognostic significance of early diagnosis in breast cancer*. Study of early symptoms and their duration before patients come under treatment. Acta Rad. (Stockol.), 29, 475, 1948.

ALLEGATO

ISTITUTO «REGINA ELENA» - ROMA

SCHEDA STATISTICA NP

1-5 N. cartella clinica .....

N. d'ordine della scheda .....

Cognome e nome .....

Indirizzo .....

SEZIONE Ia EPIDEMIOLOGIA

I - NOTIZIE DEMOGRAFICO-SOCIALI

6 - Sesso

Maschio . . . . . 1 ☐
Femmina . . . . . 2 ☐

7-8 - Età ..... ☐☐

Data di nascita .....

9 - Stato civile

Celibe o nubile . . . . . 1 ☐
Coniugato . . . . . 2 ☐
Vedovo . . . . . 3 ☐
Separato o divorziato . . . . . 4 ☐

10-11 - Professione, occupazione, arte, mestiere, condizione non professionale

..... ☐☐

12 - Posizione nella professione

..... ☐

13-14 - Ramo di attività economica

..... ☐☐

15 - Durata dell'esercizio professionale in anni

5 anni . . . . . 1 ☐
5-10 anni . . . . . 2 ☐
10-15 anni . . . . . 3 ☐
15 e + anni . . . . . 4 ☐

16-17 - Eventuale precedente occupazione, arte, mestiere con durata superiore a 5 anni

..... ☐☐

18 - Posizione nella professione

..... ☐

19-20 - Ramo di attività economica

..... ☐☐

II - NOTIZIE ECOLOGICHE

21-25 - Provincia e Comune di nascita

..... ☐☐☐☐☐

26-30 - Provincia e Comune dell'effettivo domicilio

..... ☐☐☐☐☐

31 - Durata della residenza in anni

5 anni . . . . . 1 ☐
5-10 anni . . . . . 2 ☐
10-15 anni . . . . . 3 ☐
15-20 anni . . . . . 4 ☐

32 Eventuale altro comune e provincia di precedente residenza di durata superiore a 5 anni

Comune della stessa provincia . . 1 ☐
Comune della stessa regione. . . . 2 ☐
Comune di regioni limitrofe. . . . 3 ☐
Comune di altre regioni . . . . . 4 ☐

33 - Carattere del Comune di domicilio effettivo

Capoluogo di provincia . . . . . 1 ☐
Urbano . . . . . 2 ☐
Tipo urbano. . . . . 3 ☐
Semiurbano . . . . . 4 ☐
Semirurale. . . . . 5 ☐
Tipo rurale . . . . . 6 ☐
Rurale . . . . . 7 ☐

34 - Caratteristiche edilizie della abitazione

In muratura:
- seminterrato . . . 1 ☐
- piano stradale. . . 2 ☐
- piani superiori . . 3 ☐
- piano attico. . . . 4 ☐

Baracche e simili con pavimenti di terra battuta o legno . . . . . 5 ☐
Idem con pavimenti in pietra . . . 6 ☐
Grotte . . . . . 7 ☐
Altri tipi (specificare: ad es. muratura e legno) . . . . . 8 ☐

.....

35 - Tipo della strada di abitazione

Asfaltata . . . . . 1 ☐
Selciata . . . . . 2 ☐
Bianca . . . . . 3 ☐

III - ANAMNESI FAMILIARE

36-41 - Vivente o per il deceduto la causa di morte		36 Madre	37 Padre	38 Nonno materno	39 Nonna materna	40 Nonno paterno	41 Nonna paterna
Vivente							
Sano	1	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐
Affetto da tumore maligno stessa sede del ricoverato	2	☐ 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2
Affetto da tumore maligno altra sede	3	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐
Affetto da altre malattie	4	☐ 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4
Deceduto							
Per tumore maligno stessa sede del ricoverato	5	5 ☐	5 ☐	5 ☐	5 ☐	5 ☐	5 ☐
Per tumore maligno altra sede	6	☐ 6	☐ 6	☐ 6	☐ 6	☐ 6	☐ 6
Per altre cause	7	7 ☐	7 ☐	7 ☐	7 ☐	7 ☐	7 ☐
Per cause imprecisate	8	☐ 8	☐ 8	☐ 8	☐ 8	☐ 8	☐ 8

42 - Esistenza di neoplasie nei collaterali e discendenti

Fratelli . . . . . 1 ☐
Sorelle . . . . . 2 ☐
Fratelli e sorelle . . . . . 3 ☐
Zii . . . . . 4 ☐
Zie . . . . . 5 ☐
Zii e zie . . . . . 6 ☐
Fratelli e zii . . . . . 7 ☐
Figli . . . . . 8 ☐
Altri collaterali e discendenti . . . 9 ☐

IV - ANAMNESI FISIOLOGICA

43 - Modalità di nascita del ricoverato

Parto eutocico settimino . . . . . 1 ☐
Parto distocico settimino . . . . . 2 ☐
Parto eutocico a termine . . . . . 3 ☐
Parto distocico a termine . . . . . 4 ☐

44 - Ordine di nascita

Figlio unico . . . . . 0 ☐
Primogenito . . . . . 1 ☐
Secondogenito . . . . . 2 ☐
Terzogenito . . . . . 3 ☐
Quartogenito . . . . . 4 ☐
Quintogenito . . . . . 5 ☐
Sestogenito . . . . . 6 ☐
Settimogenito . . . . . 7 ☐
Ottavogenito . . . . . 8 ☐
Nonogenito ed oltre . . . . . 9 ☐

45 - Numero dei fratelli e sorelle

..... ☐

46 - Genere di nascita

Nato singolo . . . . . 1 ☐
Nato gemellare . . . . . 2 ☐

47-48 - Calo % ..... ☐☐

Peso abituale .....
Peso attuale .....

49-50 - In quanto tempo è diminuito il peso (indicare i mesi)

..... ☐☐

51 - Altezza

Al disotto di un metro . . . . . 0 ☐
10 cm. sopra il metro . . . . . 1 ☐
20 cm. sopra il metro . . . . . 2 ☐
30 cm. sopra il metro . . . . . 3 ☐
40 cm. sopra il metro . . . . . 4 ☐
50 cm. sopra il metro . . . . . 5 ☐
60 cm. sopra il metro . . . . . 6 ☐
70 cm. sopra il metro . . . . . 7 ☐
80 cm. sopra il metro . . . . . 8 ☐
90 cm. sopra il metro . . . . . 9 ☐
100 cm. sopra il metro ed oltre . . 10 ☐

52 - Tipo di alimentazione

Prevalentemente carnea . . . . . 1 ☐
Prevalentemente vegetariana . . . . 2 ☐
Ricorre frequentemente all'uso dei grassi animali . . . . . 3 ☐
Ricorre frequentemente all'uso delle fritture . . . . . 4 ☐
Ricorre frequentemente all'uso di carne e pesci conservati . . . . . 5 ☐
Ricorre frequentemente all'uso di margarina . . . . . 6 ☐

V - ANAMNESI FISIOLOGICA DELLA DONNA

53 - Età della prima mestruazione

10 anni o meno di età . . . . . 0 ☐
11 anni . . . . . 1 ☐
12 anni . . . . . 2 ☐
13 anni . . . . . 3 ☐
14 anni . . . . . 4 ☐
15 anni . . . . . 5 ☐
16 anni . . . . . 6 ☐
17 anni . . . . . 7 ☐
18 anni . . . . . 8 ☐
19 anni ed oltre . . . . . 9 ☐

54-55 - Età della menopausa

..... ☐☐

56 - Regolarità della mestruazione

Non mestruata. . . . . 1 ☐
Mestruzioni regolari . . . . . 2 ☐
Mestruazioni irregolari per ritmo . 3 ☐
Mestruazioni irregolari per quantità 4 ☐
Mestruazioni irregolari per durata . 5 ☐
Irregolari per ritmo e quantità. . . 6 ☐
Irregolari per ritmo e durata . . . 7 ☐
Irregolari per ritmo, quantità e durata 8 ☐

57 - Igiene intima della donna

La donna si lava meno di una volta alla settimana . . . . . 0 ☐
Si lava una volta alla settimana . . 1 ☐
Si lava due volte alla settimana . . 2 ☐
Si lava tre volte alla settimana . . 3 ☐
Si lava quattro volte alla settimana 4 ☐
Si lava cinque volte alla settimana 5 ☐
Si lava sei volte alla settimana . . 6 ☐
Si lava sette volte alla settimana. . 7 ☐
Si lava otto volte alla settimana . . 8 ☐
Si lava nove volte ed oltre alla settimana . . . . . 9 ☐

58 - Igiene intima del marito

Il marito si lava meno di una volta alla settimana . . . . . 0 ☐
Si lava una volta alla settimana . . 1 ☐
Si lava due volte alla settimana . . 2 ☐
Si lava tre volte alla settimana . . 3 ☐
Si lava quattro volte alla settimana 4 ☐
Si lava cinque volte alla settimana 5 ☐
Si lava sei volte alla settimana . . 6 ☐
Si lava sette volte alla settimana. . 7 ☐
Si lava otto volte alla settimana . . 8 ☐
Si lava nove volte ed oltre alla settimana . . . . . 9 ☐

59 - Numero degli aborti

Nessun aborto . . . . . 0 ☐
Un aborto. . . . . 1 ☐
Due aborti . . . . . 2 ☐
Tre aborti. . . . . 3 ☐
Quattro aborti . . . . . 4 ☐
Cinque aborti . . . . . 5 ☐
Sei aborti . . . . . 6 ☐
Sette aborti . . . . . 7 ☐
Otto aborti . . . . . 8 ☐
Nove aborti ed oltre . . . . . 9 ☐

60 - Numero dei parti eutocici

Nessun parto eutocico . . . . . 0 ☐
Un parto eutocico . . . . . 1 ☐
Due parti eutocici . . . . . 2 ☐
Tre parti eutocici . . . . . 3 ☐
Quattro parti eutocici. . . . . 4 ☐
Cinque parti eutocici . . . . . 5 ☐
Sei parti eutocici . . . . . 6 ☐
Sette parti eutocici . . . . . 7 ☐
Otto parti eutocici . . . . . 8 ☐
Nove parti eutocici ed oltre . . . 9 ☐

61 - Numero dei parti distocici

Nessun parto distocico . . . . . 0 ☐
Un parto distocico . . . . . 1 ☐
Due parti distocici . . . . . 2 ☐
Tre parti distocici . . . . . 3 ☐
Quattro parti distocici . . . . . 4 ☐
Cinque parti distocici. . . . . 5 ☐
Sei parti distocici . . . . . 6 ☐
Sette parti distocici. . . . . 7 ☐
Otto parti distocici . . . . . 8 ☐
Nove parti distocici ed oltre . . . 9 ☐

62 - Allattamento

La donna non ha allattato nessun figlio 0 ☐
Ha allattato un figlio . . . . . 1 ☐
Ha allattato due figli . . . . . 2 ☐
Ha allattato tre figli . . . . . 3 ☐
Ha allattato quattro figli . . . . . 4 ☐
Ha allattato cinque figli. . . . . 5 ☐
Ha allattato sei figli . . . . . 6 ☐
Ha allattato sette figli . . . . . 7 ☐
Ha allattato otto figli . . . . . 8 ☐
Ha allattato nove figli ed oltre . . 9 ☐

63-64 - Durata totale degli allattamenti (numero totale dei mesi)

..... ☐☐

VI - ANAMNESI PATOLOGICA

65-72 - Anamnesi patologica remota

1 .....

2 .....

3 .....

4 .....

..... [| | | | | | |]

73 - Precedenti trattamenti chirurgici e radioterapici

Chirurgici non collegati con malattie tumorali . . . . . 1 ☐

Chirurgici collegati con precedente malattia tumorale . . . . . 2 ☐

Chirurgici collegati con l'attuale malattia tumorale . . . . . 3 ☐

Radioterapici non collegati con malattie tumorali . . . . . 4 ☐

Radioterapici collegati con l'attuale malattia tumorale . . . . . 5 ☐

Radioterapici collegati con precedente malattia tumorale . . . . . 6 ☐

(73-1 e 73-4) . . . . . 7 ☐

(73-2 e 73-5) . . . . . 8 ☐

(73-3 e 73-6) . . . . . 9 ☐

74-75 - Sintomatologia iniziale

..... [| |]

76 - Intossicazioni voluttuarie

Alcoolismo . . . . . 1 ☐

Caffè . . . . . 2 ☐

Alcoolismo e caffè . . . . . 3 ☐

Abitudini cosmetiche (tinture capelli, abbronzatura artificiale, uso di creme di bellezza contenenti estrogeni, etc.) 4 ☐

Abitudini cosmetiche e alcoolismo . 5 ☐

Abitudini cosmetiche e caffè . . . . 6 ☐

Abitudini cosmetiche, alcoolismo e caffè . . . . . 7 ☐

Intossicazioni da stupefacenti . . . 8 ☐

77 - Fumo sigarette

Non fumatore di sigarette . . . . . 0 ☐

1-5 sigarette al giorno . . . . . 1 ☐

5-10 sigarette al giorno . . . . . 2 ☐

10-15 sigarette al giorno . . . . . 3 ☐

15-20 sigarette al giorno . . . . . 4 ☐

20-25 sigarette al giorno . . . . . 5 ☐

25-30 sigarette al giorno . . . . . 6 ☐

30-35 sigarette al giorno . . . . . 7 ☐

35-40 sigarette al giorno . . . . . 8 ☐

40 e più sigarette al giorno . . . . 9 ☐

78 - Sigaro

Non fumatore di sigaro . . . . . 0 ☐

Un sigaro al giorno . . . . . 1 ☐

Due sigari al giorno . . . . . 2 ☐

Tre sigari al giorno . . . . . 3 ☐

Quattro sigari al giorno . . . . . 4 ☐

Cinque sigari al giorno . . . . . 5 ☐

Sei sigari al giorno . . . . . 6 ☐

Sette sigari al giorno . . . . . 7 ☐

Otto sigari al giorno . . . . . 8 ☐

Nove e più sigari al giorno . . . . 9 ☐

79 - Pipa

Non fumatore di pipa . . . . . 0 ☐

Una pipa al giorno . . . . . 1 ☐

Due pipe al giorno . . . . . 2 ☐

Tre pipe al giorno . . . . . 3 ☐

Quattro pipe al giorno . . . . . 4 ☐

Cinque pipe al giorno . . . . . 5 ☐

Sei pipe al giorno . . . . . 6 ☐

Sette pipe al giorno . . . . . 7 ☐

Otto pipe al giorno . . . . . 8 ☐

Nove e più pipe al giorno . . . . 9 ☐

80 - Intossicazioni professionali

Catrame . . . . . 0 ☐

Arsenico . . . . . 1 ☐

Anilina . . . . . 2 ☐

Polveri varie . . . . . 3 ☐

Altre (specificare) . . . . . 4 ☐

SEZIONE IIa CLINICO - STATISTICA

I - QUADRO CLINICO

6 - Notizie sull'invio del malato

Volontario . . . . . 1 ☐
Inviato dal medico . . . . . 2 ☐
Inviato dalla schermografia . . . . 3 ☐

7 - Inizio della sintomatologia

Data d'inizio non indicata. . . . . 0 ☐
Iniziata un mese prima del ricovero 1 ☐
Iniziata due mesi prima del ricovero 2 ☐
Iniziata tre mesi prima del ricovero 3 ☐
Iniziata quattro mesi prima del ricovero . . . . . 4 ☐
Iniziata cinque mesi prima del ricovero . . . . . 5 ☐
Iniziata sei mesi prima del ricovero 6 ☐
Iniziata sette mesi prima del ricovero 7 ☐
Iniziata otto mesi prima del ricovero 8 ☐
Iniziata nove mesi prima del ricovero ed oltre . . . . . 9 ☐

8-11 - Diagnosi secondo la sede anatomica

..... ☐☐☐☐

12-13 - Diagnosi istologica

..... ☐☐

14 - Stadio

T 1 . . . . . 1 ☐
T 2 . . . . . 2 ☐
T 3 . . . . . 3 ☐
T 4 . . . . . 4 ☐

15 - Indice linfonodale

N 0 . . . . . 0 ☐
N 1 . . . . . 1 ☐
N 2 . . . . . 2 ☐
N 3 . . . . . 3 ☐
N 4 . . . . . 4 ☐

16 - Indice metastatico

M 0 . . . . . 0 ☐
M 1 . . . . . 1 ☐
M 2 . . . . . 2 ☐
M 3 . . . . . 3 ☐
M 4 . . . . . 4 ☐

17 - Gruppo sanguigno

Gruppo O Rh+ . . . . . 1 ☐
Gruppo O Rh— . . . . . 2 ☐
Gruppo A Rh+ . . . . . 3 ☐
Gruppo A Rh— . . . . . 4 ☐
Gruppo B Rh+ . . . . . 5 ☐
Gruppo B Rh— . . . . . 6 ☐
Gruppo AB Rh+ . . . . . 7 ☐
Gruppo AB Rh— . . . . . 8 ☐
Gruppo non determinato . . . . . 9 ☐

18 - Condizioni generali del paziente

Buone . . . . . 1 ☐
Discrete. . . . . 2 ☐
Cattive . . . . . 3 ☐
Pessime . . . . . 4 ☐

19-22 - Malattie associate

1 .....

2 .....

..... ☐☐☐☐

II - 1° RICOVERO

23-25 - Data d'ingresso (mese ed anno)

..... ☐☐☐

26 - Settimane di degenza

..... ☐

27 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico . . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni, etc) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

28 - Trattamento radiologico

..... ☐

29-30 - Trattamento chirurgico

..... ☐☐

31 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

III - 2° RICOVERO

32-34 - Data d'ingresso (mese ed anno)

.....

35 - Settimane di degenza

.....

36 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico . . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni ecc.) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

37 - Trattamento radiologico

.....

38-39 - Trattamento chirurgico

.....

40 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

IV - 3° RICOVERO

41-43 - Data d'ingresso (mese ed anno)

.....

44 - Settimane di degenza

.....

45 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico . . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni, ecc.) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

46 - Trattamento radiologico

.....

47-48 - Trattamento chirurgico

.....

49 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

V - 4° RICOVERO

50-52 - Data d'ingresso (mese ed anno)

.....

53 - Settimane di degenza

.....

54 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico . . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni, ecc.) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

55 - Trattamento radiologico

.....

56-57 - Trattamento chirurgico

.....

58 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

VI - 5° RICOVERO

59-61 - Data d'ingresso (mese ed anno)

.....

62 - Settimane di degenza

.....

63 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico . . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni, ecc.) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

64 - Trattamento radiologico

.....

65-66 - Trattamento chirurgico

.....

67 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

VII - 6° RICOVERO

68-70 - Data d'ingresso (mese ed anno)

.....

71 - Settimane di degenza

.....

72 - Trattamento terapeutico medico

Chemioterapico. . . . . 1 ☐
Ormonico . . . . . 2 ☐
Sintomatico . . . . . 3 ☐
Terapia del dolore (blocchi nervosi, infiltrazioni, ecc.) . . . . . 4 ☐
Misto . . . . . 5 ☐

73 - Trattamento radiologico

.....

74-75 - Trattamento chirurgico

.....

76 - Esito della cura

Guarigione . . . . . 1 ☐
Miglioramento . . . . . 2 ☐
Condizioni stazionarie. . . . . 3 ☐
Peggioramento . . . . . 4 ☐
Decesso . . . . . 5 ☐

VIII - SOPRAVVIVENZA

Situazione delle condizioni del paziente a più anni di distanza dall'ultimo trattamento	**77** — 5 anni	**78** 5-10 anni	**79** 10-15 anni	**80** oltre 15 anni
Non reperibile 0	☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ 0
Vivente senza recidiva 1	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐
Vivente con metastasi 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2
Deceduto (in data .....) 3	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐
Causa di morte tumorale 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4
Causa di morte non tumorale . . . 5	5 ☐	5 ☐	5 ☐	5 ☐
Se possibile specificare la causa di morte				

IX - EVENTUALI ALTRE NOTIZIE (*)

(*) Trascrivere tutte quelle notizie che il compilatore ritiene di dover segnalare per il loro particolare interesse scientifico.

INTERVENTI

(*In ordine cronologico*)

Prof. Giuseppe Pompilj

Ho osservato nella relazione del prof. Caccuri che sono riportati dei dati dell'Inam dell'Inadel, dell'Enpdedp che sono molto interessanti, ma piuttosto grezzi. Penso sarebbe opportuno chiedere a tali Enti di fornire maggiori informazioni, maggiori elaborazioni, che tengano anche conto del sesso, dell'età e di altri elementi, perchè questi dati che non tengono conto della diversa composizione per età, per sesso, lasciano molti dubbi. Così è molto dubbio che si possa dire che è vero che tra i salariati fissi dell'agricoltura la frequenza del tumore maligno è maggiore, molto maggiore, che tra quelli che lavorano nelle materie plastiche. Questa diversità potrebbe essere legata non al fatto che sono salariati fissi o che lavorano nelle materie plastiche, ma a fattori diversi. Queste potrebbero essere solo le cause apparenti, mentre le cause reali rimangono nascoste.

Trattandosi di Enti che sono in grado di organizzare tali studi, volevo invitarli a presentare i dati con un maggior numero di informazioni, considerando anche altri elementi di cui verosimilmente sono in possesso.

Prof. Scipione Caccuri

Rispondo subito all'osservazione del prof. Pompilj. Le statistiche che ho riportato sono state fatte dal prof. Di Donna e dai suoi collaboratori in occasione dell'inchiesta parlamentare sulle condizioni di vita dei lavoratori dipendenti.

Altra statistica successivamente è stata fatta dal prof. Ferraro, che contempla la distinzione del sesso, ma non l'appartenenza alle singole lavorazioni, poichè sulla scheda dell'operaio, che è visitato o ricoverato, è indicato il sesso e il ramo di attività economica (industria, commercio o agricoltura), mentre nulla risulta in merito alla specifica professione. Così da una grossa pubblicazione dell'Inail, che riporta dettagliatamente le giornate di lavoro perdute e le indennità, cioè tutto quello che riguarda l'aspetto finanziario, non è possibile conoscere l'industria di appartenenza dell'operaio, probabilmente perchè questi dati non sono per tale Ente ritenuti interessanti.

Inoltre, per esempio, l'Enpas fornisce un'assistenza sanitaria diretta ed indiretta. Coloro che usufruiscono di questa ultima forma assistenziale sfuggono alle statistiche. In Italia esistono molte Casse Malattia che differiscono per assistenza l'una dall'altra, senza che si sia mai riuscito ad unificarle. E ciò naturalmente impedisce la raccolta di dati statistici.

Dr. Angelo Serio

Ritengo opportuno intervenire nella discussione in quanto il prof. Pompilj ha chiesto — riferendosi ai dati citati dal prof. Caccuri — perchè l'Inam non pubblica notizie più ampie in merito ai casi di tumore riscontrati tra i propri assistiti.

Poichè mi occupo nell'ambito dell'Inam di questo particolare settore (cioè della statistica sanitaria), desidero precisare che le ricerche statistiche effettuate dall'Istituto sono di due tipi: statistiche di carattere generale, che hanno finalità prevalentemente assistenziali, ma che possono fornire indirettamente determinate informazioni, utili a scopo orientativo, e indagini speciali a carattere specificatamente sanitario.

Nell'ambito di queste ultime è stata da tempo avviata un'indagine statistica sui tumori, sulla base di una scheda molto dettagliata predisposta con la collaborazione di una Commissione di consulenza della quale facevano parte esperti dei diversi settori. Utilizzando questi moduli, sono stati fino ad ora schedati oltre 10.000 casi di tumore maligno tra gli assistiti INAM.

Quando sarà completata l'elaborazione dei dati ottenuti — che è attualmente in corso e di cui nella mia comunicazione di domani saranno riferiti i primi, parziali risultati — si potranno pubblicare informazioni molto più ampie e complete in ordine a questi problemi.

Prof. Benedetto Barberi

Faccio notare che le statistiche degli Enti previdenziali riguardano i ricoverati negli istituti di cura. L'Istat da diversi anni cura la rilevazione di quanti vengono dimessi dagli ospedali pubblici e privati, compresi gli assistiti da Enti previdenziali, tanto è vero che i dimessi vengono classificati anche secondo l'Ente che ha curato il ricovero e pagato la retta.

I dimessi sono, inoltre, classificati secondo la professione, l'età ed il sesso e non solo secondo la causa di morte. Quindi, per tutti coloro che hanno interesse ad approfondire la loro conoscenza in materia l'Istituto effettua una rilevazione di gran lunga più completa e controllata che non quella degli Enti previdenziali singolarmente considerati. L'Istat non si è interessato di uniformare questo materiale, perchè gli Enti previdenziali adoperano i loro dati solo per esigenze contabili, mentre l'Istituto, del resto in collaborazione con gli Enti stessi, provvede alla elaborazione statistico-sanitaria.

Desidero aggiungere che qualche anno fa è stato eseguito un censimento di tutti i ricoverati in ospedale, cioè dei presenti a quella data, classificati secondo le varie cause di ricovero. Per quanto riguarda i tumori, l'Istituto pone, nelle schede individuali dei dimessi, quesiti particolari che potrebbero, grosso modo, figurare nella scheda per il registro sui tumori. Per esigenze varie tale scheda è anonima ma, contenendo un numero di codificazione, si può sempre rintracciare l'individuo al quale corrisponde.

Prof. Giulio A. Maccacaro

Mi riferisco alla relazione del Prof. Barberi e, in particolare, alla sua interessante proposta di costituzione di un Centro, per ricordare che qualcosa di non propriamente uguale, ma simile esiste già. Infatti esiste una Società Internazionale, la Biometric Society, che ha in Italia una sua regione ed i cui fini sono proprio quelli elencati dal Prof. Barberi, cioè: 1) stabilire i contatti con i Centri e gli Istituti di ricerca italiani e stranieri; 2) organizzare colloqui ed incontri di studio fra biologi, medici e statistici; 3) organizzare e promuovere corsi di aggiornamento; 4) fornire, agli Istituti e ai singoli ricercatori, assistenza tecnica. Comprende un servizio di programmazione ed analisi degli esperimenti, il quale assiste gli studiosi che vi si rivolgono, non solo dalla area lombarda e piemontese, ma anche da regioni più lontane. Tutto questo è fatto gratuitamente e con mezzi molto ridotti. Con questo non volevo porre una alternativa al progetto del Prof. Barberi, ma soltanto suggerire di vedere se esiste una possibilità di convergenza, oltre che di fini, anche di mezzi tra questa istituzione e quella da Lui così opportunamente progettata.

Prof. Luigi Ajello

Dobbiamo essere sentitamente grati al Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica, il Chiarissimo prof. de Meo, ed al Direttore Generale per avere indetto questo 2° Simposio di Statistica Medica con riguardo alla ricerche sui tumori. La ricerca statistica è una indagine scientifica di grande importanza: assieme a quella sperimentale, come ci ha detto anche il prof. Barberi, l'indagine statistica contribuisce molto alla conoscenza, non solo della diffusione delle malattie, ma anche della loro natura. E ciò vale soprattutto, ed a maggior ragione, per i tumori.

Ma per una ricerca di tale incidenza occorre, ed è ovvio, che questi dati siano correttamente raccolti, siano debitamente valutati e che soprattutto possano essere resi sufficientemente comparabili, non solo con i dati raccolti in uno stesso Paese, ma anche con quelli delle altre statistiche.

Non si può quindi non aderire alla proposta, in questa sede già formulata, di avere un modello di rilevazione della morbosità e mortalità per tumori che sia unico per tutto il Paese.

Ciò impone, però, un coordinamento nella lotta contro i tumori, per la quale oggi sono disponibili tante forze e tanti mezzi, ma più o meno dispersi. Come ebbi già occasione di rilevare nel discorso introduttivo all'VIII Congresso della Società Italiana di Patologia tenutosi a Perugia nell'aprile scorso, in Italia esistono (oltre agli Istituti clinici ed ospedalieri) Centri, Leghe, Istituti, Consorzi, che si occupano dei tumori, ma i cui compiti si sovrappongono, si interferiscono ed i cui risultati non sono sempre molto coordinati. Si imporrebbe quindi, a mio parere,

la necessità di una riorganizzazione di tutti questi Enti e che i loro scopi siano ben definiti ed indirizzati, anche ai fini dell'indagine statistica, a mezzo di quella « carta del cancro », di cui noi richiediamo la promulgazione.

Ed a questo proposito, avendo avuto il piacere di sentire tante interessanti relazioni, su un altro punto intendo richiamare l'attenzione ed è che si insiste ancora a parlare di tumori in senso lato e generico, senza pensare che al giorno d'oggi gli studi ci autorizzano ad ammettere l'esistenza di tumori di diverso tipo. Infatti possiamo ammettere l'esistenza, in linea di massima, di tumori disontogenetici, di tumori ormonali, dismetabolici, infiammatori-displastici e così via. Su questa diversa tipicità oncologica non cade alcun dubbio; al massimo, le divergenze sorgono nella relativa interpretazione patogenetica.

Ora questa diversità di tipi si impone in una ricerca attuale statistica sui tumori, la quale non può più limitarsi a dividere, come si continua ancora a fare, i tumori in benigni e maligni ed i tumori maligni in cancro e sarcoma, ma deve considerare anche tali suddetti diversi aspetti delle neoplasie, e ciò indipendentemente dalla loro vera e sconosciuta essenza etiologica.

Per dare un rapido esempio, i tumori dell'infanzia sono tumori prevalentemente disontogenetici e quindi essi non possono essere accomunati ai tumori degli adulti, non solo dal punto di vista patogenetico, ma anche da quello clinico, prognostico e terapeutico. Molti tumori dell'adulto poi sono a significato ormonale; basti pensare al cancro dell'utero e della mammella nella donna, al cancro della prostata nell'uomo, al corionepitelioma. Altri ancora sono tumori di natura infiammatorio-displastica, per esempio i lupus-carcinomi, molti carcinomi cutanei, i silico-asbesto-carcinomi; altri ancora sono di natura fisica come per esempio il radio-carcinoma; altri tumori potrebbero essere anche a significato virale e così via di seguito.

Quindi necessità di tenere, fra l'altro, presente questa distinzione particolare per una indagine statistica la più accurata possibile e la più confacente ai moderni studi. Elementi e dati che dovrebbero essere suggeriti a chi è o sarà chiamato a collaborare ad ogni indagine statistica; meglio ancora se essi potessero essere corroborati (e nel maggior numero possibile di casi) da quel controllo istopatologico, senza di che una diagnosi di precisazione neoplastica non può essere posta con assoluta sicurezza.

Da questo così interessante Simposio, che ha visto tanti interessanti interventi, siamo sicuri che, a questo proposito, verranno dati utili indicazioni e molti opportuni suggerimenti.

Prof. Cesare Chiarotti

Le osservazioni fatte fine ad ora ed i dati riportati dimostrano la necessità che le indagini epidemiologiche sui tumori siano effettuate con maggiore rigore scientifico. Se noi esaminiamo i dati disponibili notiamo che una gran parte di essi è inutilizzabile.

Nei riguardi della relazione del Prof. Caccuri osservo anch'io che i dati che rivelano differenze fra il gruppo di popolazione addetto all'industria e quello addetto al commercio o all'agricoltura non tengono conto dell'età dei componenti i singoli gruppi. È evidente che la differente composizione per età dei diversi gruppi fa sì che i dati non siano comparabili.

Le indagini vengono svolte da molti Enti con i metodi piú svariati, e portano in tal modo ad una dispersione di mezzi e di energia. Appunto per questo il Prof. Barberi ha pensato al Centro metodologico. Ho qualche perplessità sulla utilità di creare un nuovo organo, dal momento che esistendo già presso l'Istituto centrale di statistica la Commissione per le statistiche sanitarie, potrebbe questa stessa occuparsi dell'argomento integrando quegli esperti che possono essere utili.

Insisto sulla utilità di predisporre una scheda che possa soddisfare la maggior parte degli Istituti di alta qualificazione che vogliano inserirsi in una ricerca coordinata. Sulla base delle schede che vi sono presso i vari Centri e riunendo i compilatori e gli ideatori, si potebbe arrivare ad una scheda unica, accettabile da tutti coloro che vogliono inserirsi in un programma di ricerche epidemiologiche, coordinato e condotto con rigore scientifico.

Prof. Giorgio A. Chiurco

Desidererei sapere dal prof. Caccuri se è d'accordo su quanto da me è stato pubblicato in rapporto ai pre-tumori e tumori professionali veri e propri nei trattati del 1953-55-57-59-61/62 (Inam-Inail – Centro Sociale Precancerosi).

L'accertamento di tumore da lavoro deve basarsi sulla storia clinica del paziente, sull'identificazione del carcinogeno o del cocancerogeno, accertato o sospetto, esistente in una data professione, sulla riproduzione sperimentale nell'animale del tumore mediante l'uso del cancerogeno o cocancerogeno, ecc.

Tutti questi dati clinici-statistici-istopatologici-radiologici, ecc.,documentati nella nostra opera, unica di questo tipo, e che l' Inail ha il merito di aver dato alla stampa, sono stati consultati dal prof. Caccuri?

Caccuri considera, inoltre, gruppi di professioni nei quali non sono specificati i mezzi ed i metodi di lavoro, usati nei singoli mestieri, che possono interpretarsi, almeno, come concause di condizioni precancerose professionali o di tumori da lavoro.

Prof. Guido G. Guidotti

Vorrei rivolgere una domanda alla prof.ssa Gianferrari e cioè qual'è la grandezza del campione su cui sono state calcolate le incidenze percentuali dei tumori nella popolazione della Valle del Cervo, popolazione che riceve una irradiazione cronica a bassi livelli. Questa mia domanda origina dalla osservazione di quanto è accaduto, o meglio, di quanto sta accadendo in una popolazione irradiata acutamente ed in modo estremamente energico, quale quella di Hiroshima, in Giappone. Nell'ultimo Congresso Internazionale di Patologia Geografica, tenutosi a Milano nel mese di settembre, il dr. Yoshida ha infatti affermato che, dopo l'alta incidenza dei primi anni, l'incidenza leucemica in quest'ultima popolazione è praticamente tornata a valori normali, paragonabili a quelli di popolazioni non irradiate. Ciò sembra sottolineare l'importanza delle irradiazioni protratte nella genesi di alcuni tumori, come appare dalla interessante relazione presentata dalla prof.ssa Gianferrari.

Prof. Angelo Baserga

In merito ai dati della prof.ssa Gianferrari volevo fare osservare al prof. Guidotti che l'esempio tipico della leucemia di Hiroshima si riferisce esattamente a leucemia mieloide cronica la quale ha un periodo di incubazione dai 4 ai 10 anni. Fatto questo molto importante perchè tende a riportare la leucemia mieloide cronica ad un evento uni o due-mutazionale e non di più. Io ho fatto anche calcoli precisi, calcolando il tempo di raddoppiamento delle cellule leucemiche, come si osserva effettivamente in clinica, e, riducendolo a zero, arrivo a una perfetta coincidenza con la ipotesi monocitogenetica. Se partiamo teoricamente dal numero di cellule leucemiche che esistono all'inizio della forma clinica in ogni individuo e dal tempo di raddoppiamento, che è di circa 50 giorni, arriviamo, partendo dalla ipotesi di una sola cellula che si divida, a 40 generazioni, ossia a 4-6 anni.

Prof. Scipione Caccuri

Il prof. Chiurco mi ha rivolto alcune precise domande, ma evidentemente non ha scorso affatto la mia breve relazione, perchè in tal caso avrebbe subito visto che ci sono già le risposte. Ammetto l'esistenza del tumore professionale, come pure dello stato precanceroso, di cui mi sono interessato nella relazione; c'è anzi da osservare che nei tumori professionali lo stato precanceroso può stabilirsi in maniera precisa, perchè noi sappiamo quando l'operaio ha cominciato ad essere a contatto con quella tale sostanza e quindi dopo quanto tempo è sorto il tumore. Naturalmente, oltre il fattore professionale, esiste sempre, come in tutte le malattie, un fattore costituzionale; e ciò spiega perchè, a contatto con la stessa sostanza, non tutti gli operai si ammalano, nè tutti coloro che presentano quella data forma morbosa hanno identica sintomatologia.

Quindi non so perchè il prof. Chiurco mi ha domandato se avevo visto i suoi volumi; io li ho nella mia biblioteca e li ho consultati per fare la mia relazione.

Per quanto riguarda l'intervento del dott. Serìo, faccio osservare che ho citato l'inchiesta fatta da Lui insieme al prof. Ferraro e ne ho riportato i risultati. Per altri dati, che io desideravo conoscere, mi sono rivolto all'INAM, che mi ha risposto che non poteva darmeli non essendone in possesso. Ho riportato gli ultimi lavori del prof. Coppini, ricchi di molti dati statistici; ma se risulta il sesso, non è presa in considerazione l'età, come chiedeva il prof. Pompilj. Solo quando saranno noti i dati raccolti con indagini più recenti potremo avere i maggiori dettagli richiesti.

SESSIONE 4

IL CRITERIO STATISTICO NELLA VALUTAZIONE DEI DATI CLINICI E TERAPEUTICI SUI TUMORI

PRESIDENTE

Prof. GENNARO DI MACCO - *Direttore dell'Istituto di Patologia Generale dell'Università di Roma*

Prof. ANGELO BASERGA
Direttore dell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Ferrara

ALCUNE CONSIDERAZIONI SUI COMPITI E SUI METODI DELLA STATISTICA ONCOLOGICA NELLA CLINICA E NELLA TERAPIA MEDICA

1. CONSIDERAZIONI GENERALI

1.1 – INTRODUZIONE

L'argomento fissato per questo Simposio è talmente vasto e oggetto di una letteratura così ampia che è impossibile trattarlo esaurientemente, sia pure in modo sommario, nel corso di un intervento a tempo limitato. Desidero piuttosto approfittare dell'occasione offertami dall'invito di parlare in questa sede così qualificata per toccare alcuni punti singoli in margine al tema fissatomi, sui quali desidero esporre alcuni elementi che mi pare meritino di richiamare la Loro attenzione.

1.2 – DISTRIBUZIONE DEI TUMORI SECONDO L'ETÀ E DEDUZIONI CHE SE NE POSSONO TRARRE

Desidero anzitutto premettere alcune considerazioni di interesse generale e richiamare qui l'attenzione degli studiosi sullo sviluppo che sta ora prendendo una concezione già affrontata da J. C. Fisher e Holloman (Cancer, *4*, 916, 1951), da Nordling (Brit. J. Cancer, *7*, 68, 1953), da Armitage e Doll (Brit. J. Cancer, *8*, 1, 1954) e da altri, ma che è stata riportata al centro del più vivo interesse da un articolo di Burch sul Lancet dell'8 giugno di quest'anno, che sta suscitando già vaste discussioni. Se l'inizio di una malattia dipende dall'occorrenza in un individuo di n eventi discreti casuali e rari, allora il tasso di incidenza età-specifico di quella malattia negli adulti sarà proporzionale a t^{n-1}, dove t è l'età. In tale caso portando su carta semilogaritmica la curva dell'età, ne dovrà risultare una retta, dalla pendenza varia secondo il valore di n.

Essendo nota la distribuzione per età di una malattia, costruendo tale curva, si potrà verificare anzitutto se essa ha o meno un andamento lineare. Se non lo ha, come è il caso nella maggior parte delle forme a eziologia infettiva, si potrà arguire che tali forme non sono dovute ad eventi casuali, ripetentisi con la stessa probabilità durante tutta la vita. Se la distribuzione risulta rettilinea, ciò costituisce un argomento a favore di una connessione con eventi casuali, ripetentisi con la stessa probabilità, quali le mutazioni somatiche spontanee.

Una volta stabilito che la frequenza della morbilità con l'età può essere considerata rispondente alla formula t^{n-1}, si può tentare di risalire dalla pendenza della retta al valore di n, cioè al numero di eventi (per semplicità assunti tutti uguali) necessari per l'insorgenza della malattia stessa.

Come abbiamo detto, Burch ha iniziato, con prospettive euristicamente molto feconde, queste analisi per lo studio dell'eziologia dell'artrite reumatoide e delle malattie autoimmunitarie ed è probabile che ogni campo della nosologia verrà presto esplorato con analisi del genere.

Ma noi ci fermeremo qui a parlare della oncogenesi, in cui queste analisi sono state già iniziate da tempo, come abbiamo detto sopra. Se ne erano dedotti dati che parlavano a favore dell'ipotesi che il processo dell'oncogenesi si svolga a più stadi, condizione che in genere viene ritenuta consona con le ipotesi della cancerogenesi come dovuta a mutazioni successive. Nordling (Brit. J. Cancer., 7, 68, 1953), in base alla distribuzione dei tumori nelle varie classi di età e postulando che la probabilità di occorenza delle singole mutazioni rimanesse costante durante la vita, era arrivato ad ammettere sette mutazioni successive, trovando che l'incidenza del cancro all'età t corrispondeva abbastanza bene alla formula: $k\ p_1\ p_2\ p_3\ p_4\ p_5\ p_6\ p_7\ t^6$, dove k è una costante.

Altre valutazioni parlano piuttosto, per i tumori epiteliali, di *sei* stadi. Molto interessante è l'analisi fatta nel citato lavoro di Armitage e Doll, nel quale è pure un'elegante trattazione matematica teorica che sottolineo agli studiosi del campo, ma che non riporto qui perchè troppo complessa. Secondo questi AA. *non rispondono bene* all'andamento teorico le distribuzioni per età dei tumori di organi connessi con le fasi della vita sessuale, come la prostata nell'uomo, la mammella, l'ovaio e l'utero nella donna. Risponde pure male il comportamento secondo l'età dei tumori della vescica e dei polmoni, nei quali sono probabilmente interferenti fattori esogeni non casuali, nè uniformemente ripetentisi, come rispettivamente i rischi occupazionali per i tumori della vescica ed il fumo per i tumori del polmone. *Rispondono* invece *bene* le distribuzioni per età, ad esempio, di vari epiteliomi del tubo digerente. Il coefficiente di regressione del logaritmo del tasso di morte al logaritmo dell'età è risultato, secondo questi AA, nel maschio per i tumori dell'esofago di 6,26; per i tumori dello stomaco di 5,91; per i tumori del colon di 5,18; per i tumori del retto di

5,62; per i tumori del pancreas di 5,76. Se prescindiamo dal gruppo dei tumori del colon, che un clinico può facilmente sospettare inquinato di errori diagnostici più frequenti per neoplasie di tali sedi così mal diagnosticabili e da forme non tipicamente epiteliali primitive come le forme di poliposi degenerate e simili, che devono avere un altro andamento temporale, i dati di Armitage e Doll parlano abbastanza bene anch'essi per *sei* eventi necessari per la cancerogenesi, nel caso dei veri tumori epiteliali. (Per tumori di altro tipo istologico i valori sono probabilmente diversi; vedremo più sotto il problema particolare della leucemia mieloide). Per altre malattie, come le autoimmunitarie per le quali è pure sospettata una patogenesi clonale, il numero degli eventi andrebbe da 2-3 per l'artrite reumatoide del maschio a 8 per la tiroidite di Hashimoto.

Ho desiderato richiamare qui l'attenzione sull'importanza generale che va assumendo in vasti campi della patologia, come promettente mezzo di indagine, l'elaborazione secondo questi schemi dell'incremento delle malattie con l'età. Ma per rimanere nel campo della cancerologia, anche se il valore di $n = 6$ non si può ancora considerare definitivamente accertato, se ne possono già trarre delle importanti deduzioni.

Riassumendo, uno dei problemi basilari dell'oncologia è se il quid che fa sì che una cellula diventi neoplastica sia un evento unico od un susseguirsi di più eventi. È cioè la neoplasia dovuta all'insorgenza di un clone cellulare già tipicamente neoplastico o si assiste alla progressiva differenziazione delle cellule da normali a neoplastiche o (in termini di teoria mutazionistica) all'occorrere di più mutazioni successive che diano luogo alla formazione di successivi subcloni? Questa discussione è della massima importanza teorica (vedansi ad es. le note di Brues, di Fisher, ecc.). Se si ammette una cancerogenesi a più stadi, si può arrivare persino ad una concezione della cancerogenesi come di un evento a tipo selettivo micro-evoluzionistico, come io stesso ebbi a prospettare più volte (Giorn. Geront., *8*, 542, 1960). Proprio questi studi di statistica oncologica hanno portato i principali argomenti a favore delle teorie della cancerogenesi a più stadi, mostrando che tale concezione si adegua bene all'incremento della frequenza delle neoplasie col crescere dell'età.

1.3 – Valutazione statistica a livello delle popolazioni cellulari

L'altro punto su cui desidero fermarmi è di portata ben diversa e ben più complessa. Voglio prendere l'occasione di questa riunione a così alto livello di oncologi, di biometrici e di matematici, per richiamare la Loro attenzione su una dimensione finora praticamente non esplorata negli studi statistici: lo studio delle correlazioni non solo tra neoplasie e popolazioni umane, ma fra neoplasia e popolazioni di cellule.

Dalla maggior parte delle teorie vigenti il fenomeno neoplastico è considerato un fenomeno essenzialmente citologico. La classica concezione

che le neoplasie abbiano una primitiva origine unicentrica e con ogni verosimiglianza monocitogenetica rimane tuttora fra le più solide. I recenti apporti recati dalla trasposizione all'oncologia dei metodi della citogenetica e la dimostrazione di anomalie caratteristiche di cariotipi tumorali hanno portato nuovi argomenti a favore dell'ipotesi monocitogenetica delle neoplasie. Questa concezione è forse quella che più merita di essere seguita, almeno come base euristica sulla quale appoggiare le indagini. E se l'insorgenza della neoplasia è un fenomeno che primitivamente interessa una sola cellula, mi pare logico che si tenti di correlare il fenomeno « insorgenza della neoplasia » non solo con i dati demografici, ma anche con i dati delle « popolazioni cellulari » globalmente presi nel loro insieme.

Lo studio biometrico — secondo quanto io prospetto qui — non deve cioè soltanto mettere in raffronto il numero delle neoplasie di un organo o di un sistema con il numero degli individui di una data classe di età, di sesso, di razza, di nazionalità, di professione o altro, come finora ha fatto la statistica classica, ma anche con il numero globale delle cellule (e con le altre caratteristiche a piano cellulare come il rinnovamento cellulare e simili) di quel determinato organo e sistema. E forse la maggior parte dei ricercatori non ha finora a sufficienza riflettuto sulle dimensioni estremamente grandi delle popolazioni cellulari globalmente prese nel loro insieme. Io ho tentato in altra sede, sia pure con larga approssimazione, di arrivare a valutazioni del genere a cui rinvio (Gazz. Sanit., 288, 1961; Rass. Clin. Sc., *37*, 129, 1961; ecc.). Si può considerare che il numero globale delle cellule dell'organismo adulto sia dell'ordine tra 10^{13} e 10^{14} e non andiamo molto lontano dal vero se consideriamo il gettito mitotico quotidiano ad un valore intermedio tra 10^{11} e 10^{12}.

Dati sufficientemente orientativi si posseggono già anche per il quantitativo delle cellule di vari organi e delle singole categorie cellulari: specialmente per gli organi emopoietici tali parametri sono già stati abbastanza studiati fin dal 1945-46 (Baserga, Haematol., *28*, 187, 1946) e sono stati attentamente ristudiati ad esempio in un accurato lavoro del mio collaboratore Castoldi (Ann. Univ. Ferrara, Sez. XII, Vol. 3, in corso di stampa).

Se si considerano bene queste cifre, esse aprono dei nuovi orizzonti alle considerazioni di ordine biologico generale e ci fanno meglio comprendere le dimensioni ed il significato di un essere multicellulare superiore. Si può rendere agevolmente comprensibile l'ampiezza del numero di quasi 10^{14} che indica le cellule del corpo umano, dicendo che un singolo uomo è un mondo composto da un numero di cellule dell'ordine di quello di tutti i mammiferi di un continente. Quando si dice ad esempio che i granuloblasti (classe di cellule non fra le più numerose) sono (secondo i miei calcoli, probabilmente troppo bassi, del 1946) circa 130 miliardi e che il loro periodo intermitotico è dell'ordine di 48 ore, il che in 70 anni di vita fa circa 12.500 generazioni, possiamo visualizzare tali dati dicendo che la dinamica proliferativa dei granuloblasti è dell'ordine di quella di una

specie cinquanta volte più numerosa dell'umanità attuale che si riproduca per 300.000 anni, cioè per un periodo già rilevante nella storia di una specie.

Come io stesso ebbi a prospettare in altra sede (Giorn. Geront., *8*, 533, 1960), tali cifre ci portano a riflettere che nello sviluppo, nella fisiologia e nella patologia umana, vi sono abbondantemente le premesse di tempo e di spazio, le stesse forze o gli stessi rapporti di grandissimi numeri che permettono di agire ai meccanismi lentissimi e singolarmente altamente improbabili, ma alla fine ineluttabili, che regolano anche l'evoluzione della specie; vi é la possibilità di una interpretazione evoluzionistica o comunque selettiva di molti fenomeni della fisiologia e della patologia. Ritengo quindi che si debba iniziare lo studio della « citoecologia » e della « citodemografia ».

Per rimanere in campo oncologico, il tenere presente le enormi dimensioni della dinamica delle popolazioni cellulari può essere utile nella discussione di molti problemi. Ad esempio uno dei più gravi ostacoli che si oppone all'accoglimento delle ipotesi mutazionali della cancerogenesi è che esse dovrebbero essere ben più frequenti. Se noi consideriamo che, come abbiamo detto, ogni giorno avvengono almeno 10^{11} mitosi ed accettiamo una cifra di insorgenza di mutazioni di 1 su 10^5, sono almeno 10^6 mutazioni quotidiane, 3.10^{10} durante la vita di un uomo (Burnet dà valutazioni cento volte maggiori). Dovrebbero quindi insorgere moltissime volte nella vita di un uomo mutazioni che diano alle cellule delle caratteristiche neoplastiche. Se ciò non avviene devono intervenire dei fenomeni limitanti. Infatti, secondo una valutazione da me tentata, le probabilità effettive della cancerogenesi riportata a scala cellulare, ossia che una cellula dia effettivamente l'avvio alla proliferazione da cui risulterà un tumore maligno, sarebbe per ogni singola cellula dell'ordine di 10^{-17}. Una delle interpretazioni ci è proprio offerta dalla cancerogenesi a più stadi, sopra discussa. Può sembrare altamente inverosimile che nello stesso stipite o clone cellulare insorgano successivamente *sei* mutazioni neoplastiche, come è improbabile che uno vinca per sei volte il primo premio alla lotteria. Ma l'enorme numero delle possibilità offerte da una quantità così elevata di mitosi (dell'ordine di 10^{16} sul corso della vita) può permettere di verificarsi anche di un'evenienza così altamente improbabile quali 6 mutazioni coincidenti a caso.

Un'altra ipotesi alternativa, come fenomeno limitante, è ad esempio quella proposta da J. C. Fisher e I. H. Hollomon (Cancer, 916, 1951) che la cancerizzazione occasionale di un'isolata singola cellula in un tessuto normale non sia in grado di dare l'avvio ad un tumore, ma che, perchè questo si avvii, sia necessaria la occasionale cancerizzazione di più cellule vicine in quantità tale da costituire un blocco di cellule. Essi si basano sul concetto, che riprendono da Olivo, da Sanford e da altri, della necessità di una grandezza critica per la crescita delle colonie di cellule. La

relativa rarità dell'insorgenza dei tumori rispetto alla possibilità teoricamente altissima di mutazioni cancerogene sarebbe legata, secondo questa impostazione, alla scarsa probabilità che in una singola nicchia si raggiunga, sotto l'azione di una noxa cancerigena C, il numero critico necessario n di cellule mutate in senso cancerigeno, secondo la formula:

$$n^* \sim C^n$$

1.4 – Il caso particolare della mielosi leucemica cronica

Quando si esamina in una preparazione citologica una cellula di un epitelioma, il suo aspetto morfologico è così altamente differente da quello di una cellula normale, che riesce già a prima vista difficile pensare che lo stipite neoplastico sia direttamente derivato in un solo evento da un elemento progenitore normale.

Quando si studia il cariotipo di un epitelioma, si possono incontrarvi tante anomalie numeriche e morfologiche, che non si riesce neppure a prospettarsi come un tale rimaneggiamento cromosomico possa essere avvenuto nel corso di una sola mitosi. I dati offerti dall'interpretazione del rapporto età-incidenza, che abbiamo sopra discusso e che portano ad ammettere almeno sei eventi successivi, appariranno ben consoni con queste impressioni del citologo e del citogenetista.

Il caso della mielosi leucemica cronica forse è diverso. Oggi sappiamo molto sulla mielosi leucemica cronica. La leucemia mieloide cronica è una neoplasia sui generis ad andamento non molto maligno (sono facili ad osservare sopravvivenze di quattro e più anni, se non intervengono delle acutizzazioni secondarie), con quadro clinico regolare molto simile da caso a caso, a incubazione che l'esperienza di Hiroshima fissa attorno ai 4-7 anni, con un'anomalia cromosomica caratteristica (perdita del lungo braccio di un cromosoma 21); sopratutto l'elemento abnorme, il granuloblasta leucemico, è morfologicamente ancora così simile agli elementi normali che risulta classificabile agevolmente con gli stessi canoni validi per gli elementi della serie mielocitica normale (il che non è, ad esempio, così agevole per gli elementi delle leucemie acutissime).

Ora l'analisi dell'incremento delle malattie con l'età porta per la mielosi leucemica a risultati ben differenti da quelli dei tumori epiteliali. Alcuni, come Lewis (Science, *128*, 693, 1958), addirittura ammettono una linearità della leucemogenesi, almeno quella da raggi. Altri, come il Burch (Nature, *185*, 135, 1960), che rielabora i dati raccolti da Court-Brown e Doll, arriva piuttosto ad un valore di $n = 2$, di fronte al valore di $n = 6$ dei tumori epiteliali del tubo digerente di Armitage e Doll.

La caratteristica cromosomica della leucemia mieloide cronica, cioè la perdita del materiale di un braccio di un cromosoma 21 (che provoca la comparsa dell'anomalia nota come cromosoma di Filadelfia o Ph^1), ap-

pare meglio spiegabile come una delezione avvenuta in una sola volta e reduplicantesi.

Ma per rimanere in campo più strettamente statistico, a dimostrare l'utilità euristica di portare la biometria sul piano cellulare, voglio qui riprodurvi un tratto della mia relazione del 1961 sull'eziologia delle leucemie. Partii allora dalla dimostrazione, data da Galton (Brit. Med. Bull., *14*, 101, 1959) e confermata nel mio Istituto da Ballerini e Tovanella (Rif. Med., *74*, 1.337, 1960), che la crescita delle cellule leucemiche segue sovente delle regole molto più semplici di quanto non si potesse pensare e che il tempo di raddoppiamento o *doubling time* « è una costante abbastanza caratteristica d'un dato tipo di leucemia ». Ciò è stato clinicamente controllato. I doubling times delle mielosi leucemiche in prima recidiva, ossia verosimilmente i più vicini a quelli della malattia in condizioni spontanee, risultano dai dati e dai grafici di Galton dai 36 ai 72 giorni, sovente attorno ai 45. Un semplice calcolo mostra che una mielosi leucemica con 100.000 elementi per mmc. (1.10^5) ha per 5 litri di sangue una cifra globale di 5.10^{11} leucociti. Se postuliamo per semplicità che gli elementi leucemici extraematici siano presso a poco in uguale quantità, arriviamo, come cifra totale a degli elementi leucosici presenti al momento del riconoscimento clinico, a 1.000 miliardi (1.10^{12}). Mi sono riportato alla concezione dell'ordine unicellulare delle neoplasie (tanto discussa da moltissimi anni, ma mai esclusa con dati inoppugnabili) ed ho voluto calcolare in base alla formula di Galton quante generazioni occorrano perchè da una cellula sola possano teoricamente derivare tutte le cellule leucemiche mieloidi croniche presenti a malattia conclamata. Un semplice calcolo mi ha mostrato che basterebbero circa 40 doubling times, quindi, per i valori più bassi dati da Galton in 36 giorni, circa 1.440 giorni, cioè poco meno di 4 anni; per i doubling times medi, riscontrati nelle mielosi leucemiche, di 45 giorni, sono arrivato a valori di 1.800 giorni, cioè di circa 5 anni e per quelli di 72 giorni a valori di 2.880 giorni cioè di circa 7 anni e 10 mesi. Queste cifre corrispondono in modo anche troppo soddisfacente con i periodi di incubazione noti per le leucemie, ad es. quelle di Hiroshima.

Mi è sembrato questo un argomento elegante (anche se da solo poco dimostrativo e soggetto a moltissime obbiezioni) a favore dell'origine monocitogenetica della leucemogenesi.

Tutti questi elementi ci suggeriscono l'ipotesi che la mielosi leucemica cronica, a differenza di altre neoplasie, sia una neoplasia unimutazionale (o al massimo bimutazionale), legata cioè ad uno od al massimo a due eventi.

Uniformità e semplicità dell'anomalia cromosomica, analogia morfologica dell'elemento neoplastico con l'elemento normale ancora confermato, monomorfismo del decorso clinico, andamento del rapporto aumento della incidenza-età, interpretabilità su base monocitogenetica del tempo di incubazione sono argomenti che parlano tutti in questo senso. Forse altri esempi

di neoplasie legate ad un solo o a pochi eventi si potranno trovare nel campo di tumori benigni o scarsamente maligni. Quella che può essere legata ad ulteriori eventi, con subclonizzazioni secondarie, è la trasformazione della leucemia cronica in acuta (e infatti possono comparire, come in un caso di nostra osservazione, anomalie cromosomiche ulteriori a tipo di markers, in associazione alla persistenza del cromosoma di Filadelfia).

1.5 – Tasso di rinnovamento cellulare degli organi, numero globale delle mitosi e comparazione con le statistiche oncologiche

Un altro problema del genere, forse più elegante e suggestivo, che tuttavia finora è stato meno elaborato, è quello di mettere in confronto le statistiche oncologiche con il numero globale delle mitosi dei vari organi ed apparati, sedi potenziali di trasformazioni neoplastiche.

Nel 1961 io avevo scritto, a proposito della rarità dei dati bibliografici sul numero globale delle mitosi nei vari organi e tessuti: « volevo controllare se esistessero per caso dei rapporti fra frequenza percentuale dei tumori delle varie sezioni del tubo digerente e numero assoluto delle mitosi nelle varie sezioni e non ho trovato dati nella letteratura che mi permettessero di calcolare neppure approssimativamente tale rapporto ».

Non mi era peraltro allora nota una breve e brillante nota di Leblond, Storey e Bertalanffy (Acta Unio Contra Cancrum, 1951, 692) dal titolo « Rate of cell renewal of organs - A comparison with cancer statistics », in cui era già detto qualcosa di analogo, pur non scendendo a dettagli delle differenze fra le varie sezioni dell'intestino e pur non essendo ancora arrivati a fare il confronto non con la percentuale, ma con il numero totale delle mitosi dei vari organi, confronto che potrebbe essere più significativo. In tale nota era stata fatta una sommaria comparazione tra il tasso di rinnovamento cellulare degli organi e le statistiche del cancro e si arrivava alla conclusione che gli organi che contengono molte più mitosi di quelle richieste dal solo accrescimento ponderale, e cioè la pelle, gli organi genitali ed emopoietici, il tratto gastro-intestinale ed i polmoni, sono « the main sites of cancer » nell'uomo e negli animali e che d'altra parte « organi con una bassa attività mitotica mostrano in genere una bassa incidenza di cancro ».

Questi risultati sono per lo meno molto criticabili e devono se mai venir sottoposti a indagini molto più minute, anzi, ad una prima sommaria valutazione, paiono presentare molte discordanze, ma ciò nonostante mi sembrano indicare una quasi inesplorata direzione per le future indagini di statistica oncologica. Ed io sarei lieto se l'onorifico invito che ho ricevuto di parlare in una riunione a così alto livello potesse servire a suscitare l'interesse di qualche ricercatore verso l'estensione dell'indagine

statistica anche al livello delle « popolazioni cellulari » dell'uomo e dei suoi organi, verso quella che potremmo chiamare la demografia delle popolazioni cellulari o « citodemografia ».

2. Considerazioni clinico-terapeutiche

2.1 – Unificazione delle classificazioni delle emoblastosi come base per ogni rilevazione statistica

Passando ora a campi più strettamente clinici, il primo degli argomenti su cui desidero soffermarmi è quello della classificazione, a scopo di valutazione statistica, delle emoblastosi od emopatie maligne. Primo criterio perchè il materiale statistico raccolto dai vari osservatori sia valorizzabile e confrontabile è quello che possa essere diviso in base ad una classificazione precisa ed uniforme. Non si può dire che tale uniformità di classificazione sia stata finora raggiunta proprio in questo campo della oncologia che più a me interessa come studioso, il campo delle forme tumorali, o comunque affini ai tumori, del sangue e degli organi emopoietici, che vengono raccolte sotto il nome generico di emoblastosi. Desidero perciò anzitutto sottolineare qui l'importanza del tentativo ora in corso ad opera del Comitato per la nomenclatura delle leucemie ed ematosarcomi a cui per l'Europa cooperano Mathé, Seman e Lorie.

La classificazione proposta non va immune da critiche. Soprattutto noi italiani, educati da Ferrata all'unitarismo, dobbiamo rilevare la completa aderenza della classificazione proposta ai sistemi dualistici cari alla Scuola svizzera di Naegeli. Come è noto, il sistema neounitario di Ferrata considera una cellula capostipite sia delle serie mieloidi che della serie linfoide, l'*emocitoblasto*, cellula tipicamente costituita da un nucleo immaturo che si colora in azzurro con i coloranti alla Romanowski; da tale cellula derivano la cellula capostipite della serie linfoide, il *linfoblasto*, e la cellula capostipite delle serie mieloidi, il *mieloblasto*, cellula molto simile all'emocitoblasto da cui immediatamente deriva, ma alquanto meno immatura e con già qualche granulazione prespecifica (azzurrofila). Secondo la Scuola dualista che fa capo a Naegeli, si parla di diverse cellule stipiti, completamente indipendenti e senza prestadi comuni, il linfoblasto di Naegeli che corrisponde tanto all'emocitoblasto dei tessuti linfoidi che al linfoblasto della nomenclatura di Ferrata, ed il mieloblasto di Naegeli che corrisponde morfologicamente tanto all'emocitoblasto dei tessuti mieloidi che ai mieloblasti più immaturi di Ferrata, così che tutta la nomenclatura naegeliana risulta alquanto spostata rispetto a quella ferratiana. Ne consegue che nella nomenclatura proposta dal Comitato, rispetto alla posizione italiana, manca la casella per le forme più immature o leucemie acutissime indifferenziate, che gli ematologi classici di Scuola italiana usa-

vano classificare come leucemie emocitoblastiche e che devono venire quindi coartate entro la casella delle leucemie mieloblastiche, e che — per lo spostamento della nomenclatura — la casella delle leucemie promielocitarie viene a comprendere anche le forme mieloblastiche meno immature degli Autori italiani.

Altre osservazioni potrebbero essere fatte, ma nel complesso la classificazione proposta da questo Comitato, se verrà universalmente accettata, offrirà finalmente una buona base per la raccolta e la classificazione più precisa del materiale statistico di questo campo delle emoblastosi ancora così male elaborato statisticamente; e sono lieto che questo Simposio mi abbia offerto la possibilità di segnalarvi tale utile proposta che qui stimo opportuno riportarvi:

LEUCEMIE E ALTRE MALATTIE CHE COLPISCONO IL SANGUE PERIFERICO

Acute

Leucemia acuta linfatica
Leucemia acuta mieloblastica
Leucemia acuta promielocitaria
Leucemia acuta monoblastica
Leucemia acuta a cellule monocitoidi (di Naegeli)

Croniche

Leucemia linfocitaria cronica
Leucemia mieloide cronica
Leucemia istiocito-monocitaria
Leucemia mielo-monocitaria
Poliglobulia di Vaquez
Splenomegalia mieloide idiopatica

Rare

Eritromielosi acuta di Di Guglielmo
Leucemia a megacariociti e/o trombocitemia idiopatica
Leucemia a eosinofili
Leucemia a basofili
Mastocitosi maligna
Leucemia a plasmaciti
Forme miste

EMATOSARCOMI NON LEUCEMICI E AFFEZIONI VICINE

Reticolo ed istiocitosarcomi

Reticolosarcoma
Istioblastosarcoma
Istiocitosarcoma

Linfosarcomi

Linfoblastosarcoma
Linfocitosarcoma

Linfoma macrofollicolare (sindrome di Brill-Symmers)

Macroglobulinemia di Waldenström

Mieloma

Malattia di Hodgkin

Granuloma di Hodgkin
Paragranuloma di Hodgkin
Sarcoma di Hodgkin

Micosi fungoide

Granuloma eosinofilo, sindrome di Letterer-Siwe e sindrome di Hand-Schulles-Christian

Forme miste

2.2 – L'UTILIZZAZIONE DELLA DURATA DI REMISSIONE COME BASE PER SAGGI TERAPEUTICI CONTROLLATI NELLE LEUCOSI ACUTE

Un ulteriore punto su cui desidero soffermarmi è quello di alcuni particolari espedienti metodologici a cui ricorrere nella valutazione statistica delle risposte terapeutiche nelle leucosi acute. Il problema di condurre serie terapeutiche statisticamente valutabili nelle leucosi acute è particolarmente grave. Come osserva la relazione dell'« Acute Leukemia Service Group B » sostenuta dal Cancer Chemotherapy National Center di Be-

thesda (Blood, *21*, 699-716, 1963), l'esistenza di una terapia palliativa per la leucemia acuta ha ostacolato la valutazione di farmaci antileucemici nuovi e potenzialmente più efficaci. Infatti, come tale Gruppo si esprime, le indagini cliniche con i nuovi farmaci sono di solito riservate ai pazienti che sono già stati trattati con altri farmaci e che sono divenuti refrattari a terapie di efficacia già nota. Tali pazienti presentano una leucemia acuta in forma attiva, all'inizio dello studio; poichè i farmaci in questione sono studiati in rapporto alla loro capacità di indurre delle remissioni della malattia, ma non sempre sono efficaci, molti pazienti muoiono durante il periodo di cura e pertanto il numero dei pazienti che possono sperimentare il nuovo farmaco ne risulta diminuito. Oltre a questo, lo studio degli effetti tossici e terapeutici dei farmaci nei pazienti è sovente complicato dalle manifestazioni cliniche del processo leucemico stesso, in fase di acuzie. Bisogna ricorrere ad altri procedimenti. Anche recentemente, ad esempio, Goldman insisteva che in queste forme così varie e gravi il semplice criterio della differenza di durata di sopravvivenza totale non è facilmente valutabile come misura del valore di una determinata metodologia terapeutica in sperimentazione: nelle sue ricerche (Brit. Med. J., *1*, 322, 1963) « survival time was not taken as a mensure of palliation ».

Un sistema per superare tale difficoltà può essere invece basato sulla durata delle remissioni, in quanto, come giustamente osserva il citato rapporto dell'Acute Leukemia Group B statunitense, si può prendere a punto di base, per una valutazione statistica di una nuova terapia in esame, la capacità della terapia stessa di prolungare la durata di una remissione già indotta da un farmaco noto. Scegliendo tale metodo di studio è possibile disporre infatti di un più elevato numero di pazienti, ancora in stati precoci del decorso clinico della malattia, ed inoltre il trattamento dei pazienti in remissione può consentire una valutazione oggettiva e quantitativa delle proprietà farmacologiche e tossiche della sostanza in studio.

Infine, come giustamente osserva la relazione di tale gruppo di Bethesda, « lo studio del mantenimento dello stato di remissione consente di adottare nel calcolo una variabile continua, apprezzabile in senso quantitativo e rappresentata dal diverso grado di durata della remissione clinica »; per lo studio della semplice induzione della remissione, deve venire adottata, al contrario, una variabile di tipo qualitativo e pertanto incompleta, rappresentata dalla efficacia o meno della terapia, in rapporto alla remissione eventualmente avvenuta. Una valutazione quantitativa del tipo surriferito, basata cioè sul calcolo della durata della remissione, può appunto costituire il metodo di base per un apprezzamento oggettivo degli effetti dei diversi farmaci anti-leucemia acuta; tale metodo è applicabile tanto nell'ambito della sperimentazione clinica umana, quanto in quello della biologia e della farmacologia di laboratorio (impiego di nuovi farmaci in animali).

In tale studio i malati venivano trattati, come usualmente si fa, con prednisone fino ad indurre la remissione, valutata secondo i criteri di Bisel (Bisel H. F., Blood, *11*, 671-677, 1956) fino ad un massimo di 28 giorni. Se la remissione non era ottenuta a tale data, i malati venivano scartati allo scopo di questo studio. Gli altri venivano divisi a caso tra il gruppo da trattare con medicamento in corso di valutazione, 6-mercaptopurina (6-M. P.) 3 mg/Kg/dì o meno secondo tolleranza, in questa ricerca o con placebo (doppio cieco dato). All'intervenire della recidiva veniva aperta la busta per sapere se il malato era stato trattato con 6-M. P. o con placebo. Nel primo caso il malato veniva abbandonato agli effetti della presente ricerca statistica; nel secondo caso si iniziava ora il trattamento con 6-M. P., che veniva poi valutato sia dal punto di vista dell'induzione della remissione che della durata del mantenimento. Mi pare molto istruttivo, dal punto di vista statistico, riportare qui le modalità con cui tale studio fu progettato.

Il raffronto fra la durata della remissione, mantenuta rispettivamente da 6-M.P. e da un placebo, fu condotto adottando una procedura sequenziale ridotta, originariamente sviluppata da Armitage. In ciascun Istituto, i pazienti vennero suddivisi in coppie, in ognuna delle quali i due soggetti presentavano uno stato di remissione completa oppure parziale della malattia; ad uno

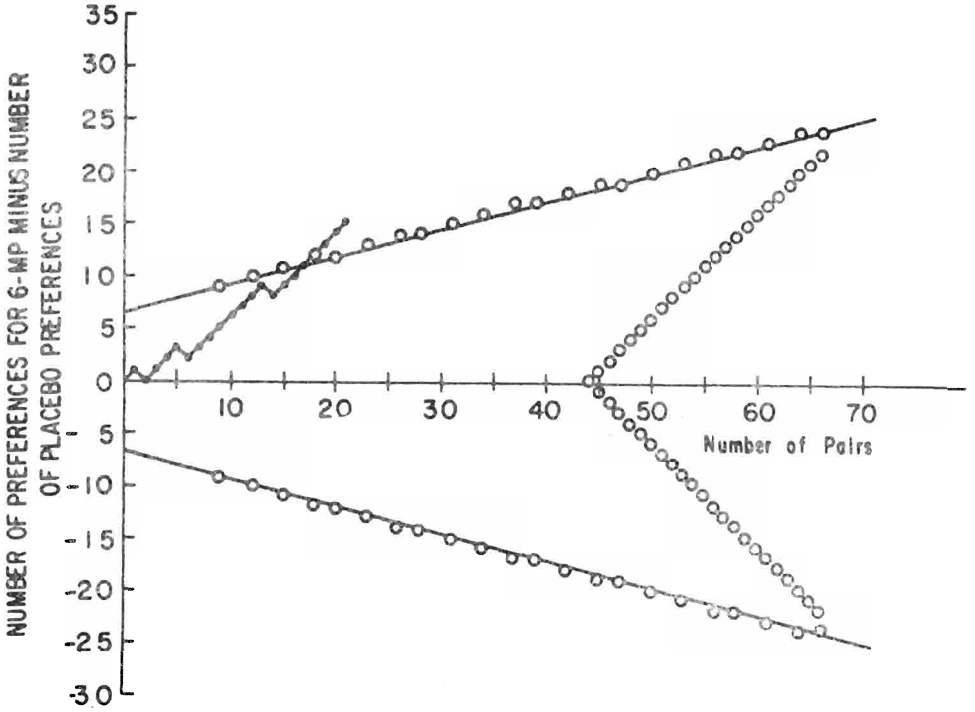


Diagramma per procedimento sequenziale ristretto applicato a preferenze disegnate per essere sensibili a proporzioni di preferenze di 6-M.P. *o placebo* = 0,75 *secondo l'Acute Leukemia Group B*

dei pazienti di ogni coppia venne somministrato per sorteggio della 6-M.P., all'altro un placebo. Quando un paziente andava incontro ad una ricaduta della malattia, veniva segnata una preferenza a favore dell'uno o dell'altro dei due farmaci somministrati, a seconda che rispettivamente la 6-M.P. oppure il placebo erano stati capaci di indurre una remissione più duratura in uno dei soggetti della coppia. Lo scopo di questo piano di lavoro, basato sul metodo sequenziale, era quello di poter eventualmente interrompere la prova, non appena si giungesse a stabilire che una delle due terapie era migliore dell'altra. Per dati più approfonditi, rimandiamo al lavoro di Armitage.

L'indagine fu condotta in modo che la prova fosse sensibile ad una proporzione di preferenze di 0,75 a favore dell'uno o dell'altro farmaco; e cioè se la proporzione reale di preferenze per la 6-M.P. oppure per il placebo era di 0,75, la probabilità di stabilire che una delle due terapie era effettivamente migliore dell'altra era di 95 % (il che corrisponde a dimostrare una differenza di 20 settimane nelle rispettive medie di remissione). Se poi non fosse esistita una effettiva differenza fra le due terapie, vi era una probabilità del 95 % che la prova sarebbe terminata dimostrando appunto l'esistenza di nessuna reale differenza fra una terapia e l'altra.

Quando si osservava una preferenza per uno dei due farmaci somministrati in una determinata coppia di pazienti, veniva segnato sulla carta un punto, e precisamente una unità a destra e in alto a partire dallo zero, quando vi si riscontrava una preferenza a favore della 6-M.P., e una unità a destra in basso, quando la preferenza era per il placebo. Pertanto la differenza fra il numero di preferenze per la 6-M.P. e rispettivamente per il placebo poteva essere letta direttamente sull'asse verticale dopo che era stato ovviamente segnato un dato numero di preferenze. Se la linea che complessivamente rappresenta l'andamento delle preferenze per l'uno o per l'altro farmaco incrocia il confine superiore o inferiore (vedi figura) si decide a favore dell'una o dell'altra delle due terapie; se invece tale linea oltrepassa il limite di destra, si conclude che non v'è alcuna differenza fra il trattamento a base di 6-M.P. e quello a base di placebo. Questo piano di lavoro fissa un numero massimo di soggetti da seguire nella prova raggruppati in coppie.

Nel caso dell'Acute Leukemia Group B si trattava di un numero massimo di 66 coppie e di un minimo di 8 coppie di pazienti.

2.3 – Ricerche con e senza placebo

Le ricerche dell'Acute Leukemia Group americano furono condotte con il confronto tra 6-M. P. e placebo. Non vogliamo qui fermarci sulla dibattuta questione etica della applicabilità del metodo del doppio cieco a farmaci di uso così pericoloso come gli antimitotici e in malattie che richiedono un trattamento individuale così delicato come le leucosi acute, nè sull'altra della attendibilità di schemi che presuppongano di tenere all'oscuro il curante sulla somministrazione al paziente di placebo o di medicamento vero, quando si ha a che fare con farmaci come la 6-M. P., la cui azione è ben facilmente riconoscibile almeno per gli effetti diretti sul numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Nè vogliamo sollevare l'altra questione delle maggiori difficoltà che si oppongono all'uso dei placebo da noi rispetto che negli Stati Uniti, dove già i pazienti ed il loro ambiente sono abituati a ricevere dai farmacisti le ricette spedite in confezioni anonime con semplici sigle e dove non vige la mania della polifarmacia che costringe sovente il medico italiano ad associare alla terapia fondamentale i più diversi preparati dalle indicazioni più vaghe e dagli effetti ancor più vaghi e con prescrizioni variate di tanto in tanto, polifarmacia in cui il placebo verrebbe sommerso.

Altri studi cooperativi di questo tipo sono stati invece progettati senza placebo. È interessante anche riportare le considerazioni basilari del «Working Party on the evaluation of different methods of therapy in leukaemia» pre-

sieduto da Witts del Medical Research Council inglese (Brit. Med. J., *1*, 7-16, 1963). Esso parte dalla premessa che la sperimentazione dei farmaci antiblastici presenta delle difficoltà di ordine etico. Non è possibile disporre di un gruppo di soggetti non trattati adottabile quale gruppo di confronto e si deve pertanto paragonare l'effetto di ogni nuova terapia con quello ottenibile da una terapia già collaudata oppure, infine, si deve studiare l'effetto terapeutico e tossico della combinazione di più farmaci insieme. Nel condurre la sua indagine il Working Party inglese si aspettava che ogni differenza di efficacia terapeutica e di tossicità fra le diverse terapie in esame sarebbe stata marginale ed uno dei suoi scopi era appunto quello di vedere se era possibile realizzare delle prove che rivelassero tali differenze. Il Working Party inglese decise a questo proposito di adottare il metodo delle prove sequenziali, poichè esso limita in genere la risposta derivante dalla prova al semplice riscontro della efficacia o meno della terapia impiegata. Esso preferì pertanto estendere le sue indagini ad un numero di casi relativamente grande, poichè questo secondo tipo di studio sarebbe stato in grado di fornire un maggior numero di informazioni supplementari. I casi clinici, oggetto della indagine inglese, erano sotto controllo costante e la sperimentazione poteva essere interrotta in qualsiasi momento, se uno dei gruppi di pazienti si comportava in modo significativamente peggiore rispetto agli altri, se cioè uno dei farmaci in esame dimostrava scarsa o nessuna efficacia terapeutica rispetto all'altro farmaco. Tale studio si restrinse a valutare gli effetti comparativi della 6-M. P. sola, del prednisone ad alte dosi e a basse dosi (oltre naturalmente a trasfusioni, antibiotici e altri farmaci sintomatici, quando richiesto), e non condusse a risultati molto favorevoli quanto all'opportunità di associare alla 6-M. P. dosi alte di prednisone (250 mg/dì, da ridurre dopo due settimane) tanto che tale categoria fu abolita nella prosecuzione delle ricerche inglesi.

Ricerche come quelle che abbiamo ora riferito del Working Party inglese si basano soprattutto sulla valutazione dell'induzione di remissioni. È perciò necessario disporre di criteri rigorosi ed uniformi per valutare tali remissioni. Nel citato studio sono indicati dei criteri ben precisati: solo se ci si atterrà a criteri così minuziosamente stabiliti, la valutazione del fenomeno della remissione potrà avere un valore definitivo nelle ricerche di terapie controllate.

Come Loro vedono, ho preferito, invece che svolgere in modo sommario e forzatamente incompleto l'intiero tema di relazione, scegliere in tale vasto campo solo alcuni pochi e disparati punti che mi sembravano i più interessanti, su cui svolgere alcune parziali considerazioni, che tuttavia spero possano riuscire di incentivo a nuovi sviluppi statistici e sperimentali.

RIASSUNTO

La relazione consta di due parti distinte.

La prima parte prende l'avvio dalla considerazionec he le neoplasie sono fenomeni essenzialmente cellulari. Viene così prospettata l'opportunità che la valutazione statistica venga portata a livello delle popolazioni cellulari. Un fenomeno così notevole come la riproduzione di nuove cellule in un singolo uomo (che avviene ad un ritmo superiore a cento miliardi al giorno) merita che venga studiato anche con i metodi della demografia (« citodemografia »).

La seconda insiste sulla necessità di una classificazione uniforme delle singole forme morbose, come base di ogni rilevazione statistica oncologica, e porta come esempio la recente proposta di classificazione delle emoblastosi proposta dal Comitato Europeo per la nomenclatura delle leucemie ed ematosarcomi; si discutono infine le particolari situazioni che rendono difficile la valutazione statistica dei risultati della chemioterapia delle neoplasie e vengono portati come esempi alcuni criteri seguiti da vari ricercatori come quello del Comitato sulla valutazione dei differenti metodi della terapia nella leucemia del B.M.R.C., che prescinde dall'uso dei placebo.

RÉSUMÉ

Le rapport est composé de deux parties.

La première partie considère d'abord que les néoplasies sont des phenomènes essentiellement cellulaires. Pourtant on souligne l'opportunité de pousser l'évaluation statistique au niveau des cellules. Il vaut certainement la peine d'étudier aussi par les méthodes de la démographie (cytodémographie) un phenomène remarquable comme la reproduction des nouvelles cellules dans un homme, ce qui se passe avec un rythme supérieur à cent billion par jour.

La deuxième souligne la nécessité d'une classification uniforme des divers états morbides comme base des enquêtes statistiques oncologiques en citant comme exemple le projet de classification des hémoblastosis proposé récemment par le « Comité Européen pour la nomenclature des leucémies et des hématosarcomes »; on examine enfin des situations particulières qui causent beaucoup de difficultés pour ce qui concerne l'évaluation statistique des résultats de la chemiothérapie dans les néoplasies et parmi les méthodes utilisées par les différents chercheurs on cite celle du Comité pour l'évaluation des méthodes diverses de thérapie dans la leucémie du B.M.R.C. qui n'utilise pas le « placebo ».

SUMMARY

The report is divided into two separate parts.

The first part begins by considering neoplasms as essentially cellular phenomena. It is then proposed that the statistical evaluation be brought up to the level of cellular population. Such an important phenomenon as the reproduction of new cells in a human being (which happens at the rate of over a 100 billions a day) deserves to be studied also by demographic methods (" citodemography ").

The second emphasizes the necessity of a uniform classification of each form of morbidity, as a basis of each statistical enquiry on cancer. The recent proposals for classifying hemoblastosis, suggested by the «European Committee for the nomenclature of leukemia and hemato-sarcomata», are given as an example; at the end the Author examines the particular situations that make it difficult to evaluate statistically the results of chemo-therapy of neoplasms. Some criteria, followed by various research groups are given as examples, such as for instance, that of the Committee for the evaluation of the different methods of B.M.R.C. in leukemia therapy, which precludes the use of " placebo ".

Prof. Enrico Benassi – Dott. Claudio Valdagni
dell'Istituto di Radiologia dell'Università di Torino

ANALISI STATISTICA SU UN GRUPPO DI CANCEROSI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA

In questo saggio — usiamo tale termine nel senso di un tentativo molto incompleto, anzi appena abbozzato, e unilaterale — di studio statistico su una casistica di malati di tumore sottoposti a radioterapia, ci siamo attenuti ad alcuni criteri, di cui qui accenniamo i principali:

1. provvedere, su una parte della nostra casistica, ad una elaborazione — o meglio ad un inizio di elaborazione — attenta ed abbastanza rigorosa, seguendo metodi semplici, basati su calcoli facili, tali da essere alla portata di qualunque medico;
2. prendere in esame, anche per non rendere complicata e farraginosa la trattazione, solo alcuni dati più facilmente misurabili e soprattutto le frequenze di morte e le percentuali di sopravvivenza.

Il materiale considerato è molto ristretto, se si valuta non solo dal punto di vista dei grandi numeri, ma anche in confronto alle casistiche pluridecennali dei principali Istituti oncologici oppure ai gruppi compositi ottenuti assommando osservazioni raccolte in diverse sedi e in differenti tempi. Tuttavia, la nostra casistica complessiva e i nostri principali gruppi sono abbastanza cospicui, se si considera che essi derivano da un'unica fonte d'indagine e sono stati seguiti molto accuratamente e con omogeneità di criteri valutativi e di tecniche terapeutiche, almeno radiologiche, sempre dagli stessi pochi esaminatori. Si vedrà, fra l'altro, quanto eccezionalmente bassa sia la percentuale dei malati « persi di vista », almeno nei riguardi della sopravvivenza.

Analoghe considerazioni si possono avanzare intorno al tempo di osservazione: un lasso massimo di poco più di 9 anni — naturalmente con un « récul » medio molto minore — è certo modesto, del tutto insufficiente a fondati rilievi sulla percentuale di eventuali guarigioni definitive. Ma, per contro, qualsiasi casistica, riferentesi a periodi più lunghi, non può affatto essere omogenea nei riguardi del metodo di cura, perché la radioterapia progredisce, si affina, migliora il proprio armamentario e, in par-

ticolare, appunto una decina di anni fa ha subito una trasformazione essenziale, coll'adozione delle sorgenti di alta energia e, ancor più, colla rivoluzione metodologica legata all'impiego di elevati e precisi dosaggi, sulla scorta di rigorosi piani di cura, specie nei riguardi della distribuzione cronotopica delle dosi, della precisa localizzazione e dell'esatta centratura. Del resto, non intendiamo affatto, qui, dar importanza alle percentuali di guarigione, bensì al tempo di sopravvivenza e ad altri parametri facilmente misurabili; anche perché le statistiche di guarigione assai mal si prestano finora alle valutazioni di confronto, che dovrebbero costituire — e certamente costituiranno in avvenire — il loro scopo principale, specie agli effetti pratici. Ad esse, infatti, chi svolge la propria opera nell'arduo campo della cura dei tumori vorrebbe richiedere sicure notizie sull'utilità dei vari metodi terapeutici e della loro eventuale associazione, conferma dei progressi arrecati da nuovi medicamenti e tecniche chirurgiche o radiologiche, guida nell'adottare i trattamenti che abbiano miglior probabilità di successo almeno relativo. In particolare, i radiologi aspirerebbero ad ottenere elementi per giudicare, con maggior sicurezza e precisione di quanto non risulti dalla, osservazione clinica non statisticamente elaborata, le reali migliorie — agli effetti della percentuale di guarigione, oltreché a quelli più facilmente apprezzabili della comodità tecnica e della tolleranza — che si possono ottenere dai metodi entrati in uso negli ultimi anni e quali di questi meritino la preferenza e con quali modalità d'impiego. Sarebbe assai opportuno un confronto statistico generale fra i risultati dei metodi di radioterapia con alte energie e quelli di roengen-curie-terapia tradizionale; ma ben poco si è fatto finora in tal senso. Da un lato, pochissimi studiosi si sono accinti all'elaborazione statistica, a tal fine, delle loro osservazioni cliniche; d'altra parte, è pressoché impossibile confrontare i dati delle recenti statistiche con quelli risultanti dalla precedente letteratura radiologica, per l'estrema varietà dei criteri e dei metodi seguiti, soprattutto in passato, dai diversi Autori e per la scarsità o mancanza di qualsivoglia fondata e rigorosa analisi delle casistiche più ampie pubblicate fino a non molti anni fa.

Si aggiunga che, in campo oncologico radioterapico, i dati possono facilmente essere falsati da involontarie o necessarie selezioni del materiale, senza pratica possibilità di randomizzazione, né in genere di formare gruppi con adeguati metodi di campionamento e di confronto; anche se, su vaste casistiche straniere, si è cercato di distinguere delle serie di pazienti col metodo « Montecarlo » o con altri sistemi di randomizzazione (Boag), fino a giungere al punto di seguire le indicazioni d'un apposito congegno meccanico nel destinare casualmente all'uno o all'altro tipo di cura (compresa o esclusa quella chirurgica) i malati che affluiscono a un grande Centro oncologico!

Occorre tuttavia imboccare decisamente la strada dello studio statistico accurato delle casistiche, perché, coll'andar degli anni e coll'ampliarsi delle osservazioni, solo il linguaggio dei numeri, rettamente interpretato, potrà

dirci quanto grande sia la reale entità del progresso terapeutico apportato dai nuovi mezzi radiologici e a quali metodi vada man mano riserbata la preferenza.

Pur rimanendo nell'ambito di una certa uniformità di tecniche e di concetti valutativi, noi avremmo potuto prendere in considerazione una casistica di gran lunga più vasta, sol che vi avessimo compreso i molti malati osservati da uno di noi (Benassi) nell'Istituto di Radiologia dell'Università di Torino e nel Centro «Mario Ponzio» di radiologia medica o curati sotto la sua consulenza in altri Centri (Centro piemontese di telecobaltoterapia, Centro oncologico di Biella). Abbiamo preferito restringere l'analisi ai cancerosi trattati e personalmente seguiti dal Valdagni, presso il Centro tumori della Provincia di Trento in Borgo Valsugana, fin da quando venne fondata questa istituzione, e da parecchi anni sotto la consulenza scientifica del Benassi. In tal modo l'elaborazione, agevolata da schedari ben aggiornati, ha potuto rivolgersi ad un materiale relativamente omogeneo sia per tecniche di cura, sia per modalità di sorveglianza e per criteri di valutazione.

Si tratta comunque di una casistica non affatto selezionata, semmai con prevalenza di pazienti gravi e di stadi avanzati e cioè in gran parte di malati non operabili o con recidive o metastasi post-operatorie, non di rado con diffusioni a distanza.

Appunto, però, perché non è stata da noi fatta selezione di sorta e dato che i malati provengono indifferentemente da diverse categorie sociali, attività lavorative, ambienti naturali, ecc., è lecito ritenere che sia la serie sia i gruppi possano considerarsi come campioni casuali; almeno nei limiti di quanto è possibile ottenere nei reparti radioterapici italiani.

Si sono presi in esame solo i gruppi di una certa entità numerica, trascurando le altre localizzazioni.

Un centro di radioterapia costituisce un'ottima sede per tutte le indagini statistiche sui tumori.

È quindi assai opportuno approfittare del vasto materiale di cui si può disporre, raccogliendo e archiviando dati preziosi, adatti a venire in seguito usufruiti, anche a prescindere dal punto di vista radioterapico, per ricerche su vari aspetti della diffusione e della nosologia delle affezioni neoplastiche. È sufficiente, a tal fine, approfondire un po' l'abituale anamnesi clinica e, soprattutto, annotare con diligenza, sotto forma poi facilmente analizzabile, i dati raccolti. In uno dei Centri sopra accennati (Centro oncologico di Biella) usiamo, ed abbiamo ormai raccolto in buon numero, schede perforate molto particolareggiate (figg. 1 e 1 bis), che sono in via di adozione anche presso l'Istituto di Radiologia dell'Università di Torino. A Borgo Valsugana si sono seguiti metodi di schedari un po' di-

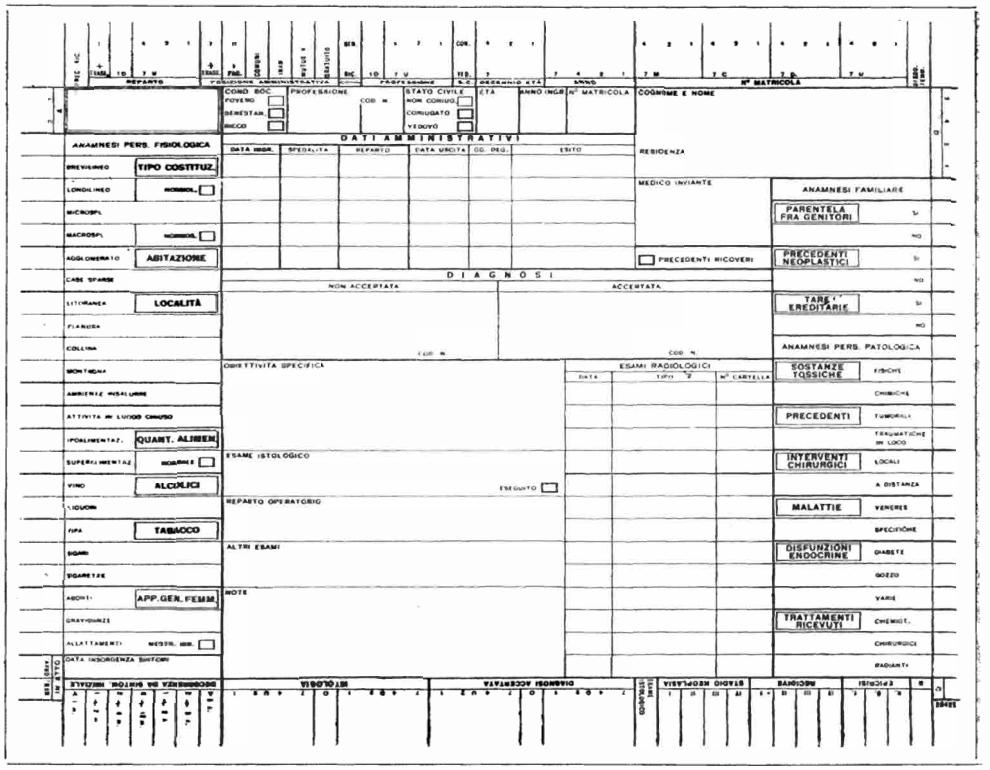


Fig. 1 – *Scheda Statistica usata nel Centro oncologico di Biella*

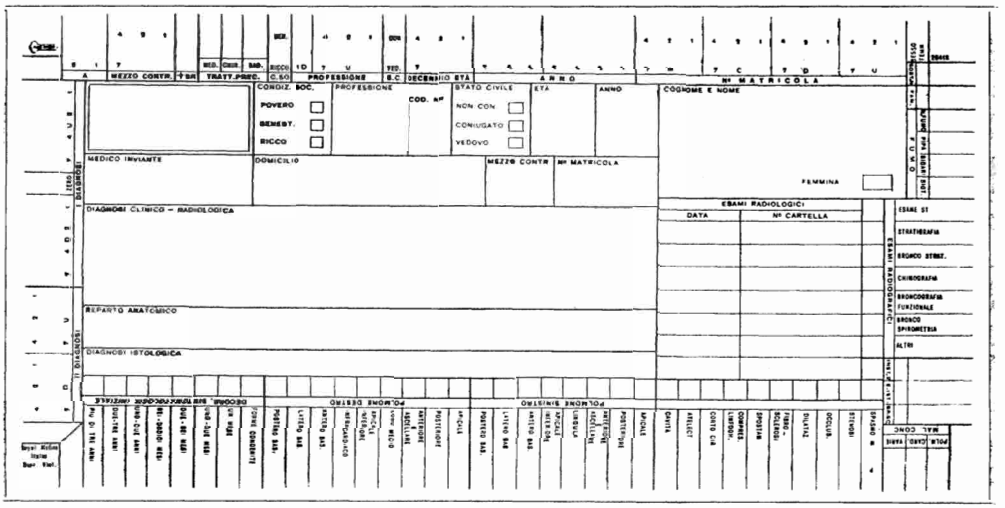


Fig. 1 bis – *Scheda statistica (Royal Mc Bee Italia) studiata e adottata dagli AA. per la casistica di tumori bronchiali, con dati particolareggiati per i reperti broncografici e broncoscopici.*

versi, ma comunque atti a raccogliere precisi rilievi sulle più importanti notizie anamnestiche, obbiettive e di decorso.

Da una di queste schede, di poco costo, piccolo ingombro, agevole selezione e consultazione, si può trarre — anche senza dispendio per impianti meccanografici — un gran numero di dati, sia anamnestici sia sulle cure praticate e sul decorso, tali da permettere in seguito, soprattutto dopoché il trascorrere degli anni avrà condotto alla raccolta di un numero elevato di casi, svariatissime analisi. Si rende così possibile studiare su basi numeriche, ad esempio, l'età, il tempo trascorso dai sintomi iniziali, le influenze dell'eredità, del tipo costituzionale, della residenza e dell'« habitat », delle condizioni sociali e lavorative, delle consuetudini alimentari e voluttuarie (specie dell'uso di tabacco), della vita sessuale, dei precedenti patologici, ecc. Si può rilevare la frequenza e la precocità dei vari sintomi. È inoltre facilitato il compito, sempre arduo, di valutare con obbiettività il decorso, specie in rapporto ai risultati delle diverse cure praticate.

Abbiamo sottoposto questo materiale ad una eleborazione molto semplice, ma, riteniamo, utile e dimostrativa, studiando la distribuzione dei pazienti secondo il sesso e l'età e la relativa sopravvivenza di anno in anno, e calcolando, con deduzione del numero dei pazienti morti per malattia intercorrente, il tasso annuo di mortalità specifico e il tasso di sopravvivenza (tavv. 3 e 4). Tali dati permettono il confronto con quelli analoghi relativi alla popolazione.

Nei gruppi di cancerosi non sottoposti a trattamento efficace è ovvio che il tasso di mortalità per tumore va aumentando progressivamente di anno in anno. Se in un gruppo di malati curati tale tasso non aumenta progressivamente, ciò dimostra — escludendo beninteso l'eventualità di una forte incidenza di errori diagnostici — che il trattamento è stato efficace e ha prolungato la probabilità di vita (Mc Whirter). Se la cura è in grado di ottenere guarigioni, dopo un certo numero di anni la mortalità del gruppo riprenderà un andamento analogo a quello della mortalità naturale attesa per la popolazione. Se invece il trattamento è soltanto palliativo, la diminuzione della mortalità specifica sarà transitoria: dopo qualche anno riprenderà l'incremento progressivo del tasso di morte per tumore. Il metodo quindi può servire anche per valutare, nei riguardi della sopravvivenza, i risultati terapeutici su malattie non guaribili, come la leucemia o le neoplasie in istadi avanzati, da parte di cure meramente palliative.

Naturalmente, ogni individuo è considerato come sopravvivente, per 1 o 2 o 3 anni ecc. dopo l'inizio del trattamento, solo quando egli abbia superato il giorno anniversario dal termine di partenza stesso.

Le nostre tavole considerano solo periodi inferiori a 10 anni; riteniamo peraltro che, mentre anche un quinquennio può essere sufficiente per ta-

luni gruppi (cancri bronchiogeni, esofagei, vescicali, ecc.), specie se non operati, per parecchie altre localizzazioni occorra almeno un decennio di osservazione, perché ci si possa azzardare a parlare, e pur sempre con le debite riserve, di guarigione definitiva. In questa sede sarebbe fuori di luogo, per non dire impossibile, commentare le numerose tavole, che indubbiamente costituiscono la parte fondamentale e pressoché indiscutibile della nostra indagine. Perciò ci limitiamo qui ad esemplificare qualche osservazione numerica e a presentare parecchi grafici, tratti naturalmente dalle tavole, e purtuttavia per vari versi passibili di critica, temiamo, da parte degli esperti di statistica, ma che meglio si prestano a una facile dimostrazione iconografica e a un'immediata comprensione. Speriamo che da essi appaia, se non altro, chiaro il nostro sforzo di istradarci nella via della valutazione statistica delle nostre osservazioni, anche per quanto riguarda la significatività delle medie e dei confronti.

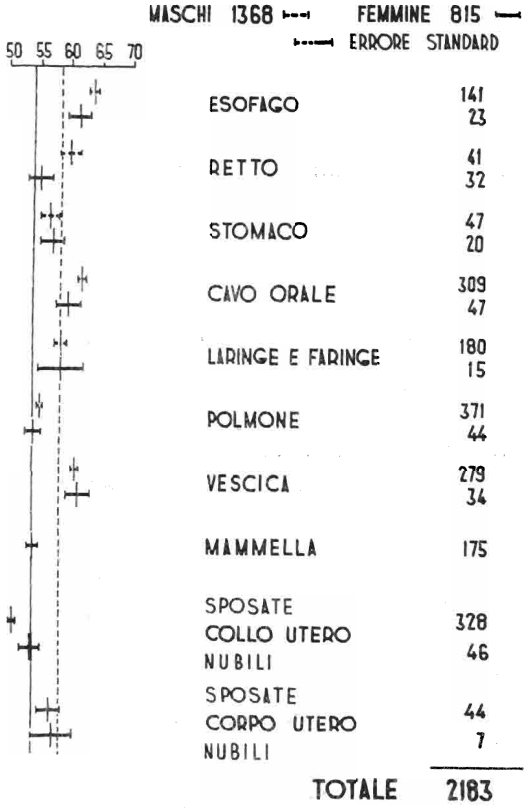
Per la casistica di 2.183 malati, a cui qui circoscriviamo lo studio, curati dall'ottobre 1953 al dicembre 1961 e sottoposti in gran parte a telecobaltoterapia, per il rimanente a curieterapia o a terapia con elettroni veloci mediante betatrone, o ad associazioni di questi trattamenti, riportiamo (tav. 1) la suddivisione delle varie sedi neoplastiche con indicazione del numero dei sopravviventi al 31 dicembre 1962. Facciamo notare come, su 2.183 malati, soltanto 5 debbano considerarsi «persi di vista» ,e cioè non se ne siano potute raccogliere notizie, almeno sulla morte o sopravvivenza, per tutta la durata del decorso morboso sino al termine sopra accennato: proporzione che crediamo eccezionalmente bassa, pur in rapporto alle casistiche migliori.

Tav. 1 – Malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961: sopravviventi e morti al 31 dicembre 1962, secondo la sede del tumore

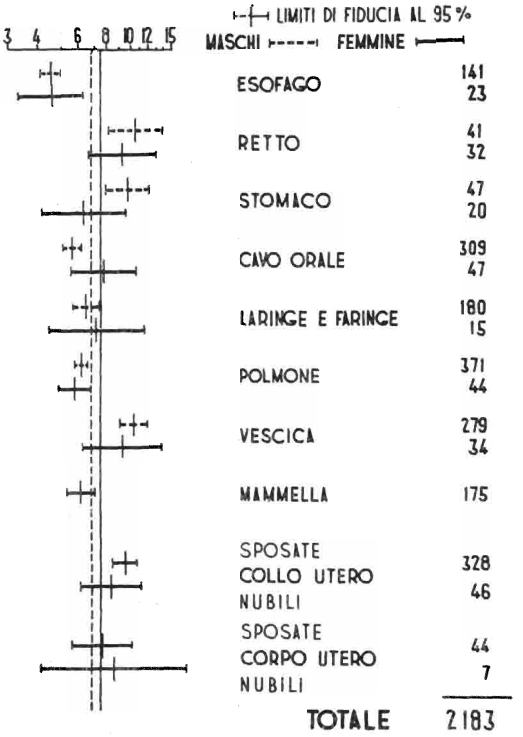
Sede del tumore	Sopravviventi	Morti	Persi di vista	Totale
Esofago	5	159	—	164
Retto	22	51	—	73
Stomaco	15	52	—	67
Cavo orale (*a*)	91	264	1	356
Laringe e faringe	40	153	2	195
Polmone	25	390	—	415
Vescica	82	231	—	313
Mammella	74	99	2	175
Collo dell'utero	150	224	—	374
Corpo dell'utero	23	28	—	51
Totale	**527**	**1.651**	**5**	**2.183**

(*a*) Labbro, gengiva, lingua, palato, seni mascellari, guancia.

Per la stessa casistica, riportiamo, su grafico, la valutazione statistica dell'età media, divisa per maschi e per femmine, con indicazione dell'ampiezza dell'errore standard (graf. 1) e la media su scala logaritmica della lunghezza della storia specifica per le varie localizzazioni — e cioè il tempo trascorso fra la data a cui il malato riferisce la comparsa dei primi sintomi tali da poter essere riferiti al tumore (dato questo che, ben inteso, deve accogliersi con molte riserve sulla sua attendibilità e soprattutto precisione, essendo basato sulla incerta e non omogenea capacità di giudizio dei pazienti) e l'inizio della radioterapia, con relative indicazioni dell'intervallo fiduciario al 95 % (graf. 2).

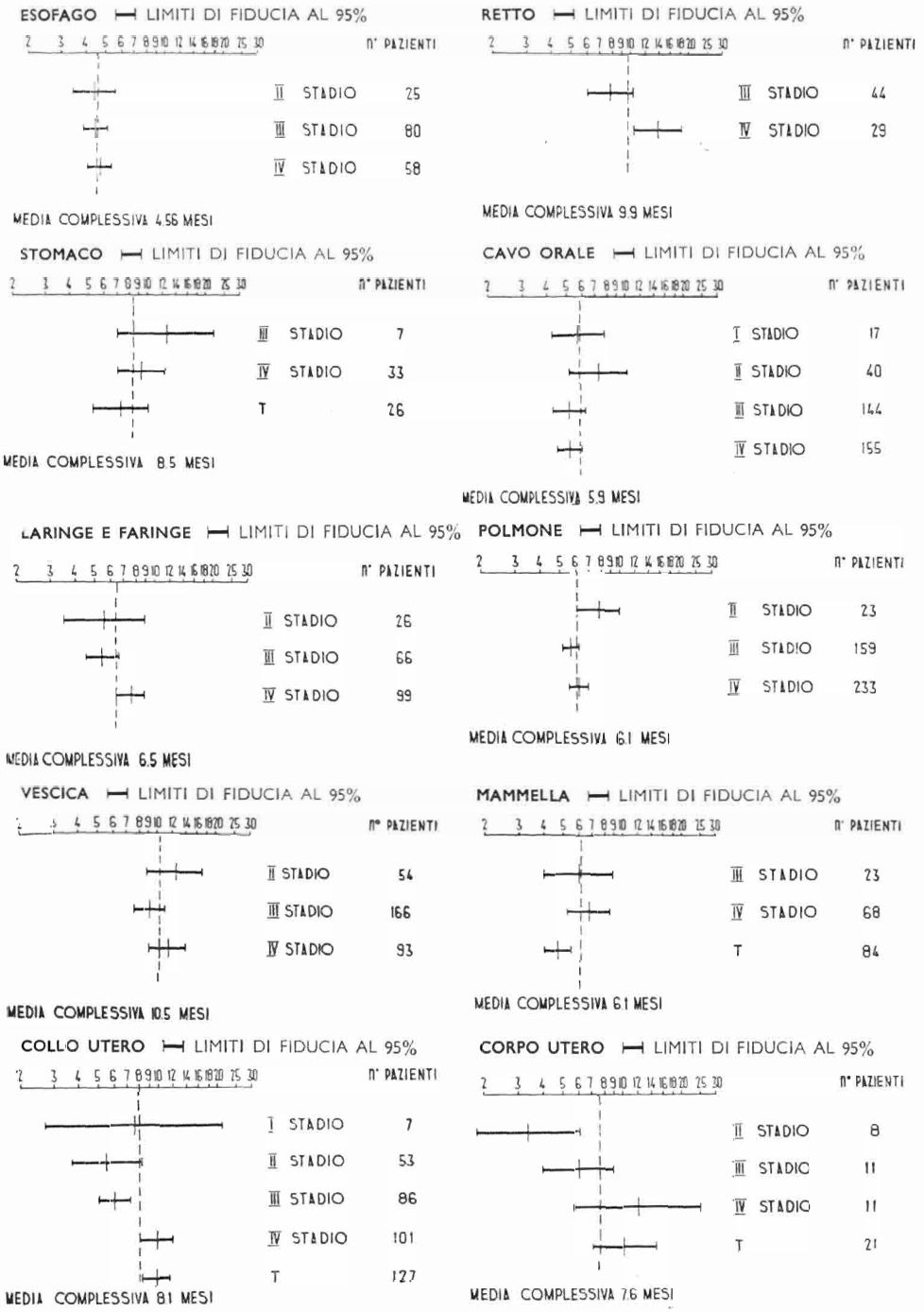


Graf. 1 – *Età media di 2.183 malati, presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, secondo la sede del tumore.*



Graf. 2 – *Lunghezza media della storia specifica in 2.183 malati, presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, secondo la sede del tumore.*

Riportiamo, altresì, per ciascun gruppo a varia localizzazione, la lunghezza media della storia specifica antecedente l'inizio della radioterapia, a seconda dei vari stadi neoplastici (considerati secondo il sistema TNM), anche qui con indicazione dell'intervallo di fiducia del 95 % (graf. 3). Ci



Graf. 3 – *Lunghezza media della storia specifica in 2.183 malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, secondo la sede e lo stadio del tumore* (a)

(*a*) Con T sono stati indicati i casi sottoposti ad intervento chirurgico prima della radioterapia, per i quali non era possibile una valutazione precisa delle dimensioni preoperatorie della neoplasia primitiva.

sembra degna di rilievo la constatazione, che non si riscontrano a tal proposito, in genere, differenze significative: e cioè non risulta un decorso morboso più lungo per i malati pervenutici a stadi più avanzati. Non mancano anzi rilievi nettamente paradossali, e cioè, per taluni gruppi, lunghezze medie di decorso minori per le forme più avanzate, ai quali però non riteniamo debba darsi troppa importanza, anche per la modesta ampiezza numerica dei singoli gruppi. Certo è che, in complesso, nei malati in stadio avanzato non si raccolgono durate medie del decorso pregresso più lunghe rispetto agli stadi iniziali; il che appare strano e già di per sé paradossale.

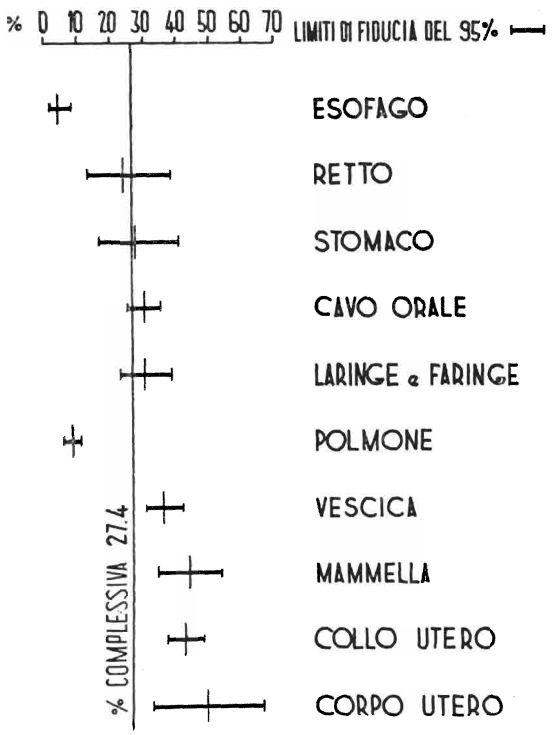
Per quanto riguarda la sopravvivenza (dall'inizio del trattamento radioterapico), l'indagine si arresta ai malati — precisamente 1.782 — che hanno cominciato la cura non oltre la fine del 1959: così da poter disporre, come minimo, alla fine del 1962, di un periodo triennale d'osservazione.

Ammontano a 1.194, poi, i malati che, presi in cura fino al termine del 1957, sono stati seguiti per almeno 5 anni.

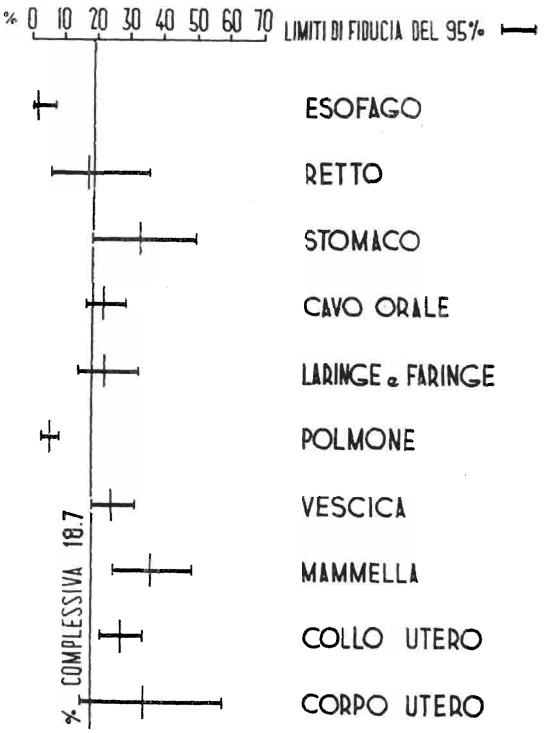
Tav. 2 – MALATI SOPRAVVIVENTI A 3 E A 5 ANNI DALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE

SEDE DEL TUMORE	OSSERVATI PER 3 ANNI			OSSERVATI PER 5 ANNI			
	N.	Sopravviventi a 3 anni (Dati percentuali)		N.	Sopravviventi a 3 anni (Dati percentuali)	Sopravviventi a 5 anni (Dati percentuali)	
		Valore osservato	Limiti di fiducia			Valore osservato	Limiti di fiducia
Esofago	149	*4,1*	*1,6– 8,8*	115	*2,7*	*1,8*	*0,2– 6,2*
Retto	46	*24,0*	*13,0–38,8*	29	*24,2*	*17,2*	*5,8–35,7*
Stomaco	56	*27,7*	*16,5–41,2*	38	*38,3*	*32,9*	*18,6–50,0*
Cavo orale . . .	293	*30,5*	*25,0–35,7*	194	*27,5*	*21,9*	*16,3–28,5*
Laringe e faringe	138	*30,8*	*23,2–39,0*	86	*31,7*	*22,4*	*14,1–32,7*
Polmone	381	*8,3*	*5,7–11,3*	287	*8,9*	*5,6*	*3,0– 8,6*
Vescica	276	*36,3*	*30,7–42,5*	178	*29,9*	*24,8*	*18,9–31,9*
Mammella . . .	104	*44,2*	*34,7–54,6*	65	*43,3*	*36,9*	*25,3–49,8*
Collo dell'utero .	303	*43,0*	*37,3–48,8*	182	*34,0*	*27,8*	*21,4–34,9*
Corpo dell'utero	36	*50,0*	*33,0–67,0*	20	*50,0*	*34,9*	*15,3–59,1*
TOTALE . . .	**1.782**	***27,4***		**1.194**	***23,8***	***18,7***	

Sui 1.782 pazienti trattati negli anni 1953-59, abbiamo analizzato, per ciascuna delle localizzazioni e per il totale, la percentuale di sopravvivenza a 3 anni dall'inizio del trattamento radioterapico; e sui 1.194, relativi al periodo dal 1953 al 1957, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni, sempre con la valutazione dell'intervallo fiduciale al 95 % (tav. 2). Gli stessi dati sono riportati in grafici (graff. 4 e 5).



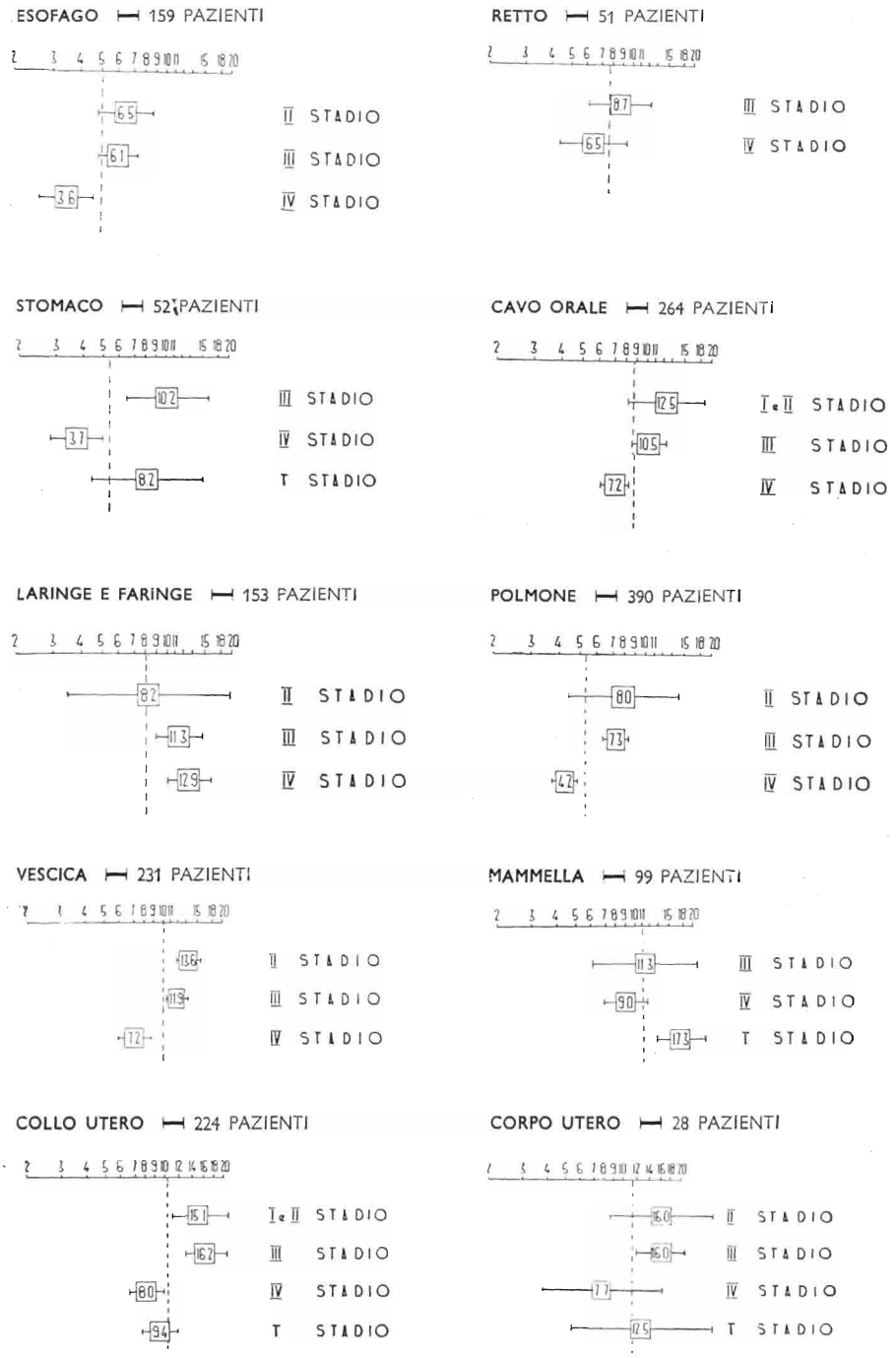
Graf. 4 – *Malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1959: percentuale di sopravviventi a 3 anni, secondo la sede del tumore.*



Graf. 5 – *Malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1957: percentuale di sopravviventi a 5 anni, secondo la sede del tumore.*

I tempi medi di sopravvivenza dei vari gruppi sono stati paragonati fra di loro in base all'analisi della varianza. Dal punto di vista grafico, però, ci sembra dimostrativo confrontare le medie geometriche di sopravvivenza per i principali gruppi, segnandole, su scala orizzontale logaritmica, ai due lati di una linea verticale raffigurante la media generale dell'intera serie. La media numerica di ogni singolo gruppo è indicata in un piccolo rettangolo collocato nella debita sede, a destra o a sinistra della verticale, e dentro il quale — dato che la distribuzione dei casi è lognormale — è scritto l'antilogaritmo della corrispondente media dei logaritmi. I limiti di fiducia per ogni media, calcolati al 95 %, sono rappresentati da due segmenti di retta simmetrici rispetto al valore medio, che sono uguali fra loro, poiché la scala dei tempi è logaritmica (graf. 6).

Grosso modo, se la linea dell'intervallo fiduciale interseca la grande media, si può ritenere che la deviazione non sia significativa; mentre se non



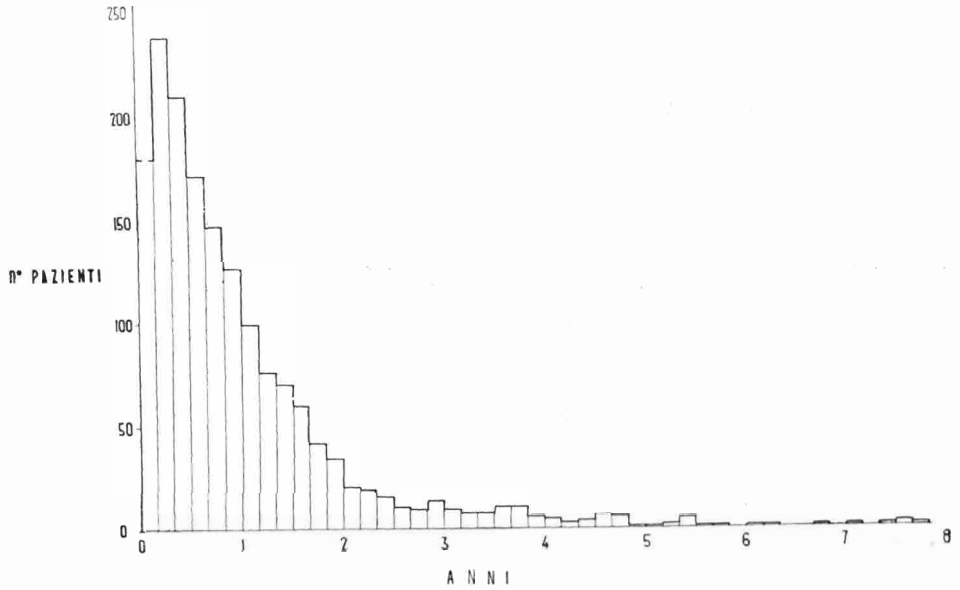
Graf. 6 – *Sopravvivenza media di malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961 e morti al 31 dicembre 1962, secondo la sede e lo stadio del tumore* (a).

(*a*) Con T sono stati indicati i casi sottoposti ad intervento chirurgico prima della radioterapia, per i quali non era possibile una valutazione precisa delle dimensioni preoperatorie della neoplasia primitiva.

la interseca, la deviazione è significativa con limite di fiducia del 95 %, com'è confermato dal test *t* di Student.

Confrontando fra loro i singoli tratti dei segmenti corrispondenti agli intervalli di fiducia, si può rilevare se gli scostamenti fra i vari gruppi siano significativi

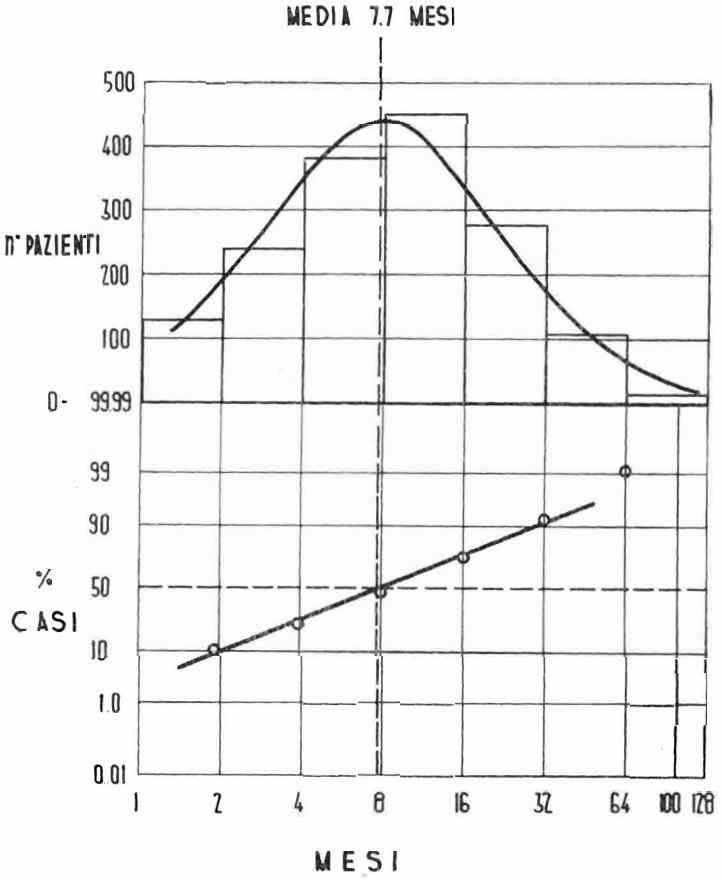
È stato dimostrato, e le nostre analisi confermano, che la distribuzione dei tempi di sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro rivela una evidente regolarità, con caratteri abbastanza costanti in rapporto alla sede della malattia.



Graf. 7 – *Distribuzione dei malati di tumore, presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, morti al 31 dicembre 1962, secondo il tempo di sopravvivenza.*

Rappresentando graficamente tale distribuzione, si ottiene un istogramma dei morti secondo il tempo di sopravvivenza che segue un decorso asimmetrico (graf. 7). Se però sulle ascisse si indica il tempo con scala logaritmica, le frequenze di morte si distribuiscono pressapoco secondo una curva di tipo gaussiano, definita, come è noto, da due parametri: la media, in questo caso geometrica, coincidente con la mediana, e la deviazione standard. Tale distribuzione, detta lognormale, ha le stesse proprietà di quella normale e perciò permette di rappresentare con una retta, su carta di probabilità, il grafico di frequenza cumulativa. L'inclinazione della retta è in rapporto con l'andamento della mortalità.

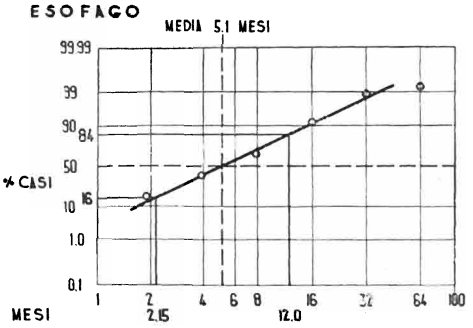
Questi grafici risultano particolarmente utili per analizzare gruppi piuttosto limitati, nei quali le fluttuazioni statistiche hanno influenza sfavorevole sulla valutazione dei parametri. In tali casi si ottengono valori più corretti segnando su carta di probabilità i punti ottenuti per la distribuzione cumulativa e tracciando la retta che meglio ad essi si adatta (graf. 8).



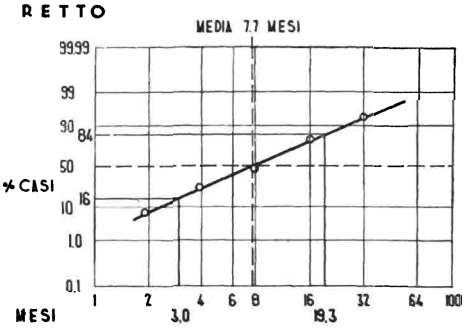
Graf. 8 – *Distribuzione lognormale e distribuzione cumulativa doppio - logaritmica dei malati di tumore presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, morti al 31 dicembre 1962, secondo il tempo di sopravvivenza.*

La media è data dall'ascissa del punto della retta corrispondente alla ordinata del 50 %. La deviazione standard è fornita dal valore assoluto della differenza tra la media e i valori corrispondenti alle ascisse dei punti della retta aventi come ordinata il 16 % e l'84 %. Presentiamo, oltre al grafico riguardante la casistica complessiva, anche quelli relativi ai tempi di sopravvivenza dei dieci principali gruppi di tumori da noi studiati (graf. 9 - Distribuzione cumulativa doppio-logaritmica dei malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1961, morti al 31 dicembre 1962, secondo il tempo di sopravvivenza, per sede del tumore).

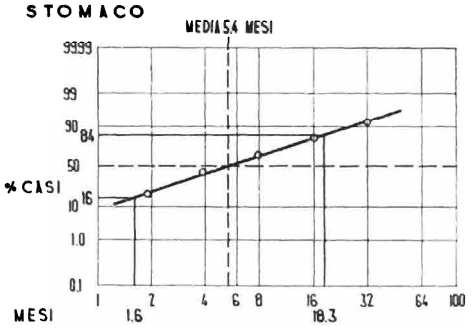
ESOFAGO



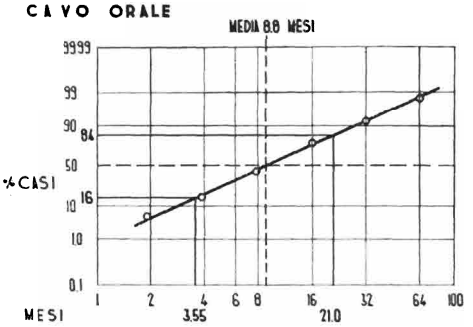
RETTO



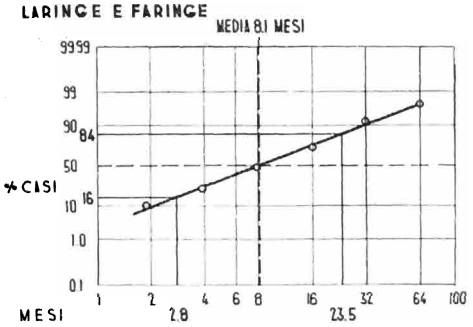
STOMACO



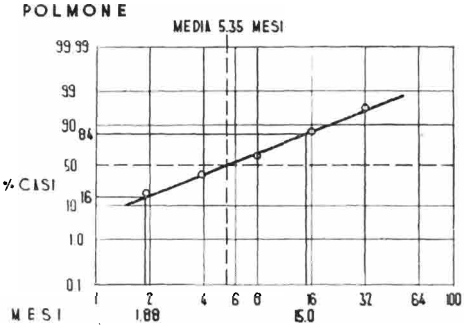
CAVO ORALE



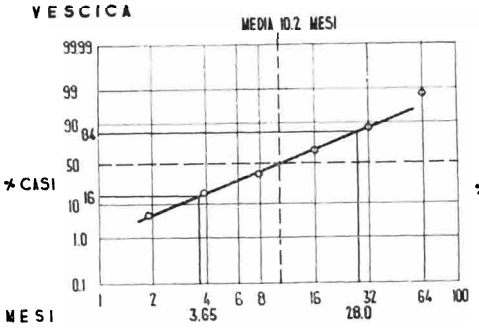
LARINGE E FARINGE



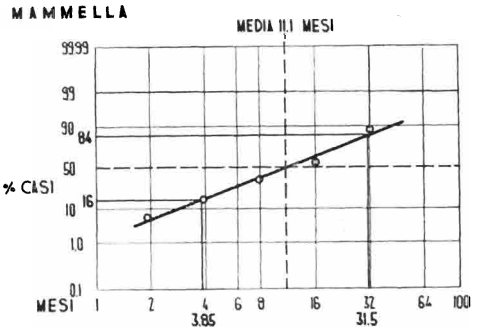
POLMONE



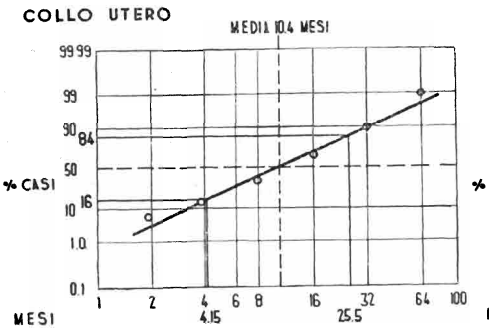
VESCICA



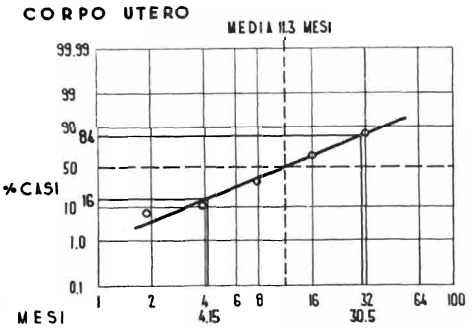
MAMMELLA



COLLO UTERO

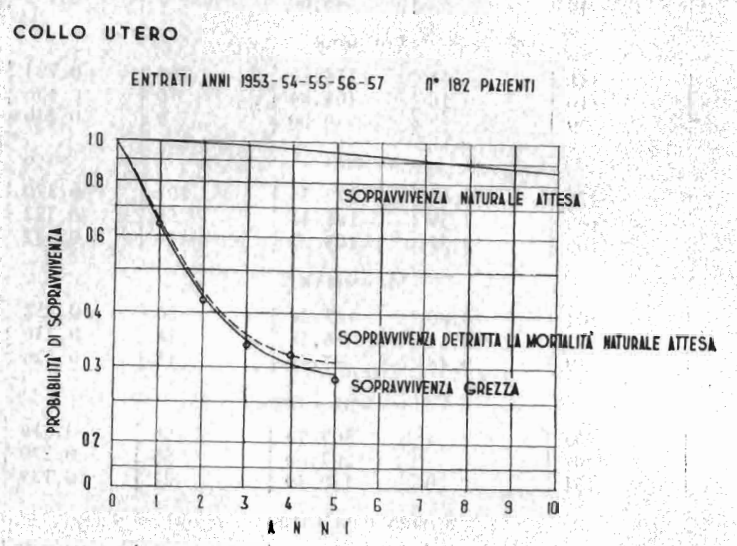


CORPO UTERO



Per valutare la proporzione dei pazienti sopravvissuti dopo determinati periodi di tempo dal trattamento, abbiamo seguito un metodo attuariale, detraendo dal totale il numero dei pazienti morti per malattie intercorrenti, limitatamente beninteso a quei casi su cui si ha sicura notizia di decesso per cause diverse dal tumore. I numeri frazionari corrispondono ai periodi di tempo nei quali i pazienti morti per malattie intercorrenti sono sopravvissuti durante l'ultimo anno. È stato calcolato il tasso annuo di mortalità a vari intervalli di tempo dall'inizio della radioterapia, rappresentato dal quoziente tra il numero di pazienti morti nell'intervallo considerato e il numero di pazienti esposti al rischio di decesso per cancro sempre nel medesimo lasso di tempo (tavv. 3 e 4).

Nei vari gruppi della nostra casistica, si constata come la probabilità di sopravvivenza nel 4° e nel 5° anno vada avvicinandosi all'unità e come i risultati ottenuti nei primi 3 o 4 anni permettano di prevedere, con buona attendibilità, l'andamento negli anni successivi. Perciò, rappresentando in grafico il valore delle sopravvivenze, considerate col metodo attuariale, per tempi successivamente crescenti, si ottiene, come nell'esempio riportato nel grafico 10 e relativo al cancro del collo dell'utero sottoposto a radioterapia, una curva che tende ad assumere un andamento quasi parallelo al grafico di mortalità naturale attesa della popolazione. Controlli e confronti sul decorso di tale curva si possono ottenere rifacendo il calcolo col metodo di Stocks, come fu proposto da Paterson: e cioè valutando il tasso della frequenza di morte dalle tabelle di mortalità della popolazioni italiana edite dall'Istituto Centrale di Statistica e quindi raffrontando i dati con quelli di mortalità grezza della nostra serie.



Graf. 10 – *Curva della probabilità di sopravvivenza, relativa a un gruppo di 182 malate di cancro del collo dell'utero prese in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1957.*

Tav. 3 – Malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1959 e osservati per tre anni: tassi annui di mortalità e di sopravvivenza, secondo la sede del tumore (*a*).

Anno di osservazione	Malati osservati	Morti per malattia intercorrente	Esposti al rischio di morte per tumore	Morti per tumore	Tasso annuo di mortalità	Tasso annuo di sopravvivenza
			Totale			
1°	1.782	21,53	1.760,47	870	0,494	0,506
2°	878	6,12	871,88	317	0,363	0,637
3°	547	2,15	544,85	81	0,149	0,851
			Esofago			
1°	149	0,81	148,19	123	0,830	0,170
2°	25	—	25,00	19	0,760	0,240
3°	6	—	6,00	—	—	1,000
			Retto			
1°	46	—	46,00	23	0,500	0,500
2°	23	—	23,00	12	0,521	0,479
3°	11	—	11,00	—	—	1,000
			Stomaco			
1°	56	0,40	55,60	31	0,557	0,443
2°	24	—	24,00	5	0,208	0,792
3°	19	—	19,00	4	0,210	0,790
			Cavo orale			
1°	293	6,55	286,45	143	0,499	0,501
2°	139	1,33	137,67	45	0,326	0,674
3°	91	0,90	90,10	11	0,122	0,878
			Laringe-faringe			
1°	138	3,94	134,06	54	0,402	0,598
2°	78	1,22	76,78	30	0,392	0,608
3°	46	—	46,00	7	0,152	0,848
			Polmone			
1°	381	5,41	375,59	264	0,704	0,296
2°	110	0,16	109,84	70	0,636	0,364
3°	39	—	39,00	9	0,230	0,770
			Vescica			
1°	276	3,62	272,38	101	0,370	0,630
2°	168	2,59	165,41	55	0,332	0,668
3°	106	0,27	105,73	14	0,132	0,868
			Mammella			
1°	104	0,80	103,20	26	0,252	0,748
2°	77	0,82	76,18	18	0,236	0,764
3°	58	0,48	57,52	13	0,226	0,774
			Collo dell'utero			
1°	303	—	303,00	96	0,316	0,684
2°	207	—	207,00	56	0,270	0,730
3°	151	0,50	150,50	21	0,139	0,861
			Corpo dell'utero			
1°	36	—	36,00	9	0,249	0,751
2°	27	—	27,00	7	0,259	0,741
3°	20	—	20,00	2	0,100	0,900

(*a*) Per le percentuali dei sopravviventi dopo 3 anni dall'inizio della cura vedi tav. 2.

Tav. 4 – MALATI PRESI IN CURA DALL'OTTOBRE 1953 AL 31 DICEMBRE 1957 E OSSERVATI PER 5 ANNI: TASSI ANNUI DI MORTALITÀ E DI SOPRAVVIVENZA, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE (*a*)

ANNO DI OSSERVAZIONE	MALATI OSSERVATI	MORTI PER MALATTIA INTERCORRENTE	ESPOSTI AL RISCHIO DI MORTE PER TUMORE	MORTI PER TUMORE	TASSO ANNUO DI MORTALITÀ	TASSO ANNUO DI SOPRAVVIVENZA
			TOTALE			
1°	1.194	14,91	1.179,09	600	0,508	0,492
2°	570	4,24	565,76	227	0,401	0,599
3°	333	1,12	331,88	59	0,178	0,822
4°	272	1,74	270,26	39	0,144	0,856
5°	229	0,64	228,36	22	0,096	0,904
			ESOFAGO			
1°	115	0,81	114,19	95	0,830	0,170
2°	19	—	19,00	16	0,840	0,160
3°	3	—	3,00	—	—	1,000
4°	3	—	3,00	1	0,333	0,667
5°	2	—	2,00	—	—	1,000
			RETTO			
1°	29	—	29,00	15	0,516	0,484
2°	14	—	14,00	7	0,500	0,500
3°	7	—	7,00	—	—	1,000
4°	7	—	7,00	2	0,286	0,714
5°	5	—	5,00	—	—	1,000
			STOMACO			
1°	38	0,40	37,60	17	0,451	0,549
2°	20	—	20,00	3	0,150	0,850
3°	17	—	17,00	3	0,176	0,824
4°	14	—	14,00	1	0,071	0,929
5°	13	—	13,00	1	0,077	0,923
			CAVO ORALE			
1°	194	5,03	188,97	92	0,486	0,514
2°	94	0,70	93,30	35	0,376	0,624
3°	57	—	57,00	8	0,140	0,860
4°	49	0,20	48,80	4	0,081	0,919
5°	44	—	44,00	6	0,136	0,864
			LARINGE-FARINGE			
1°	86	3,22	82,78	32	0,387	0,613
2°	49	1,22	47,78	19	0,397	0,603
3°	28	—	28,00	4	0,142	0,858
4°	24	—	24,00	6	0,250	0,750
5°	18	—	18,00	1	0,056	0,944
			POLMONE			
1°	287	3,89	283,11	193	0,680	0,320
2°	89	—	89,00	56	0,630	0,370
3°	33	—	33,00	8	0,242	0,758
4°	25	—	25,00	6	0,240	0,760
5°	19	—	19,00	3	0,158	0,842

(*a*) Per le percentuali dei sopravviventi dopo 5 anni dall'inizio della cura vedi tav. 2.

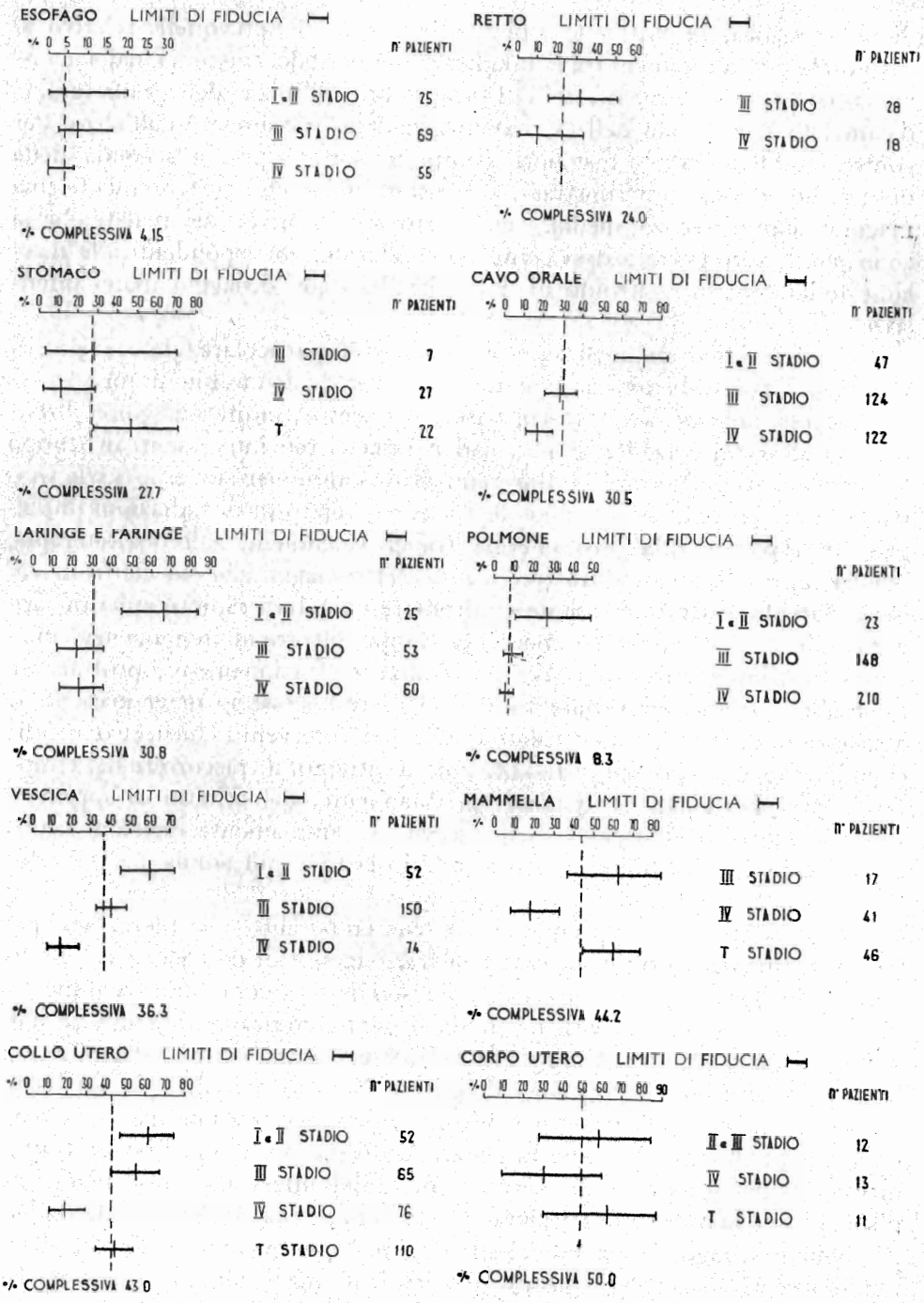
Segue Tav. 4 - Malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1857 e osservati per 5 anni: tassi annui di mortalità e di soprvavvivenza, secondo la sede del tumore

Anno di osservazione	Malati osservati	Morti per malattia intercorrente	Esposti al rischio di morte per tumore	Morti per tumore	Tasso annuo di mortalità	Tasso annuo di sopravvivenza
			Vescica			
1°	178	1,56	176,44	69	0,391	0,609
2°	105	1,50	103,50	41	0,396	0,604
3°	59	—	59,00	11	0,186	0,814
4°	48	1,06	46,94	6	0,128	0,872
5°	40	0,64	39,36	2	0,050	0,950
			Mammella			
1°	65	—	65,00	15	0,231	0,769
2°	50	0,82	49,18	9	0,184	0,816
3°	40	0,62	39,38	8	0,203	0,797
4°	31	0,48	30,52	8	0,262	0,738
5°	22	—	22,00	—	—	1,000
			Collo dell'utero			
1°	182	—	182,00	66	0,362	0,638
2°	116	—	116,00	39	0,336	0,664
3°	77	0,50	76,50	15	0,196	0,804
4°	61	—	61,00	3	0,049	0,951
5°	58	—	58,00	8	0,138	0,862
			Corpo dell'utero			
1°	20	—	20,00	6	0,300	0,700
2°	14	—	14,00	2	0,143	0,857
3°	12	—	12,00	2	0,166	0,834
4°	10	—	10,00	2	0,200	0,800
5°	8	—	8,00	1	0,125	0,875

Dati degni di attenzione scaturiscono dall'analisi, per ciascun gruppo neoplastico, sia del tempo medio di sopravvivenza (graf. 6), sia delle percentuali di sopravvivenza a 3 (graf. 11) e a 5 anni anche suddivise secondo lo stadio, sempre classificato sulla base del sistema TNM.

Com'era da attendersi, l'analisi della varianza e il test *t* di Student confermano che — in accordo con quanto abbiamo cercato graficamente, sia pure in modo approssimativo, di rappresentare — per quasi tutte le localizzazioni si riscontrano, per quanto in modo non regolare, differenze statisticamente significative di diminuzione delle percentuali di sopravvivenza correlate all'avanzare dello stadio. Non è qui la sede adatta per sottoporre a valutazione critica questi rilievi, che contiamo di commentare altrove.

Da altre nostre analisi — su cui qui dobbiamo sorvolare, per non appesantire troppo la documentazione — risulta un'ulteriore constatazione degna



Graf. 11 – *Percentuali di sopravviventi a 3 anni tra malati presi in cura dall'ottobre 1953 al 31 dicembre 1959 secondo la sede e lo stadio del tumore* (a).

(*a*) Con T sono stati indicati i casi sottoposti ad intervento chirurgico prima della radioterapia, per i quali non era possibile una valutazione precisa delle dimensioni preoperatorie della neoplasia primitiva.

di nota: manca, in tutti i gruppi — compreso, si noti, quello relativo al cavo orale — un rapporto fra la lunghezza del periodo trascorso dalla comparsa dei primi sintomi riferibili al tumore fino all'inizio della radioterapia da un lato e la durata della sopravvivenza dopo trattamento dall'altro. Per contro, suddividendo i maggiori gruppi in sottogruppi, a seconda della dose radioterapica somministrata, si constata pressoché costantemente una maggior sopravvivenza media, con scarto significativo, dei malati che si sono potuti sottoporre a dosi complessive elevate, corrispondenti alle massime tollerabili, in confronto di quelli irradiati con dosaggio meno intensivo.

Ci riserbiamo di analizzare in modo più particolareggiato i singoli gruppi — come abbiamo già tentato di fare per qualcuno più numeroso — quando essi abbiano assunto, col passar del tempo, entità maggiore. Prenderemo allora in considerazione i vari parametri più interessanti in campo terapeutico, in particolare le differenti dosi somministrate e le varie modalità di erogazione, eventualmente anche i diversi tipi di radiazioni impiegati, in rapporto alla loro energia (raggi Roentgent, telecobaltoterapia, betatrone) e alla loro natura (radiazioni elettromagnetiche ed elettroni veloci). Sarebbe certo interessante confrontare i risultati radioterapici in rapporto alle varie tecniche (numero dei campi, filtrazioni inomogenee, incidenza mobile) e ancor più rispetto ai diversi frazionamenti, protrazioni, intervalli di trattamento. Sarebbe d'altra parte necessario tener presenti le associazioni di cure, in particolare quella dell'intervento chirurgico e della chemioterapia, ai vari tipi di radioterapia. Frattanto, il trascorrere del tempo potrà forse permettere di passare, gradualmente, dal criterio di sopravvivenza a quello di guarigione. Tali analisi, se ampiamente estese ai centri di radioterapia, costituiranno senza dubbio la base più solida per la valutazione dei risultati.

È ovvio però che, prendendo in contemporanea considerazione parecchi parametri, i gruppi in esame si frazionano e di pari passo col diminuire della loro entità aumenta l'errore standard o comunque la difficoltà di attendibile confronto, così da perdersi ogni significato statistico, se non si può disporre di una gran quantità di osservazioni, sempre raccolte con la maggior possibile omogeneità di criteri. Non sono inoltre da sottacersi le enormi difficoltà di corretto confronto delle serie trattate con cure differenti o combinate, dato che in genere la diversa scelta del tipo di trattamento (in particolare l'indicazione o meno dell'intervento chirurgico) implica anche una differente selezione dei casi, specie nei riguardi dello stadio. Né, almeno secondo la mentalità italiana, si può, per ovvi motivi di coscienza, randomizzare a casaccio i gruppi destinati all'una o all'altra cura; anche se ciò vien fatto piuttosto largamente in taluni istituti stranieri, dove addirittura si affida la selezione a congegni meccanici. Si è quindi finora ben lontani, anche nei maggiori Istituti italiani per la cura dei tumori, dalla possibilità di troppo complesse analisi. È perciò preferibile cercar di racco-

gliere notizie statistiche sicure e sottoporle ad elaborazioni semplici, indirizzate a pochi chiari obbiettivi. Ma è indispensabile proseguire pazientemente su questa via, perché solo corrette statistiche potranno in avvenire costituire una guida sicura nella scelta dei metodi di cura, e in particolare delle tecniche radioterapiche.

RIASSUNTO

Su un gruppo di circa duemila cancerosi, tenuti in osservazione dopo il trattamento radioterapico, i più per almeno 5 anni, si abbozza uno studio statistico dei risultati curativi. Si prendono in esame, per non rendere complicata la trattazione, solo alcuni dati più facilmente rilevabili e misurabili e soprattutto il tempo di sopravvivenza. L'elaborazione, per quanto attenta e rigorosa, è svolta con metodi semplici, basati su calcoli facili, tali da essere alla portata di qualunque medico.

I tempi medi e le percentuali di sopravvivenza dei vari gruppi sono stati paragonati fra di loro in base all'analisi della varianza e altresì rappresentati con metodi grafici che consentono un facile confronto delle medie geometriche di sopravvivenza, con indicazione dei limiti di fiducia.

Valutando, mediante un metodo attuariale, la proporzione di pazienti sopravvissuti dopo determinati periodi, si constata come i risultati ottenuti nei primi 3 o 4 anni permettano di prevedere, con buona attendibilità, l'andamento negli anni successivi.

RÉSUMÉ

On essaie d'effectuer une étude statistique des résultats des traitements de deux mille malades de cancer environ qui ont été tenus en observation pendant cinq années au moins après le traitement radiothérapique. Pour simplifier l'exposition, on examine seulement les données les plus faciles à recueillir et à mésurer, et surtout le temps de survie. L'élaboration tout en étant rigoureuse, est effectuée par des méthodes trés simples, fondées sur des calculs à la porté de n'importe quel médecin.

Les temps moyen et les pourcentages de survie des différents groupes sont comparés entre eux sur la base de l'analyse de la variance; ils sont également représentés graphiquement de manière à permettre facilement la comparaison des moyennes géometriques de survie, avec l'indication des limites de confiance.

En évaluant par une méthode actuarielle le rapport des malades survivant après des périodes determinées on voit que les résultats obtenus dans les trois ou quatre premières années permettent de prévoir avec une bonne approximation le développement futur.

SUMMARY

An outline of the statistical study is given of the results of radio-therapy, on a group of about 2.000 persons with cancer, most of whom were observed for at least 5 years. So as not to complicate matters only certain data that are easily obtained and measured are examined, and in particular the duration of survival. The processing, though careful and rigorous, is done by simple methods, based on simple calculations that could be done by any doctor.

The average duration and percentages of survivals, in the various groups, were compared on the basis of variance analysis. They were also given graphical representation, that enable easy comparisons of the geometric means of survival, giving the degrees of reliability.

Evaluating, by an actuarial method the proportion of patients that survived after a specific period of time, it was found that the results obtained for the first 3 or 4 years, enable reliable forecasting of the trend for subsequent years.

Prof. PIETRO BUCALOSSI - Dott. MAURIZIO TURRI - Prof. UMBERTO VERONESI
dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

IL PROBLEMA DEL CAMPIONAMENTO NEGLI ESPERIMENTI DI TERAPIA ANTITUMORALE

La tendenza che domina attualmente la ricerca clinica, ossia la ricerca che ha l'uomo non solo come soggetto ma anche come oggetto di studio, è quella di rendere l'esperimento clinico il più possibile simile ad un esperimento di laboratorio.

Non poche sono le difficoltà che si incontrano per applicare alla realtà clinica i precetti classici della sperimentazione biologica. Tali precetti, trasferiti al campo clinico, possono essere così schematicamente riassunti:

a) raccolta di un « campione » di pazienti rappresentativo della popolazione da studiare;

b) ripartizione dei pazienti nei gruppi sperimentali (due o più) che devono risultare tra loro omogenei (cioè simili per quanto riguarda ogni altra cosa all'infuori dei trattamenti che si desidera porre a confronto);

c) valutazione e raccolta obiettive dei risultati sperimentali;

d) confronto diretto dei risultati ottenuti nei singoli gruppi sperimentali, nell'ambito di un unico esperimento clinico.

L'osservanza dei primi tre precetti costituisce una premessa indispensabile all'applicazione dell'ultimo: infatti il confronto diretto, mediante un test statistico di significatività, è giustificato e valido nella misura in cui è stato possibile ottenere gruppi sperimentali tra loro omogenei e risultati obiettivi; ogni inferenza è inoltre possibile per quel tanto che il « campione » dei pazienti è rappresentativo della popolazione in esame.

A numerose critiche si possono infatti esporre (1, 2) i cosiddetti saggi retrospettivi: quelli cioè in cui il confronto tra due o più gruppi viene effettuato avvalendosi di dati raccolti nella normale routine dei reparti; è possibile, per esempio, valutare in questo modo i meriti relativi di due differenti metodi di cura adottati in due epoche diverse. Insieme con molti altri, il principale e fondamentale appunto che si può muovere a tale procedimento è che la selezione dei pazienti e la loro attribuzione ai gruppi sperimentali non sono state compiute in modo strettamente casuale: ciò può portare alla fine alla costituzione di gruppi niente affatto omogenei.

Quello del campionamento è dunque il primo problema che lo sperimentatore si trova a dover affrontare e sembra, inoltre, essere anche il più importante, se è vero che dalla sua corretta soluzione dipende la validità di tutto un esperimento clinico. Ci si vuole qui occupare, in modo particolare, delle difficoltà che il campionamento presenta nel campo della terapia dei tumori maligni: infatti, ogni particolare settore della ricerca clinica possiede caratteristiche sue proprie che configurano in modo diverso lo stesso problema fondamentale. Tenendo ciò presente, risulta opportuno distinguere, nell'ambito della stessa sperimentazione clinica sui tumori, tra la sperimentazione in pazienti sottoposti a terapia radicale (chirurgica o radiologica) e quella in pazienti sottoposti a terapia palliativa (medica, radiologica o chirurgica).

Nel campo della terapia chirurgica o radiologica radicale, in cui i risultati devono essere raccolti e valutati a notevole distanza di tempo dal momento della cura (da 5 a 10 anni), le maggiori difficoltà si incontrano proprio nella raccolta del campione, mentre non crea di solito problemi particolarmente ardui la valutazione dei risultati ottenuti, che si fonda su criteri più che mai obiettivi quali la proporzione dei sopravviventi, la durata della sopravvivenza e così via.

Il problema della valutazione dei risultati acquista uno speciale rilievo nel campo della terapia medica o palliativa in genere, in cui è necessario ricorrere a criteri più fini di quello della sopravvivenza ma che possono rivelarsi, alla fine, non altrettanto obiettivi.

Quando si parla di « problema del campionamento dei malati » ci si riferisce, in realtà, a tutta una serie di difficoltà che conviene prendere in esame una alla volta.

Difficoltà di natura etica

Molto è stato scritto, in Italia e fuori (3, 4, 5, 6), sui problemi etici e deontologici connessi alla sperimentazione sull'uomo. Come Paterson rileva (7), nel campo della terapia antitumorale il ricercatore sa, nel decidere tra due diversi metodi di cura, che spesso tale decisione può significare vita o morte per il malato; questo fatto costituisce un potente fattore emotivo, sia per il ricercatore sia per il malato: l'importanza del problema etico può così risultarne accentuata. D'altra parte queste difficoltà di natura etica si riflettono direttamente sul disegno dell'esperimento clinico, perchè lo sperimentatore rifugge dal porre a confronto due metodi alternativi i cui effetti egli ritiene siano assai differenti: desidera cioè che il rischio dei pazienti sottoposti all'uno e di quelli sottoposti all'altro tipo di terapia non sia molto diverso. Questo atteggiamento, del resto più che giustificato, fa sì che si pongano a confronto più spesso terapie i cui risultati differiscono di poco: i riflessi di ciò sulle dimensioni del campione

sono palesi. Infatti se, a parità di altre condizioni, si desiderano porre in evidenza (cioè dimostrare significativamente diverse) differenze di piccola entità, occorre aumentare il numero dei pazienti di ciascun gruppo di trattamento.

Quanto precede vale soprattutto per le terapie radicali (chirurgica o radiologica). Per le terapie di tipo palliativo (chirurgiche, mediche o radiologiche) le cose stanno un pò diversamente: anche qui le differenze da porre in evidenza, qualora esistano, sono di piccola entità e, conseguentemente, occorre raccogliere campioni di una certa mole, ma non tanto perchè è lo sperimentatore a scegliere solo determinati tipi di confronto, quanto perchè non ci si attendono dai nuovi tipi di terapia risultati molto superiori o molto inferiori a quelli ottenuti con farmaci o terapie standard già largamente sperimentati. Nè mancano casi in cui il confronto è stato fatto tra un farmaco supposto efficace ed un placebo. Un gruppo di ricercatori americani, sotto la guida di Brendler (8), ha infatti condotto uno studio cooperativo sull'efficacia dello stilbestrolo in confronto a quella del lattosio nei pazienti affetti da carcinoma prostatico in stadio avanzato. Non si tratta certamente di esempi di scarso senso di responsabilità professionale da parte di un gruppo di medici che hanno sottoposto alcuni malati ad una terapia ritenuta sia pur modestamente efficace, mentre ne hanno lasciati altri del tutto privi. Un esperimento di tal fatta non meriterebbe del resto di essere preso in considerazione neppure sul piano strettamente scientifico: se già si sa infatti che un farmaco è attivo, un esperimento programmato per saggiarne l'efficacia sarebbe del tutto superfluo. L'esperimento più sopra citato può essere piuttosto un bell'esempio del pessimismo che il clinico nutre nei confronti di talune terapie. I ricercatori americani avevano evidentemente buoni motivi per dubitare della reale efficacia dello stilbestrolo nella cura del carcinoma prostatico nel particolare gruppo di malati da essi prescelto, se sono stati indotti a confrontarlo con una sostanza sicuramente inerte: i risultati ottenuti hanno pienamente giustificato, a quanto pare, tale pessimismo perchè non è stato possibile dimostrare una differenza significativa tra i due tipi di trattamento.

Difficoltà della definizione della popolazione da studiare

Quando si definiscono i criteri in base ai quali dovranno essere scelti i malati ammessi alla sperimentazione, si indicano anche i limiti della inferenza: infatti, i risultati ottenuti dall'esperimento saranno generalizzabili solo a quei malati che corrispondono ai suddetti criteri di selezione, ancorchè il campionamento sia stato effettuato nel modo migliore possibile.

Se è vero che molti elementi diagnostici hanno anche significato prognostico e viceversa, una distinzione tra questi due gruppi può essere utile. Quando gli effetti di una terapia devono essere valutati a notevole distanza

di tempo, è chiaro che tutti quei criteri capaci di far valutare il rischio cui ogni malato è esposto acquistano una notevole importanza all'atto della selezione dei pazienti: i gruppi sperimentali dovranno infatti essere tra loro paragonabili non solo per quel che riguarda la diagnosi clinica ma anche per quel che riguarda la prognosi. Ciò vale non solo per quei casi in cui si tiene conto della durata della vita dei singoli malati, ma anche per quelli in cui si registrano altri segni obiettivi di progressione o di regresso della malattia.

La definizione dei criteri di selezione dei malati da ammettere al saggio non presenta di solito particolari difficoltà nel caso si debbano confrontare tra loro interventi terapeutici di tipo radicale, anche se qualche disparità d'opinione esiste a proposito dei differenti stadi di un processo morboso e, conseguentemente, sulla opportunità di sottoporre taluni pazienti ad un determinato tipo di terapia. I diversi criteri di classificazione seguiti nella scelta dei malati possono rendere non confrontabili i risultati ottenuti in centri ospedalieri diversi: da ciò la necessità di uniformare la selezione dei malati quando si programmano esperimenti da effettuare simultaneamente in più di un centro.

I criteri di selezione, fissati di volta in volta a seconda dell'esperimento che si intende programmare, rappresentano spesso una restrizione di quelli comunemente utilizzati in clinica per la diagnosi e la valutazione prognostica della forma morbosa in esame: si tende cioè a scegliere il malato « più rappresentativo », ossia più prossimo alla moda della popolazione, trascurando invece quei pazienti che se ne scostano. Questa restrizione comporta importanti vantaggi pratici attraverso la riduzione della variabilità del materiale sperimentale: più facile ottenimento della omogeneità dei gruppi sperimentali mediante assortimento casuale di malati; riduzione del numero complessivo di osservazioni necessarie; aumento della sensibilità dell'esperimento.

Un esperimento clinico condotto su pazienti selezionati e magari stratificati, entro ciascun gruppo sperimentale, a seconda di talune caratteristiche comuni, può dare una certa impressione di artificiosità a chi è abituato alla normale routine dei reparti ospedalieri: ma pensare di ottenere le stesse informazioni e nello stesso lasso di tempo applicando disordinatamente i trattamenti da confrontare ai pazienti via via ammessi nei reparti è semplicemente illusorio; tale è la variabilità del materiale sperimentale che risultati sicuri potrebbero essere ottenuti solo raccogliendo un numero enormemente elevato di pazienti e nel corso di molti anni.

Nel caso della sperimentazione su terapie non radicali, la selezione dei pazienti è un problema più difficile perchè, come Karnofsky et al. (9) rilevano, molti fattori sono in gioco nel limitare la libertà d'azione dello sperimentatore. Innanzitutto occorre escludere dalla sperimentazione tutti i pazienti suscettibili di terapia radicale; alcuni dei pazienti sicuramente affetti da cancro non hanno manifestazioni morbose utilizzabili come cri-

teri di risposta alla chemioterapia, altri possono rifiutare di partecipare ad un esperimento di terapia; un determinato paziente può presentare delle complicazioni, in rapporto o meno con la malattia tumorale, che lo rendono inadatto a studi specifici. In questo particolare settore della ricerca clinica si acutizza l'importanza dei criteri prognostici: la prognosi viene di solito formulata dal clinico in base alla propria esperienza, cioè seguendo un metodo empirico e soggettivo. Tentativi di valutare in modo più obiettivo il significato prognostico di molti sintomi e segni clinici sono stati compiuti soprattutto da ricercatori impegnati nello studio dei farmaci antileucemici (10, 11). Risulta qui particolarmente evidente il fatto che ogni giudizio clinico (diagnostico, prognostico o di valutazione dello stato del malato) si fonda sulla integrazione di parecchi criteri (10). Partendo da questa constatazione, Gehan (11) ha prospettato quello della prognosi come un classico problema di regressione multipla, in cui la probabilità che un malato vada incontro a remissione è assunta come variabile dipendente, mentre i diversi segni e dati clinici costituiscono altrettante variabili indipendenti. Il peso che compete ad ogni variabile indipendente viene determinato studiando un gruppo di malati e costituisce una misura della capacità prognostica di ciascun criterio. Gehan ha valutato in questo modo l'importanza prognostica relativa, nei malati di leucemia cronica, di ben 17 diversi segni e dati clinici.

Si pensa che, se un analogo studio fosse condotto su altri tipi di malati e si considerasse, anzichè la probabilità di remissione, il rischio di recidiva o la probabilità di sopravvivenza dopo un prefissato numero di anni, sarebbe possibile valutare il significato prognostico di diversi segni clinici e dati obiettivi. La conoscenza di tale significato, espresso numericamente, consentirebbe di ottenere, quando si debba effettuare un esperimento clinico, un campione di malati omogeneo per quanto riguarda la prognosi: si tratterebbe infatti di ammettere al saggio solo i malati aventi un ugual valore di tale probabilità di sopravvivenza.

Si può essere senz'altro d'accordo con Paterson (7, 12) quando afferma che i criteri per la scelta dei pazienti da ammettere ad un saggio terapeutico devono essere chiari ed inequivocabili: tali criteri devono d'altra parte consentire l'inclusione della maggior parte dei casi appartenenti ad una determinata categoria nosologica. Una volta che l'esperimento ha avuto inizio non dovrebbe essere consentito modificare i criteri di selezione inizialmente stabiliti o aggiungerne, tacitamente o meno, di nuovi.

Chiunque dovrebbe cioè essere in grado di definire le caratteristiche del campione di pazienti raccolto per sapere a quale tipo di malati le conclusioni cui l'esperimento ha condotto sono generalizzabili. Chiarezza e semplicità dei criteri di selezione sono presupposti indispensabili ad ogni sperimentazione da effettuare in centri diversi: in questi casi infatti la scelta dei malati dovrà essere compiuta necessariamente da persone differenti ed aumenta perciò il rischio di ottenere campioni non omogenei.

I criteri che hanno guidato i ricercatori nella scelta dei pazienti da sottoporre all'esperimento clinico si trovano per lo più descritti nelle relazioni sulle esperienze effettuate da diversi autori. Non sempre però tali descrizioni riescono ad essere esaurienti, cosicchè è difficile per il lettore farsi un'idea precisa del tipo di malati sottoposti all'esperimento. In molti casi poi risulta evidente come sia difficile, in fase di programmazione, individuare tutti quei caratteri capaci di rendere tra loro diversi, e perciò non comparabili, i gruppi sperimentali.

Un gruppo di ricercatori americani ha studiato, cooperativamente, l'efficacia della trietilentiofosforamide (Tio-TEPA) come coadiuvante della mastectomia radicale nella cura del carcinoma mammario (13); essi non hanno considerato, tra i criteri di selezione, lo stato menopausale delle pazienti: pensavano evidentemente che l'assortimento casuale avrebbe ripartito egualmente nei due gruppi sperimentali le donne in menopausa e le altre. Ciò non è invece sempre accaduto, perchè in uno degli esperimenti riportati si osserva una proporzione significativamente più elevata di donne in menopausa nel gruppo di controllo rispetto al gruppo sottoposto a trattamento. Rilevando questo fatto, gli AA. affermano che il suo significato potrà essere chiarito solo al termine dell'esperimento, in quanto i dati pubblicati costituiscono soltanto un risultato preliminare. Anche il lettore però non può farsi alcuna idea della influenza di tale inomogeneità dei gruppi sperimentali sui risultati dell'intero esperimento clinico, dal momento che nell'articolo in questione non viene indicata la proporzione di successi e di insuccessi all'interno dei sottogruppi.

Paterson e Russell (14) hanno studiato l'effetto della castrazione radiologica nelle donne affette da carcinoma mammario. Le pazienti furono ripartite in due gruppi di età: quelle aventi meno di 45 anni e quelle di età compresa tra i 45 e i 54 anni. Entro questi due gruppi di età non furono rilevate differenze significative, per quanto riguarda il numero delle donne sopravviventi dopo tre anni, tra il gruppo delle pazienti sottoposte al trattamento e quello delle pazienti non sottoposte a castrazione; dal momento che, negli stessi gruppi di età, la proporzione controlli/trattate è simile, è possibile confrontare le sopravvivenze in tali gruppi senza tenere conto del trattamento ricevuto dalle singole pazienti. Si può così osservare una significativamente più elevata proporzione di sopravviventi tra le donne che hanno superato i 45 anni rispetto a quelle più giovani. Gli AA. propongono poi un'altra classificazione delle pazienti: soggetti operati (in cui cioè la castrazione ha valore profilattico) e soggetti inoperabili (in cui la castrazione radiologica ha valore di intervento palliativo). Il numero delle sopravviventi, dopo tre anni, è significativamente più elevato nel primo gruppo rispetto al secondo. Trascurando la non opportunità di saggiare contemporaneamente interventi terapeutici di assai diverso significato e senza contare che la differenza osservata può essere attribuita al fatto che non tutte le pazienti operate sarebbero comunque andate incontro a recidiva

o a metastasi, si può sollevare a questo punto una obiezione di carattere metodologico: questa seconda classificazione (per gravità della malattia) è sovrapposta alla prima (per età, ossia per stato menopausale), ma in quale modo? Non viene infatti indicato il numero di donne aventi meno di 45 anni e quello delle donne oltre i 25 anni nei due gruppi delle operate e delle inoperabili. La maggiore sopravvivenza osservata tra le donne di età più avanzata potrebbe essere semplicemente attribuita ad un minor numero di casi inoperabili incluso in tale gruppo o, viceversa, la maggiore sopravvivenza osservata nel gruppo delle pazienti operate potrebbe essere attribuita al maggior numero di donne in età avanzata in esso incluse.

L'adozione di criteri di selezione troppo restrittivi può talvolta portare alla raccolta di campioni poco adatti all'indagine che ci si propone di svolgere. Una critica di fondo potrebbe infatti essere mossa al lavoro di Brendler e Prout (8) sull'efficacia dello stilbestrolo nei confronti di un placebo nel tumore prostatico in fase avanzata. Gli AA. hanno, per comprensibili motivi di natura etica, limitato l'indagine a quei soggetti in cui la malattia era progredita al punto che solo un miglioramento cospicuo, del resto poco verosimilmente ottenibile, avrebbe potuto essere posto in evidenza. A ciò occorre aggiungere che i pazienti tendono solitamente a differenziarsi, e quindi a reagire diversamente ad ogni tipo d'intervento terapeutico, col progredire della malattia. Perciò, la scelta di soggetti in fase di malattia assai avanzata comporta, nel complesso, una diminuzione della sensibilità del dispositivo sperimentale, provocata e dalla ridotta capacità di risposta dei singoli malati e dall'aumento della variabilità del materiale sperimentale. È quindi preferibile sperimentare due metodi terapeutici di efficacia poco diversa su malati capaci di reagire, e quindi, eventualmente, di differenziarli, che metodi di efficacia apparentemente molto diversa su malati che, però, non sono in grado di distinguerli. In entrambi questi casi, infatti, ci si trova di fronte al problema di dover porre in evidenza piccole differenze: ma nella prima evenienza si opera con un materiale più omogeneo e più reattivo, nella seconda con un materiale più inerte e più eterogeneo.

Le dimensioni del campione

La determinazione delle dimensioni del campione, cioè del numero di pazienti che occorre raccogliere per effettuare un esperimento clinico, non presenta particolari difficoltà, una volta però che siano ben chiari gli scopi dell'indagine che si intende programmare. Da questo punto di vista possiamo, con Gehan (15), distinguere almeno quattro diversi tipi di esperimento clinico:

a) saggio esplorativo, inteso a stabilire il dosaggio necessario e sufficiente per rilevare eventuali effetti terapeutici;

b) saggio preliminare, inteso ad accertare se un determinato dosaggio o una determinata modalità di terapia meritano di essere ulteriormente studiati;

c) saggio di efficacia, inteso a sistemare, con uno specificato grado di precisione, il valore di una determinata terapia;

d) saggio di confronto, inteso ad accertare se un « nuovo » metodo terapeutico è superiore o no ad un metodo standard già in uso ed il cui valore è già sufficientemente stimato.

Nell'ignoranza dei possibili effetti, tossici e terapeutici, di una determinata sostanza, è ben difficile essere precisi in merito al numero dei malati occorrenti per un saggio esplorativo. D'altra parte, in questa fase molto precoce di una ricerca ci si può fondare tuttora sulla cosiddetta « impressione clinica » e limitarsi a raccomandare di saggiare diversi tipi di dosi ciascuno su alcuni pazienti. Se un farmaco od un metodo terapeutico superano questa prima fase, si può passare alla seconda, cioè ad un vero studio preliminare sull'efficacia del nuovo tipo di terapia. In questa fase si può adottare il metodo indicato da Gehan (16), assai simile a quelli in uso per il controllo di qualità, e per applicare il quale è necessario indicare semplicemente, sotto forma di percentuale, l'efficacia terapeutica supposta o desiderata ed i livelli dell'errore di prima e di seconda specie. Tabelline elaborate dall'A. consentono di determinare il numero dei malati da sottoporre al saggio: se nel complesso di tali pazienti si ottengono una o più risposte positive, si accetta, con lo specificato rischio di errore di prima specie, l'ipotesi che il farmaco possegga l'efficacia terapeutica indicata; se non si ottiene alcuna risposta positiva si respinge tale ipotesi, con lo specificato rischio di errore di seconda specie. Nella prima evenienza si potrà aumentare il numero dei malati ammessi al saggio in modo da passare ad un vero e proprio esperimento destinato a vagliare l'efficacia della terapia in esame; nella seconda evenienza occorrerà rivedere il dosaggio impiegato o scartare la sostanza in esame.

Il calcolo delle dimensioni del campione per quelli che sono stati indicati come saggio di efficacia e saggio di confronto possono addirittura essere evitati ricorrendo alle tabelle pubblicate in molti testi di statistica. Questi due tipi di esperimento sono del resto i soli che si effettuano nel campo delle terapie radicali ed anche i più frequenti nel campo delle terapie palliative. Quando si devono porre a confronto i meriti relativi di due diverse terapie, occorre ricordare che le dimensioni del campione sono legate:

1) al livello di significatività (o rischio d'errore di prima specie);

2) al rischio di non cogliere una differenza che pur esiste (o rischio d'errore di seconda specie);

3) alla variabilità inerente al materiale sperimentale;

4) all'entità della differenza che si desidera porre in evidenza, qualora realmente esista.

Quanto minori sono i rischi d'errore, che sono oltretutto tra loro legati in modo che non è possibile modificare l'uno senza che l'altro vari in direzione opposta, tanto maggiori dovranno essere le dimensioni del campione; queste dovranno inoltre aumentare con l'aumentare della variabilità inerente al materiale sperimentale: nel caso più comune, quando cioè il confronto è fatto tra due valori percentuali (ad esempio la percentuale dei sopravviventi dopo 5 anni nel gruppo sottoposto ad un « nuovo » trattamento, con la stessa percentuale osservata nel gruppo sottoposto ad un trattamento già in uso) occorre rilevare che la variabilità è legata non solo al numero di soggetti su cui è stata calcolata, ma anche al valore della percentuale stessa. È già stato più volte rilevato come le differenze che si desiderano porre in evidenza, nel campo della terapia antitumorale, siano di piccola entità: ciò obbliga ad ampliare notevolmente le dimensioni dell'esperimento. È ben difficile, perciò, che un solo istituto possa raccogliere, in un tempo non eccessivamente lungo, il numero di pazienti sufficiente agli scopi di una determinata indagine; deriva da ciò la necessità di coordinare l'attività di ricerca di parecchi centri in modo da poter disporre alla fine di un numero di osservazioni che garantisca al dispositivo sperimentale la necessaria sensibilità.

È forse opportuno rilevare, a questo proposito, come in molte pubblicazioni cliniche si ometta di indicare la sensibilità dell'esperimento attuato (cioè l'entità della differenza che esso sarebbe stato capace di cogliere), pur affermando che non sono state poste in evidenza differenze significative. Accade infatti che molti esperimenti vengano effettuati su un esiguo numero di soggetti e siano pertanto capaci di evidenziare differenze di entità tale che, qualora esistessero, salterebbero agli occhi, rendendo pressocchè superfluo il ricorso ad un test di significatività.

L'attività di ricerca cooperativa è andata acquistando, per il motivo più sopra indicato, un'importanza sempre maggiore: nel gennaio del 1959 si erano già costituiti, nei soli Stati Uniti, ben 19 gruppi per lo studio clinico dell'efficacia di farmaci antitumorali (18). Già si è avuto occasione di dire come tale tipo di ricerca esiga una accurata programmazione comprendente l'indicazione formale dei criteri per l'ammissione dei pazienti, la loro ripartizione nei gruppi sperimentali, la raccolta e la valutazione dei risultati ottenuti in ciascun gruppo. C'è da attendersi, in questi casi, un aumento della variabilità del materiale raccolto, ancorchè in fase di programmazione molti dettagli siano stati previsti e, in fase di esecuzione, i ricercatori partecipanti si siano scrupolosamente attenuti alle disposizioni concordate. Infatti, l'area geografica che è teatro dell'esperimento si è notevolmente ampliata e può conseguentemente aumentare l'eterogeneità dei pazienti ammessi al saggio; inoltre anche il tipo di assistenza generale che il malato riceve può essere diverso da centro a centro, così come diversi sono gli sperimentatori: ciò è particolarmente rilevante nel caso delle équipes chirurgiche. Questa accresciuta variabilità renderà necessario un au-

mento delle dimensioni dell'esperimento se si vuole che esso conservi inalterata la propria sensibilità.

Il disegno sperimentale di tipo sequenziale (19), particolarmente vantaggioso quando i risultati possono essere ottenuti entro breve tempo, non trova indicazioni particolari nel campo delle terapie antitumorali. Il risparmio di osservazioni e di tempo possono infatti essere ottenuti da un esperimento di tipo sequenziale soltanto quando i risultati forniti dai pazienti già ammessi sono noti prima di ammetterne numerosi altri; non è questo evidentemente il caso delle terapie antitumorali i cui risultati possono essere valutati solo a notevole distanza di tempo.

Ripartizione dei pazienti in gruppi sperimentali

Presupposto alla valutazione statistica, mediante un test di significatività, dei meriti relativi di due differenti terapie è che la scelta dei pazienti da sottoporre all'una e all'altra sia fatta secondo un procedimento strettamente casuale. Ciò non esclude la possibilità di raggruppare i malati a seconda di determinate caratteristiche comuni che si ritengono atte a rendere tali gruppi, o « strati », più omogenei. Trattando del problema della definizione della popolazione e, quindi, dei criteri per l'ammissione dei malati, si è rilevato come sia necessario identificare quei caratteri capaci di rendere taluni malati più simili tra loro. Gli effetti di una inefficiente stratificazione del campione sono stati illustrati da alcuni esempi tratti dalla letteratura (13, 14). Naturalmente all'interno di ciascuno strato occorrerà ripartire a caso i malati nei due gruppi di trattamento; infatti, il riconoscimento degli strati equivale alla identificazione di fonti, presunte o reali, di variazione da parte dello sperimentatore: all'interno di ogni strato non è però possibile indicare le cause di variazione ed occorre perciò affidarsi alla ripartizione casuale dei malati. Un modo di procedere, che può essere considerato come limite estremo della stratificazione, in quei casi in cui non è possibile utilizzare lo stesso paziente per confrontare due terapie diverse, è rappresentato dall'assortimento in coppie: ogni coppia è formata da pazienti molto simili tra loro per età, sesso, sede e stadio di malattia ed altri caratteri ritenuti di volta in volta importanti; ciascuno dei membri della coppia viene poi assegnato, a caso, ad uno dei due diversi gruppi di trattamento. Nella letteratura dedicata alla sperimentazione sui tumori non si trovano esempi di questo genere, perchè questa pratica incontra in tale campo particolari difficoltà: lo sperimentatore non è infatti sicuro di assortire pazienti tra loro più simili di quanto non lo siano rispetto a tutti gli altri. Inoltre, in una sperimentazione in cui i risultati vengono raccolti a notevole distanza di tempo, il rischio di perdere di vista qualche paziente è abbastanza elevato e, nel caso che i pazienti siano stati assortiti

in coppie, le perdite si raddoppiano perchè occorrerà eliminare dal confronto i malati rimasti spaiati, se si vorranno ancora valutare gli effetti delle terapie entro le singole coppie.

Raccolta dei risultati

Problemi diversi presentano, per quanto concerne la raccolta dei risultati, la sperimentazione con terapie di tipo radicale e quella con terapie palliative. Nel primo caso infatti occorre seguire i pazienti per un lungo periodo di tempo (da tre a cinque, a dieci anni, a seconda, del tipo e della sede del tumore); durante tale periodo il campione di malati raccolto nel corso della sperimentazione è esposto a due rischi: *a*) riduzione delle sue dimensioni iniziali perchè alcuni pazienti vengono perduti di vista; *b*) modificazioni qualitative all'interno dei diversi gruppi sperimentali e conseguente perdita di omogeneità degli stessi.

Se il gruppo di pazienti di cui si ignora la sorte fosse un sottocampione casuale dei pazienti inizialmente ammessi all'esperimento, sarebbe sufficiente tener conto fin dall'inizio delle eventuali perdite ed aumentare conseguentemente le dimensioni del campione. Ma nulla fa pensare che i pazienti vengano perduti di vista « per caso »: è anzi probabile che in tale sottogruppo la proporzione dei sopravviventi sia diversa da quella determinabile nel gruppo dei malati che poterono essere seguiti fino alla fine dell'esperimento. Questa considerazione obbliga ad essere assai poco tolleranti per quanto concerne le perdite di malati; questi non dovrebbero in ogni caso superare il cinque per cento di quelli inizialmente raccolti. Ciò comporta tutta una serie di misure organizzative che vanno dall'invito ai pazienti a sottoporsi a periodiche visite di controllo ai contatti coi medici curanti e, nei casi estremi, alle inchieste presso gli uffici anagrafici (1, 20).

Poco si può fare per ridurre l'eterogeneità che il campione potrà presentare al momento della raccolta dei risultati: infatti, anche se i malati ammessi all'esperimento sono tra loro assai simili e la ripartizione nei gruppi di trattamento è fatta a caso, non si può affatto essere sicuri che essi verranno trattati in maniera sostanzialmente simile per tutto il tempo che intercorre tra attuazione della terapia e raccolta dei risultati. A tale procedimento ideale si frappongono oltretutto esigenze di natura etica. Una interferenza importante, che può invece essere diminuita, è quella della mortalità naturale: è vantaggioso escludere da ogni esperimento a lunga scadenza pazienti di età avanzata.

Nel caso delle terapie palliative le difficoltà sono di natura diversa e coinvolgono soprattutto i criteri di valutazione degli effetti della terapia nel singolo malato; troppo grossolano è infatti il criterio della sopravvivenza che pure è un dato obiettivo. È necessario quindi ricorrere a criteri più

fini, ma certamente meno obiettivi in quanto fondati sostanzialmente sul giudizio del medico. Un tentativo di quantificare il giudizio clinico di miglioramento, stazionarietà e peggioramento delle pazienti affette da carcinoma mammario in fase avanzata fu compiuto nel 1949 da Walpole e Paterson (21) attraverso il calcolo di un indice chiamato Valore Clinico Medio (V. C. M.). Anche in lavori più recenti tale indice è considerato il mezzo migliore per valutare gli effetti di una terapia e se ne consiglia l'impiego in altre forme tumorali (22, 23).

Per ogni paziente si determina, all'atto del primo esame, il numero delle lesioni presenti ed il loro grado di sviluppo; successivamente i pazienti vengono accuratamente visitati ogni quattro settimane e si accerta, per ognuna delle singole lesioni precedentemente registrate e valutate, se vi è stato miglioramento, peggioramento o stazionarietà; a questi tre giudizi si fa corrispondere un punteggio: 2 punti per il miglioramento, 1 punto per la stazionarietà, 0 punti per il peggioramento. Tutte le valutazioni vengono sempre effettuate in riferimento alle condizioni iniziali delle lesioni ed il V. C. M. viene di volta in volta ottenuto sommando i punteggi relativi alle singole lesioni, dividendo tale somma per il numero delle lesioni stesse ed infine moltiplicando per una costante.

$$V.\,C.\,M. = \frac{\Sigma X_i}{n} \cdot k$$

in cui X_i può assumere soltanto i valori 0, 1 e 2 e si assume solitamente $k = 6$.

I principali vantaggi di questo metodo di punteggio consistono, secondo Atkins (23), nella possibilità di esprimere in forma numerica, e quindi adatta ad elaborazioni statistiche, il giudizio di progresso, stazionarietà o regresso di ciascun malato, pur essendo tale giudizio formulato sulla base di criteri non eccessivamente raffinati.

Secondo noi però questo metodo è esposto ad alcune critiche fondamentali. Innanzitutto, ai progressi o ai regressi di ogni singola lesione (primaria o secondaria, cutanea, ossea o parenchimale) viene assegnato un egual peso, come se le probabilità di miglioramento o di peggioramento a seguito di una terapia siano eguali per tutte; occorre inoltre rilevare che l'accertamento di regressione, stazionarietà o progresso delle singole lesioni, ancorchè espresso in forma numerica, non è sempre egualmente obiettivabile per ognuna di esse e che risulta sempre assai importante, nella formulazione di tale giudizio, l'atteggiamento del medico. Sarebbe pertanto opportuna l'adozione della tecnica « double blind », in modo che i pazienti siano sottoposti all'esame di medici che ignorino quale tipo di trattamento essi abbiano ricevuto e che non debbano direttamente confrontare i reperti delle visite successive con quello iniziale, ma soltanto assegnare, di volta in volta, dei punteggi. Tecniche analoghe furono profittevolmente

adottate per la valutazione dei risultati della chemioterapia nella T. B. C. polmonare (24, 25).

Per quanto riguarda l'utilizzazione del V. C. M. in confronti di tipo statistico, occorre tener presente come la sua distribuzione sia tronca, potendo tale indice assumere qualsiasi valore compreso tra 0 e 12 ma non valori superiori a 12 od inferiori a 0: di questo fatto si dovrebbe tener conto al momento dell'analisi dei risultati, quando si decida di ricorrere ad un test di significatività.

Il V. C. M. potrebbe forse vantaggiosamente essere sostituito dalla adozione di quelle metodologie statistiche adatte a saggiare le differenze esistenti tra due o più gruppi sulla base di un certo numero di criteri (e non di uno solo come nei più comuni disegni sperimentali); l'impiego della analisi discriminante o, più generalmente, dell'analisi della multivarianza nel campo clinico-farmacologico fu infatti suggerito da Maccacaro (26) allo scopo di saggiare mediante un test statistico di significatività le differenze riscontrate nei diversi gruppi sperimentali, utilizzando il maggior numero possibile di informazioni ed assegnando a ciascuna il peso che le compete al fine della discriminazione. Occorre però rilevare che i metodi di analisi multivariata finora messi a punto prendono in considerazione dati di tipo quantitativo, ossia misure, (27) oppure dati di tipo qualitativo (28, 29), ma non dati di ordinamento oppure di tipo misto. Uno sviluppo teorico in questo senso sarebbe di notevole vantaggio nel campo clinico consentendo l'utilizzazione di queste metodiche in un notevole numero di casi.

Il disegno sperimentale

Soltanto alcuni dei disegni sperimentali esistenti possono essere utilizzati per i saggi clinici ed un numero ancora più ristretto può essere impiegato nelle ricerche sui tumori maligni. I disegni sequenziali, ad esempio, che pur largo favore hanno incontrato nella ricerca clinica, non trovano indicazione nel campo della terapia dei tumori perchè, come già si è accennato, riescono particolarmente vantaggiosi quando i risultati ottenuti dalle diverse terapie divengono noti entro breve tempo. Così altri tipi di disegno sperimentale che trovano applicazione in altre branche della ricerca clinica non possono venire utilizzati quando si sperimenta sui tumori: si allude qui particolarmente al disegno interamente crociato (*cross-over*) ed al quadrato latino impiegati in quei casi in cui gli stessi pazienti servono per il saggio di sostanze diverse (diuretici, analettici, ecc.) somministrate in epoche diverse e con diverse successioni.

Nel campo dei tumori sono dunque praticamente utilizzabili i tipi più semplici di disegno sperimentale, quali il disegno interamente casualizzato, quello a blocchi ed i più semplici schemi fattoriali, nei quali si tiene conto,

oltre che dei diversi trattamenti terapeutici anche di quelle cause di variazione, presunte o reali, per le quali può riuscire opportuna una stratificazione del campione (età, sesso, stadio di malattia, ecc.). In questo caso, con l'aumentare del numero dei fattori considerati, aumenta naturalmente anche quello delle loro interazioni e compaiono interazioni multiple che rivestono di solito scarsa importanza pratica: rinunciando perciò alla misura di tali interazioni multiple, si potrebbe ricorrere con vantaggio, in questi casi eccezionali, alla tecnica del confondimento. Occorre però tenere presente che, quando aumenta il numero dei fattori considerati, il disegno fattoriale diventa di assai difficile realizzazione pratica e si finisce per ottenere gruppi tra loro assai sproporzionati per quanto riguarda il numero dei pazienti. Se non mancano tecniche statistiche per l'analisi di tali disegni a gruppi sproporzionati, occorre però rilevare che esse non ovviano alla diminuita efficienza del disegno stesso.

Analisi e valutazione dei risultati

Una volta che l'esperimento clinico sia stato programmato e condotto secondo le regole che sono state qui indicate esaminando i diversi problemi che lo sperimentatore clinico deve affrontare, l'analisi di esso non è particolarmente difficile. Si è infatti visto come i disegni sperimentali utilizzabili praticamente siano tra i più semplici: la loro analisi statistica non presenta particolari difficoltà ed è solo un po' più laboriosa nel caso di esperimenti più complessi e non perfettamente bilanciati. Ma, anche nel caso di esperimenti non accuratamente programmati ed attuati secondo le regole, è possibile effettuare una analisi statistica: quello che non è possibile fare, in questi casi, è trarre da tale analisi informazioni valide e generalizzabili. Come si vede, alla fine di questo discorso si ritorna alle affermazioni fatte all'inizio: senza una accurata programmazione dell'esperimento, senza una attribuzione casuale dei malati ai diversi gruppi di trattamento, senza uniformità dei criteri di selezione dei pazienti, l'analisi statistica dei risultati si ridurrebbe ad un puro esercizio aritmetico in quanto i suoi risultati non sarebbero di alcuna utilità.

La rapida disamina di alcuni aspetti della sperimentazione clinica non riconducibili al tema di questa relazione è valsa ad indicare come il problema del campionamento sia di gran lunga il più importante nel campo della terapia antitumorale: alla sua corretta soluzione devono contribuire da un lato la preparazione scientifica e tecnica dei ricercatori e dall'altro l'efficiente organizzazione dei centri ospedalieri in cui la ricerca si svolge.

RIASSUNTO

Il campionamento, cioè la scelta dei pazienti idonei e la loro ripartizione nei vari gruppi sperimentali, costituisce un problema di importanza fondamentale nella sperimentazione clinica

controllata poichè dalla sua corretta soluzione dipendono la validità dell'esperimento, la possibilità d'analizzarne statisticamente i risultati e di trarre inferenze fondate.

Molti fattori intervengono a complicare tale problema: istanze etiche, incertezze sulla popolazione che dev'essere campionata, le dimensioni che il campione dovrà avere perchè l'esperimento possa fornire risultati d'importanza pratica, il tipo di disegno sperimentale adottato, la natura dei dati ed il modo con cui vengono raccolti.

Considerando le difficoltà proprie a ciascuno di questi problemi e le possibilità offerte dalla analisi statistica nell'ambito della sperimentazione antitumorale, si ribadisce un concetto basilare: la ripartizione casuale dei pazienti tra i vari gruppi di trattamento e l'omogeneità di questi ultimi, per quel che riguarda tutti i fattori non specificatamente saggiati, sono i cardini di un esperimento clinico che meriti l'appellativo di « controllato ».

RÉSUM

L'échantillonage, c'est-à-dire le choix des malades et leur distribution dans les différents groupes expérimentaux, est un problème d'importance fondamentale dans l'expérimentation clinique controlée, car de sa solution dérivent la validité de l'expérimentation même et la possibilité d'en analyser les résultats par la méthode statistique et d'en tirer des inférénces sûres.

Ce problème, toutefois, est compliqué par beaucoup de facteurs, à savoir : exigences éthiques, perplexités concernant la population à échantilloner, ampleur de l'échantillon afin que l'expérimentation puisse fournir des résultats d'importance pratique, type de plan d'expérimentation adopté, nature des données et méthode par laquelle elles sont rassemblées.

En tenant compte des difficultés de chacun de ces problèmes et des possibilités de l'analyse statistique dans le domaine de l'expérimentation antitumorale, on souligne une fois de plus une notion fondamentale : la repartition au hazard des malades dans les différents groupes de traitement et l'homogéneité de ces groupes pour ce qui concerne tous les facteurs non verifiés spécifiquement sont la base de toute expérimentation clinique qu'on peut appeler " contrôlée ".

SUMMARY

The sampling, that is, the choice of patients and the classifying of such in experimental groups, is a problem of fundamental importance in controlled clinical experimentation, since the validity of the experiment, the possibility of statistical analysis and the deducing of reliable inference depend on its correct solution.

Many factors complicate such a problem: ethical reasons, uncertainties concerning population sample, the size of the sample, so that results can be of practical importance, type of experimental design used, nature of data and how they are collected.

Considering the difficulties of each of these problems and the possibilities offered by statistical analysis in anti-cancer experiments, a basic concept is confirmed : the random sampling of patients among the various groups and the homogeneity of such concerning all factors not specifically sampled, are the pivots for clinical experiments if they are to be termed controlled.

BIBLIOGRAFIA

1. Doll R.: *Retrospective and prospective studies* (in: Medical Surveys and Clinical Trials, ed. by Witts L. J., p. 64, Oxford University Press, London 1959).
2. Schwarz D.: *Comment juger l'effet d'un traitement?* (J. de Chirurgie, 82, 209-217, 1961).
3. Beecher K.: *Experimentation in man* (Charles Thomas Publisher, Springfield Ill. U. S. A.).
4. Scadding J. G.: *Aims and ethics* (in: Report of a Symposium on Clinical Trials, Royal Soc. Med., London 1958).
5. Witts L. J.: *The ethics of controlled clinical trials* (in: Controlled Clinical Trials, p. 8-13, Blackwell Sci. Publ., Oxford 1960).
6. Cattabeni C. M.: *Problemi giuridici, deontologici ed etici connessi con la sperimentazione terapeutica* (in: Atti del Simposio sulle Metodologie di Valutazione dei Farmaci nell'Uomo, ed. da P. Lucchelli, Ciba, Milano 1962).
7. Paterson R.: *Clinical trials in malignant disease* (in: Controlled Clinical Trials, pp. 125-133, Blackwell Sci. Publ., Oxford 1960).

8. BRENDLER H. e PROUT G. Jr.: *A cooperative group study of prostatic cancer: stilbestrol versus placebo in advanced progressive disease* (Cancer Chemother. Reports, 16, 323-328, 1962).

9. KARNOFSKY D. A., ELLISON R. R. e GOLBEY R. B.: *Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer* (Cancer Chemother. Reports, 16, 73-77, 1962).

10. ROSS S. W., MACDONALD E. J., DAVIS P., HAMMERSTEN J. e LEVIN W. C.: *A method for evaluation of disease and treatment in chronic leukemia* (J. Lab. Clin. Med., 58, 559, 1961).

11. GEHAN E. A.: *Use of medical measurement to predict course of disease.* (Conference of Exptl. Clin. Cancer Chemother., Natl. Cancer Inst. Mon., n. 3, 51-58, 1960).

12. PATERSON R.: *Clinical trials in malignant disease. Part I: Principles of random selection.*(J. Fac. of Radiologists, 9, 80-83, 1958).

13. NOER R. J.: *Effectiveness of thio-TEPA ad adjuvant to radical mastectomy for breast cancer* (Ann. Surg., 154, 629-647, 1961).

14. PATERSON R. e RUSSEL M. H.: *Clinical trials in malignant disease - Part III: Breast cancer: value of the irradiation of the ovaries* (J. Fac. of Radiologists, 10, 130-133, 1959).

15. GEHAN E. A.: *Early studies of anticancer agents in humans: the question of sample size* (Cancer Chemother. Reports, 16, 93-95, 1962).

16. GEHAN E. A.: *The determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent* (J. Chron. Dis., 13, 346-363, 1961).

17. COCHRAN W. G. e COX G. M.: *Experimental Design* (2nd ed., Wiley and Sons, Inc.,New York 1957).

18. Editorial: *Cooperative clinical study groups* (Cancer Chemother. Reports, 1, 20-31, 1959).

19. ARMITAGE P.: *Sequential medical trials* (Blackwell Sci. Publ., Oxford 1961).

20. TRUELOVE S. C.: *Follow-up studies* (in: Medical Surveys and Clinical Trials, ed. by Witts L. J., p. 91, Oxford Univ. Press, London 1959).

21. WALPOLE A. L. e PATERSON E.: *Synthetic oestrogens in mammary cancer* (Lancet, 2, 783-786, 1949).

22. DI PIETRO S. e SALVADORI B.: *Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata con il 2-alfa-metil-diidrotestosterone propionato* (Tumori, 49, 107-118, 1963).

23. ATKINS H. J. B.: *Illustrative trial in malignant disease* (in: Controlled Clinical Trials, p. 134-142, Blackwell Sci. Publ., Oxford 1960).

24. SUTNERLAND I.: *The statistical requirements and methods* (in: Controlled Clinical Trials, p. 47-51, Blackwell Sci. Publ., Oxford 1960).

25. CROFTON J.: *Controlled trials in tuberculosis* (in: Controlled Clinical Trials, p. 57-65, Blackwell Sci. Publ., Oxford 1960).

26. MACCACARO G. A.: *Il contributo della statistica alla programmazione ed all'analisi degli esperimenti clinici* (in: Atti del Simposio delle Metodologie di Valutazione dei Farmaci nell'Uomo, ed. da P. Lucchelli, Ciba, Milano 1962).

27. RAO R.: *Advanced statistical methods in biometric research.* (J. Wiley and Sons, New York, 1955).

28. COX D. R. e BRANDWOOD L.: *On a discriminatory problem connected with the works of Plato* (J. of Royal Stat. Society, B, 21, 195-200, 1959).

29. COCHRAN W. C. e HOPKINS C. E.: *Some classification problems with multivariate qualitative data* (Biometrics, 17, 10, 1961).

Prof. MARIANO MESSINI – Prof. GIOVANNI PIACENTINI
Prof. MICHELANGELO CAIRELLA

dell'Istituto di Terapia Medica Sistematica e Idrologia Medica dell'Università di Roma e del Pio Istituto di S. Spirito ed Ospedali Riuniti di Roma - Ospedale S. Filippo - Divisione Medica Oncologica

IL CRITERIO STATISTICO NELLA VALUTAZIONE DEI DATI CLINICI E TERAPEUTICI SUI TUMORI

Riferire sull'attuazione di una terapia medicamentosa dei tumori in relazione alla metodica statistica non è oggi possibile, in quanto l'elaborazione statistica dei risultati fino ad oggi conseguiti appare ancora scarsa e tale da non consentire una esatta valutazione per un preciso orientamento terapeutico. Infatti una sistematica — su base statistica — degli usi clinici dei farmaci antineoplastici (agenti citotossici, antimetaboliti, ormoni, ecc.) appare, allo stato attuale, quanto mai approssimativa in considerazione dei numerosi fattori — cui si farà cenno in seguito — che di giorno in giorno vengono precisati in rapporto alla particolare biologia cellulare e tessutale delle neoplasie.

Ci si propone, quindi, in questa relazione di dare alcuni indirizzi terapeutici che possano consentire una valutazione statistica dei risultati ottenuti.

In questi ultimi anni lo studio di sostanze terapeuticamente attive sui tumori maligni, comprendenti steroidi ad attività ormonica e chemioterapici attivi come mitostatici o come antimetaboliti, ha avuto uno sviluppo sempre più ampio. Tuttavia non si può ancora affermare di aver raggiunto risultati conclusivi. Ciò nonostante la terapia medica antitumorale oggi si affianca utilmente, almeno per un certo numero di neoplasie, alle classiche terapie chirurgica e ionizzante. I farmaci che sono stati sperimentati nel trattamento delle affezioni neoplastiche sono numerosissimi ed a molti di essi si è attribuita una sicura azione terapeutica. La notevole difficoltà di un chiaro inquadramento dei loro limiti di impiego e del riconoscimento dei prodotti più attivi, delle posologie e degli schemi di cura da adottarsi, ha determinato la necessità di codificare i criteri di valutazione clinica dei medicamenti anticancerosi adottando delle norme accettabili su scala internazionale e di precisare, inoltre, i rapporti fra chemioterapia, ormonoterapia, terapia chirurgica e terapia ionizzante. A tal fine l'Organizzazione Mondiale di Sanità

ha riunito nel 1961 un Comitato di esperti le cui conclusioni sono state pubblicate nel 1962.

È noto che le analogie tra chemioterapia antiinfettiva e chemioterapia antineoplastica sono ben poche, mentre, indubbiamente, più profonde ne sono le differenze. A tale proposito si ricorderà che non è stato possibile mettere in evidenza alcuna differenza metabolica qualitativa fra la cellula tumorale e la cellula normale e d'altra parte le differenze di ordine quantitativo riscontrate non hanno, almeno finora, offerto un valido punto di attacco. Per tale motivo il cosiddetto « indice terapeutico » (rapporto fra dose tossica e dose attiva) è per i chemioterapici antitumorali, estremamente e pericolosamente basso. Inoltre la difficoltà di raggiungere risultati terapeutici duraturi è dovuta allo stabilirsi di fenomeni di chemioresistenza, probabilmente per la comparsa di cellule che, utilizzando nuove vie metaboliche, riescono a riprodursi ancora attivamente nonostante l'azione dell'antimitotico.

Dal complesso delle osservazioni raccolte dal Comitato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si deducono alcuni indirizzi terapeutici che meritano di essere presi in considerazione. Innanzitutto si fa rilevare che l'azione antitumorale dei chemioterapici è trascurabile, dato il basso indice farmacologico, se il trattamento non viene proseguito sino alla comparsa di sintomi tossici (di cui più frequente la leucopenia seguita o accompagnata da disturbi gastro-intestinali, alopecia, ecc.) ossia fino a comparsa di quei sintomi indicativi della partecipazione di tutti i parenchimi anche sani ad alto ritmo riproduttivo alla attività dei chemioterapici. Il trattamento deve essere continuato, onde evitare risultati negativi, fino a che si manifestino gli effetti collaterali. In altri termini la chemioterapia antitumorale può essere in generale intrapresa solo se lo stato del malato e la reazione individuale permettono un trattamento ad alte dosi, pur tenendo presente che l'indice farmacologico varia notevolmente da farmaco a farmaco. Il Comitato dell'O. M. S. raccomanda anche, per migliorare i risultati terapeutici, di somministrare due o più medicamenti a diverso meccanismo d'azione: infatti può darsi il caso che l'uso simultaneo di due o più farmaci, agenti spesso con meccanismi differenti, possa dare buoni risultati; inoltre quando compare resistenza ad un farmaco è opportuno somministrarne uno nuovo per il quale non vi sia resistenza crociata. Un tentativo recente, eseguito talora con successo per attenuare gli effetti collaterali più gravi dei farmaci antitumorali, ed in particolare quelli sulla emopoiesi, consiste nel prelevare il tessuto emopoietico del midollo osseo prima dell'inizio del ciclo di terapia e nel reiniettarlo dopo il trattamento. A tale scopo è stato anche proposto di utilizzare la linfa prelevata dal dotto toracico. Con la tecnica della iniezione endoarteriosa ci si prefigge invece di portare direttamente e prevalentemente al tumore una elevata dose di chemioterapico, di entità tale da essere quasi totalmente fissata ai tessuti patologici irrorati dall'arteria prescelta senza danno per quelli sani. Del tutto recentemente si stanno sperimentando le infusioni arteriose continue (goccia a goccia), per giorni ed anche per

settimane, di antimetaboliti; contemporaneamente si provvede ad iniettare per altra via sostanze protettive che diminuiscono gli effetti generali del chemioterapico, lasciando invariata l'azione locale: con tale modalità si sono ottenuti ad esempio ottimi risultati nel coriocarcinoma della donna. Alla somministrazione sistematica del chemioterapico antineoplastico si aggiunge oggi anche la somministrazione distrettuale: si può così aggredire il tessuto tumorale con dosi più elevate, limitando il danno ai tessuti normali. Gli arti, la testa, i polmoni e gli organi pelvici possono essere temporaneamente esclusi dalla circolazione generale consentendo di far circolare in essi sangue contenente alte concentrazioni di chemioterapico. A parte l'applicazione locale del farmaco, ad esempio in sede intraperitoneale o intrapleurica, anche con la perfusione regionale si sono potute ottenere concentrazioni locali di farmaco che, se generalizzate, sarebbero state sicuramente mortali. I risultati più interessanti si sono avuti in casi di melanomi degli arti. È stata infine anche prospettata la possibilità di iniezioni per via endolinfatica per il trattamento delle metastasi linfoghiandolari.

Tra i numerosi problemi terapeutici non ancora risolti vi è quello che riguarda l'associazione della chemioterapia al trattamento ormonale, chirurgico e ionizzante. Secondo alcuni studi sembra che la chemioterapia, attuata nel periodo preoperatorio e postoperatorio, possa, in alcuni casi, ridurre la percentuale di recidive.

Nell'ambito di quanto abbiamo rapidamente esposto noi dobbiamo chiederci se l'attuale indirizzo consenta di attuare anche nel campo oncologico, in concreto e sempre, ciò che dovrebbe essere sempre un assioma della medicina: una terapia capace di influenzare in modo tangibile la prognosi clinica. A tale fine è necessario orientare tutta la nostra prassi terapeutica verso una sistematica metodica scientifica; mentre da un lato, rigoglioso è lo sviluppo di nuovi medicamenti e pressochè immediata la loro pratica applicazione, una revisione di molti mezzi terapeutici in non pochi settori, appare indispensabile. Non pochi di questi mezzi sono entrati nell'uso in fasi in cui il medico, come rilevava anni fa il Ryle del Guy's Hospital di Londra, diviene suscettibile di entusiasmarsi, così da sembrare curiosamente non critico e quasi insolitamente lento (insolitamente di fronte alla rapidità di sintesi richiesta dalla diagnosi) a distinguere il post dal propter nel valutare i risultati di un trattamento terapeutico.

Può apparire strano — rileva Messini — come tavolta si discuta su risultati terapeutici per il semplice fatto che essi non furono sottoposti ad una razionale disamina; è strano cioè che si discuta senza sufficienti basi.

A proposito della valutazione dei risultati terapeutici, Messini, nel suo Trattato di Terapia Clinica, sottolinea che una delle metodiche più interessanti è quella di studiare come si modifichi un effetto terapeutico a seconda della dose; ponendo sull'asse delle ascisse i valori corrispondenti alle dosi e sull'asse delle ordinate i valori corrispondenti all'effetto terapeutico, si vedrà in genere come al di sopra di una soglia minima — al di sotto

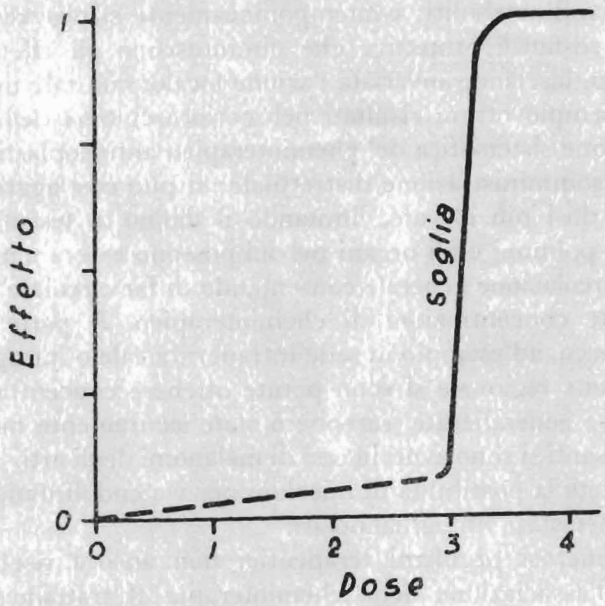


Fig. 1 - *Si ha l'effetto al di sopra di una soglia a una determinata dose; le dosi superiori a questa poco o niente aumentano l'effetto (legge del tutto o nulla).*

della quale tutte le dosi saranno almeno apparentemente senza effetto — l'effetto aumenti in funzione della dose, finchè con l'ulteriore aumento della dose sarà sempre minore l'aumento dell'effetto ottenibile e ciò secondo la legge di Weber-Flechner. La soglia al di sopra della quale si ha un determinato effetto può essere più o meno elevata; in taluni casi è molto alta e, ottenuto l'effetto, non si ha praticamente aumento di questo con l'aumento della dose (regola del tutto o nulla). Si ha pertanto sopra una determinata dose, al di sopra cioè di un determinato valore liminare, tutto l'effetto e al di sotto di essa (valori subliminari) nessun effetto (Fig. 1). Nei processi che si svolgono mediante azione di adsorbimento, la curva sale verticalmente fino a raggiungere rapidamente un valore elevato di effetto; si dispone poi bruscamente quasi orizzontale: scarso cioè o nessun aumento dell'effetto in funzione della dose. Nei processi di assorbimento vero e proprio la curva può invece aumentare gradualmente in funzione della dose; e ciò a parte quanto si può avere nell'assorbimento selettivo.

L'indagine farmacologica e quella terapeutica possono servirsi della metodica statistica per la valutazione della variabilità. Nella sperimentazione sugli animali si prende in genere come misura normale la media aritmetica delle evenienze osservate su un gran numero di individui (ad esempio dose minima letale o terapeutica su molti soggetti); per la valutazione del grado di normalità dei valori la detta media è completata dal calcolo del cosiddetto scarto quadratico medio; questi due valori definiscono i limiti del campo normale (media $\pm$ 2 σ). L'equazione normale della curva di frequenza o curva

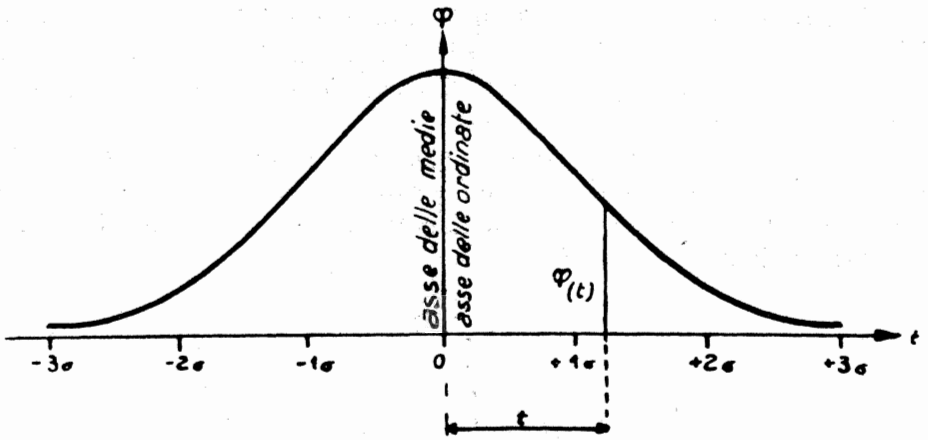


Fig. 2 – *Curva di frequenza di* GALTON (*legge di* GAUSS).

a campana o a cappello di carabiniere, di Galton o di Laplace (legge di Gauss) è (fig. 2)

$$\varphi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{\frac{t^2}{2}}$$

essendo $\varphi(t)$ = funzione della variabile t ; e = base dei logaritmi neperiani. Lo scarto quadratico medio di questa curva è $\sigma = 1$ = unità di misura dell'asse delle coordinate.

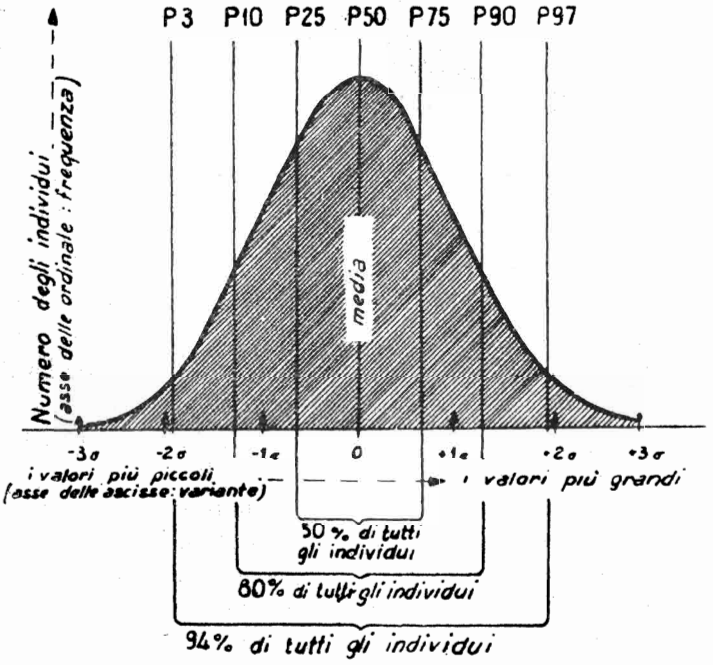


Fig. 3 – *Suddivisione in gruppi dei valori ottenuti per una dose minima attiva in un numero elevato di individui.* P_{50} *è il valore medio normale in senso statistico.*

Nel caso per esempio dello studio di una dose minima attiva si possono dividere i valori ottenuti in 6 gruppi separati da 7 linee limite; i valori crescono da P_3 a P_{97}; P_{50} è il valore intermedio o valore medio normale in senso statistico (fig. 3).

Costruendo curve mediante le medie delle medie di 1, 4, 16, 25, 100 osservazioni, dalle due parti del comune asse centrale delle ordinate si avrà un carattere sempre più raccolto delle curve mano a mano che il numero delle osservazioni aumenta (fig. 4).

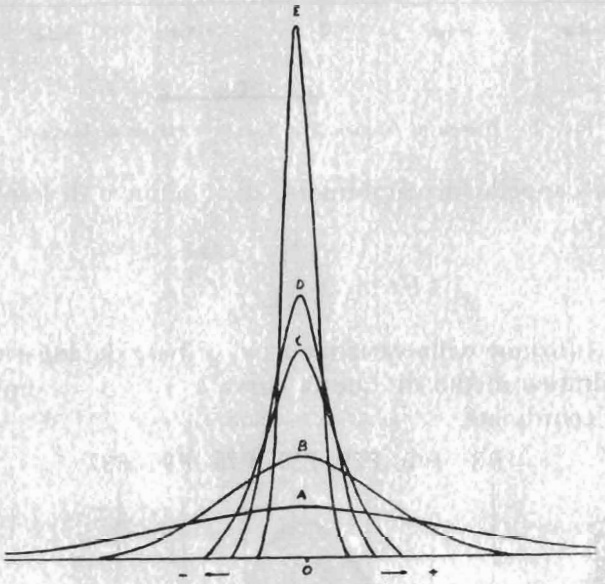


Fig. 4 - *Aspetto sempre più raccolto della curva di frequenza con l'aumentare del numero delle osservazioni.*

Si può facilmente passare da una curva di frequenza a una curva che indica come in funzione della dose aumenti progressivamente la percentuale di soggetti che presentano una data variazione funzionale. In una distribuzione normale vi è un piccolo numero di soggetti che cominciano a reagire alla dose minima attiva; aumentando la dose, il numero cresce fino a un massimo; al di là di questo massimo i soggetti più resistenti al farmaco col crescere della dose vanno via via diminuendo.

Ma è evidente che si può anche rappresentare il fatto che le percentuali dei soggetti, nei quali la dose minima è attiva in tutti i casi, va progressivamente aumentando. Indicando il valore intermedio con 0, i valori vanno spostandosi a sinistra al di sotto della media e a destra al di sopra di essa; si può contemporaneamente segnare la linea delle dette percentuali (integrate) in funzione della dose e stabilire una equivalenza fra le percentuali espresse dalla curva integrata e la deviazione delle medie. La curva

integrata ha un andamento a forma di S (fig. 5), ma se la dose viene espressa con il corrispondente logaritmo si ottiene una retta; ciò è importante perchè nel confronto fra una preparazione a titolo noto e una a titolo ignoto, se esiste una relazione lineare tra l'entità della risposta e il logaritmo della dose, è evidente che partendo dal logaritmo di dosi note, a cui è attribuibile un preciso effetto, con semplici proporzioni si può arrivare a conoscere il logaritmo di dosi non note e che manifestano una azione biologicamente determinabile (Meneghetti).

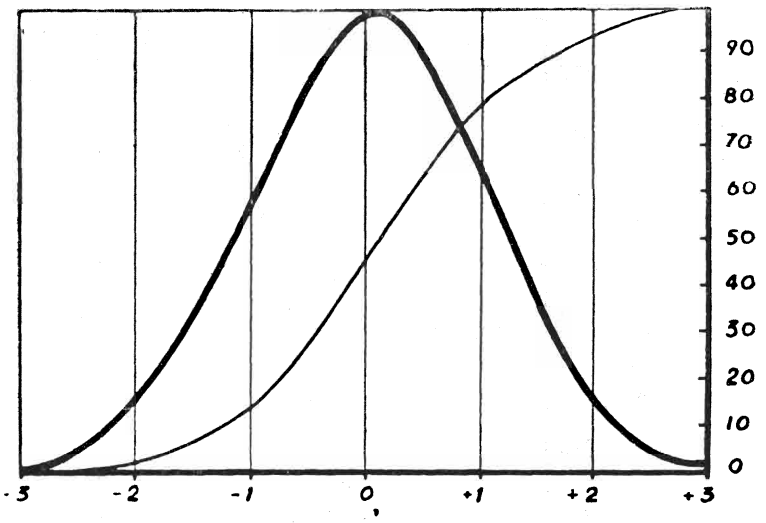


Fig. 5 – *Passaggio da una curva di frequenza a una curva indicante il comportamento di una variazione in funzione della dose.*

L'uso di certi simboli e la comprensione di certe espressioni, non usuali nel comune linguaggio clinico, può essere utile nella valutazione dei risultati terapeutici. Risposta mediana: è l'effetto prodotto nel 50 % dei soggetti in esperimento. DT_{50}: è la dose terapeutica mediana che dà un determinato effetto nella metà dei soggetti in studio (fig. 6). CTS_{50}: è la concentrazione mediana nel sangue che dà un determinato effetto terapeutico nel 50 % dei soggetti trattati. L'indice terapeutico è dato dal rapporto fra dose minima efficace (MED) e dose massima tollerata (cioè dose minima tossica: MTD) nel 50 % dei soggetti trattati, cioè: indice terapeutico $= MED_{50}/MTD_{50}$.

Fra i metodi per la valutazione delle azioni curative può essere interessante ricordare la metodica suggerita da Martini, della Clinica medica di Bonn, il quale ha voluto applicare allo studio critico degli effetti terapeutici i criteri del calcolo delle probabilità, sia riguardo allo esito della malattia (guarigione, morte, raggiungimento di una condizione stazionaria) sia riguardo al decorso di essa; ha voluto cioè tener

conto della frequenza relativa di un certo esito o di un decorso morboso, osservando un sufficiente numero di casi tra loro analoghi riguardo all'esito o, rispettivamente, riguardo al decorso. Il calcolo matematico applicato alla terapia non consente, matematicamente, anche secondo il Martini, la possibilità di profezie sul risultato terapeutico, ma la sua importanza sta nel fatto che esso permette di conoscere i limiti d'errore e, in via analogica, di valutare le possibilità d'azione di un metodo terapeutico.

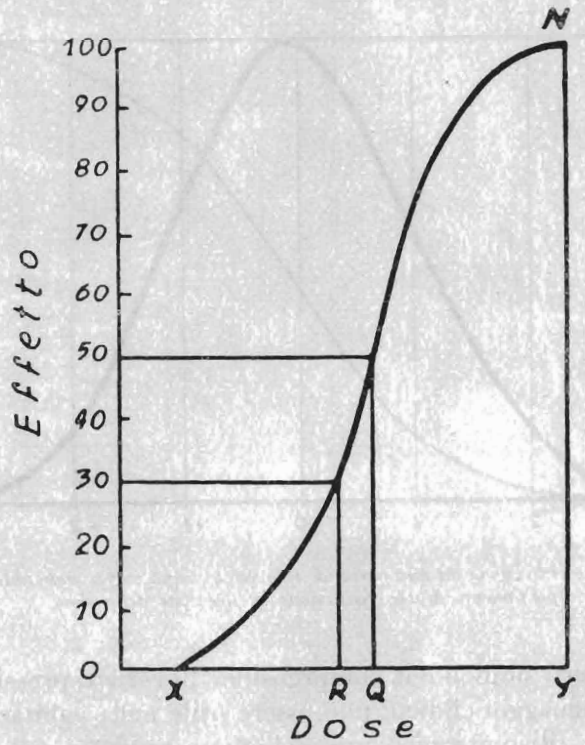


Fig. 6 – *Curva di* TREVAN. *Relazione fra dose (in ascisse) e effetto (in ordinate). Alla dose Q si ha la* DT_{50} *cioè la dose terapeutica mediana.*

I rapporti tra metodologia clinica e metodologia statistica sono stati chiaramente definiti da Messini che, a proposito di valutazione dei risultati terapeutici in senso generale, così scriveva nel 1956: « sebbene io sia ben disposto ad unirmi, e molto volentieri, a quanti ripetono il solito adagio che la medicina non può ridursi a formule aritmetiche, debbo rilevare che altro è il fenomeno clinico nella sua individualità valutabile solo con la mentalità, l'intuito e i mezzi complementari, che sono necessari all'arte medica, altro è la necessità di riportare a ridotta immagine un vasto gruppo di fenomeni, una serie di risultati, al fine di una più esatta analisi, di una maggiore possibilità comparativa, di una più efficace rappresentazione ».

Molto giustamente Tizzano sottolinea che non è esatto ritenere l'individuo troppo variabile per essere materia di statistica in quanto il metodo statistico è « un metodo che si attacca alle differenze individuali a tal punto, che la sua prima cura è di darne una esposizione matematica come un riferimento indispensabile nella valutazione di ogni differenza tra due gruppi ».

Secondo Modell i fattori che influiscono sui risultati della valutazione clinica di un trattamento terapeutico, soprattutto quando questi riguardano gli effetti dei farmaci sulle risposte soggettive, possono essere l'azione farmacodinamica, il dosaggio, i controlli, l'azione placebo, gli errori sistematici, le forze estranee all'esperimento, la raccolta dei dati e la sensibilità del metodo.

Quando è possibile una misura obbiettiva degli effetti e quando le azioni farmacodinamiche sono potenti, riproducibili e non influenzate significativamente da fattori psichici, la loro valutazione presenta una minima difficoltà. Molto più difficili da valutare sono le attività di quei farmaci che devono essere determinate nei termini di risposte soggettive, e soprattutto quelle che non sono di per sè molto evidenti. Ogni farmaco richiede perciò un'attenta considerazione del metodo più conveniente all'osservazione ed alla misura della sua azione (Ambrus e coll.; Raymond e coll.).

Si è già precedentemente accennato al problema del dosaggio. Ricorderemo che una buona valutazione dell'attività di un farmaco esige l'impiego di un dosaggio adatto. È abbastanza ovvio che se le dosi sono troppo basse, indipendentemente dalle azioni farmacodinamiche o dalla attività del medicamento, il saggio clinico non rivelerà alcuna differenza con il placebo, e se il dosaggio è troppo elevato qualunque effetto terapeutico verrà mascherato da quello tossico. Il modo migliore di confrontare i farmaci sarebbe quello di usare una serie di dosi scalari di ciascuno: ciò che fornirebbe una base per il confronto più solida di quella ottenibile con un'unica dose, la quale potrà poi essere fissata ad indice farmacologico di tossicità noto. A questo punto resta ancora da fissare il ritmo utile di somministrazione.

Secondo Savage del The Arthur Stanley Institute del Middlesex Hospital di Londra, è essenziale che il medico, che sceglie le basi di prova e quelle di controllo, e coloro che valutano i risultati abbiano esperienza della malattia, dato che in ogni malattia vi sono per lo più periodi di remissione e periodi di riacutizzazione che possono durare più o meno a lungo.

Nella scelta dei casi per la valutazione dell'attività terapeutica di un farmaco è chiaro che si sceglieranno quelli che presentano segni fisici misurabili. L'Autore comincia quindi sempre a somministrare il farmaco in un periodo di riacutizzazione; benchè nel singolo caso non c'è però modo di sapere se è prossimo un periodo di remissione. Per rendere di poco conto una eventualità del genere, Savage include nel saggio un gran numero di casi, possibilmente non meno di 50, con un pari numero di controllo. Sempre per eliminare modificazioni dovute ad una remissione naturale, il saggio deve continuare per un lungo periodo di tempo, possibilmente per uno o

due anni. Ciò pone un problema etico: in un saggio del genere, è lecito somministrare ai casi di controllo una sostanza inerte per un lungo periodo di tempo? Come si sentirà un ricercatore sull'azione di chemioterapici sul cancro quando vi è un eccessivamente ampio numero di pazienti che vanno declinando ed egli sà che c'è il 50 % di probabilità che ogni paziente sia in trattamento con placebo o dummy (Gaddum)? Questa difficoltà può essere superata attuando nei pazienti del gruppo di controllo la terapia correntemente impiegata.

A quanto suggerito da Savage si può aggiungere dalla nostra personale esperienza, che la scelta del caso acuto in oncologia, per la sperimentazione di un farmaco deve piuttosto rappresentare l'eccezione. Si tratta infatti di un caso limite in cui la terapia riveste carattere di urgenza spesso per aprire la strada a successivi trattamenti. D'altra parte nel malato acuto intervengono troppi fattori ad alterare i risultati terapeutici, per offrire sicuri dati di riferimento sia ad una valutazione clinica, sia ad una elaborazione statistica.

In linea di massima è preferibile la scelta di malati a decorso protratto, con lesioni apprezzabili macroscopicamente o radiograficamente, per i quali l'astensione dalla terapia in esperimento nei casi controllo non significhi minaccia della vita, per cui il trattamento può essere continuato nel tempo abbastanza a lungo per offrire termini significativi di confronto. È chiaro che l'etica medica esige la instaurazione di una terapia corretta e nota non appena si sia raggiunta la prova che il farmaco in esperimento non è abbastanza attivo da giovare ai pazienti in osservazione la cui vita è pertanto minacciata, così come nei pazienti di controllo, non appena l'andamento del tumore o delle sue metastasi dia segno evidente di una ripresa evolutiva e perciò stesso minacciosa della vita.

Di tutti i mezzi utilizzati per assicurare risultati validi, non sembra che nessuno abbia attratto tanta attenzione ed abbia sollevato tante controversie come la tecnica « double blind ». Si tratta di un mezzo di controllo corretto ed utile, da impiegare nei saggi clinici per ovviare alla tendenza delle viziature consce ed inconsce ad oscurare e modificare gli effetti dei farmaci. Una rassegna sull'argomento è stata di recente fatta da Gond. Pur essendo in generale favorevole al suo impiego, a volte esso non sembra realizzabile. Vi sono dei casi in cui il farmaco si rivela immediatamente per i propri inconfondibili effetti collaterali e cancella automaticamente una o entrambe le situazioni « cieche » attraverso un'azione diversa da quella per cui esso viene studiato.

La raccolta dei dati presenta scarse difficoltà, quando è possibile effettuare misurazioni obbiettive e ci si può attendere che le differenze siano alte; ben diversamente vanno le cose nel caso in cui è il paziente a dover comunicare la propria esperienza soggettiva.

Come nei metodi d'analisi chimica, ogni piano per la valutazione di un farmaco esige la dimostrazione di possedere una sensibilità adatta alla

distinzione che esso pretende di fare. Una scala di sensibilità dovrebbe innanzi tutto indicare la capacità del metodo ad individuare l'attività del farmaco per sè e, secondariamente, gli incrementi di effetto che esso può distinguere. Senza la prima non si può sostenere una risposta negativa e senza la seconda, una risposta positiva non ha alcun significato quantitativo.

È bene ricordare che l'analisi statistica non dimostra nulla a proposito della validità originale dei dati; essa è semplicemente un mezzo per stabilire il grado di riproducibilità dei dati ottenuti con lo stesso metodo e la prevedibilità di analoghe conclusioni in futuri esperimenti condotti nelle stesse condizioni. La prognosi statistica si fonda sempre sul presupposto che i dati utilizzati erano degni di essere presi in considerazione.

Soltanto quando il piano sperimentale contiene dei controlli e dimostra la capacità di discriminare tra loro effetti significativi o di indicare effetti diversi corrispondenti a dosi scalari di farmaco, si possono trarre inferenze valide da risultati negativi (cioè differenze statisticamente non significative o, se volete, indifferenze significative).

Dovrebbe anche essere chiarito che, benchè il procedimento statistico sembri aver assunto attualmente una posizione preminente nei lavori sui farmaci, esso non è una novità. Come per l'uso dei controlli, indipendentemente dal modo di pianificazione di un esperimento, da ciò che la terminologia sembra implicare e da come i risultati vengono espressi, l'analisi statistica non può essere scissa dalla valutazione clinica dei farmaci. È un fatto biologico che tutte le reazioni e le mancanze di reazioni fisiologiche presentano un certo grado di variabilità individuale e, conseguentemente, qualunque affermazione sull'attività farmacologica o terapeutica di un farmaco implica che non si tratti di un evento casuale. Si tratta perciò di una affermazione fondata o su un calcolo o su una congettura statistica di significatività: l'unico problema che resta è quello della sua qualità e della sua applicabilità.

È buona pratica perciò pianificare la raccolta dei dati in modo tale da semplificarne la successiva analisi ed interpretazione. Ciò non vuol dire che la semplice constatazione della significatività statistica assicuri la correttezza dell'interpretazione. Se i dati non sono appropriati o non opportunamente raccolti, l'interpretazione potrà essere erronea nonostante la significatività statistica.

Champbel e Woodson, augurandosi un diffuso impiego da parte dei clinici dei più elementari procedimenti statistici, si raccomandano ad essi di trattenersi dal compiere affrettate conclusioni su un materiale statistico se non hanno seguito questi procedimenti. A tale proposito gli Autori riferiscono, per esempio, che Rusche nel 1952 presentò 131 casi di tumore maligno del testicolo raccolti in otto ospedali della zona di Los Angeles e verificatisi in un periodo di 6 anni. Quindici di questi casi avevano ritenzione di un testicolo: il tumore si era sviluppato in 11 casi nell'organo ritenuto ed in 4 casi in quello normalmente disceso. Commentando questa serie, egli

scriveva: « Un'interessante osservazione, a proposito dei 15 casi di criptorchidismo, è che in 4 (26 %) l'organo normale era sede del tumore. Questo reperto tende a far scartare l'ipotesi che il testicolo ritenuto sia sede di neoplasia più spesso di quello normalmente disceso ». In realtà, anche rovesciando le proporzioni in modo da trovare 11 casi di tumore maligno nel testicolo in sede normale, non si potrebbe concludere, da una serie di queste dimensioni, che ciò tende a far scartare l'ipotesi che il testicolo ritenuto è più spesso sede di tumore dell'organo normalmente disceso. È a questo punto, ragionando sull'esempio riportato, che la valutazione clinica, l'acquisizione dottrinaria che ogni malformazione o errore di sviluppo predispone alle neoplasie, e i dati statistici divergono in modo tale da suscitare non poche perplessità.

A proposito di una esatta valutazione statistica di dati, particolare interesse presentano alcune raccomandazioni di Barbensi.

Se generalizzare il significato di una percentuale senza tener conto del suo errore standard può portare a conclusioni erronee, vi è un altro errore nel quale si può incorrere facilmente e che infirma molte affermazioni contenute in memorie e testi.

Il suddetto errore deriva dall'uso del cosiddetto rapporto di composizione quando si dovrebbe far uso del cosiddetto rapporto di derivazione. Data la definizione di questi due rapporti l'Autore ne chiarisce con un esempio il diverso significato.

Il rapporto di composizione o di parti al tutto serve a far comprendere come masse parziali contribuiscono alla formazione di una massa totale e quindi a mettere in evidenza la loro diversa importanza. La massa totale si fa spesso uguale a 100, 1000, 10.000... ciò che rende più facili i confronti. Il rapporto di derivazione è invece il rapporto di una massa ad un'altra che è condizione di esistenza della prima fornendole la possibilità di prodursi.

Nel 1951 in Italia sono decedute 3.547 donne per carcinoma mammario. Nella prima colonna del seguente prospetto sono indicati tre gruppi di età, nella terza colonna i numeri delle donne decedute appartenenti ai tre gruppi, nella quarta colonna ciò che divengono i numeri della terza colonna se il numero totale delle donne decedute fosse stato uguale a 100.

DONNE DECEDUTE PER CARCINOMA MAMMARIO NEL 1951

GRUPPI DI ETÀ	DONNE CENSITE NEL 1951	DONNE DECEDUTE		
		N.	Distribuzione percentuale	Per 100.000 censite
0-30	12.040.168	17	0,48	*0,14*
31-60	8.847.167	1.741	49,09	*19,67*
Oltre 60	3.151.582	1.789	50,43	*56,76*
TOTALE . . .	**24.038.917**	**3.547**	**100,00**	***14,76***

I numeri della quarta colonna indicano in quali parti i tre gruppi di età contribuiscono alla mortalità di 100 donne: le suddette cifre sono quindi rapporti di composizione. Sarebbe però un gravissimo errore dedurre che le donne dei gruppi di età maggiore contribuiscano quasi in ugual grado alla mortalità di tutte le donne per cancro mammario e che il gruppo di donne di età minore vi contribuisca per meno della centesima parte in confronto del contributo degli altri due gruppi. Poichè per ammalarsi e poi morire di cancro mammario bisogna essere prima vivi, per sapere in quale grado le donne viventi dei tre gruppi di età contribuiscono alla mortalità per cancro mammario si dovranno rapportare i numeri delle donne decedute e quello delle donne esposte al rischio, cioè viventi per ogni gruppo di età. Nella seconda colonna del prospetto sono contenuti i numeri delle donne dei tre gruppi di età in base al censimento del 1951; nella quinta colonna i rapporti per ogni gruppo di età dei numeri delle donne decedute per cancro mammario ai numeri delle donne viventi in quell'anno per gli stessi gruppi di età, essendo il numero delle donne per ogni gruppo fatto uguale a 100.000. Le cifre della quinta colonna, rappresentanti il contributo che le donne viventi dei tre gruppi di età portano alla mortalità per cancro mammario, sono rapporti di derivazione. I valori relativi dei suddetti contributi si presentano molto differenti da quelli dedotti dai rapporti di composizione. Molti altri esempi si potrebbero aggiungere a quello illustrato, riguardanti i diversi contributi che il sesso, le professioni, ecc. portano alla mortalità generale o specifica, ma non si farà altro — conclude Barbensi — che ripetere le stesse considerazioni e mettere in guardia contro la possibilità di errori analoghi.

Alcuni interessanti rilievi sulla valutazione dell'effetto di un trattamento terapeutico, sono stati fatti da Schwartz, Direttore dell'Unità di Ricerche Statistiche dell'Institut National d'Hygiène. L'Autore ricorda innanzi tutto che l'esperimento clinico-terapeutico mira a confrontare un gruppo di pazienti « trattati », cioè di soggetti sottoposti al trattamento che ci si propone di saggiare, con un gruppo di « controlli » cioè con pazienti che ricevono il miglior trattamento classico conosciuto all'epoca dell'esperimento.

Per quel che riguarda la costituzione dei gruppi confrontabili, l'Autore ritiene che non ci si debba accontentare di dividere i casi trattati in un certo periodo secondo i metodi A o B, per esempio i carcinomi mammari trattati chirurgicamente o radiologicamente, confrontando tra loro i risultati ottenuti (metodo di osservazione semplice). Anche il metodo così detto storico non è molto raccomandabile; in quanto i malati cambiano, ma anche i criteri con cui vengono raccolti i dati si modificano da un anno ad un altro. In un grande centro antitumorale, la mortalità per carcinoma della lingua aumentava di anno in anno, tra il 1945 e il 1950, in modo straordinario: ciò era dovuto al fatto che era stato creato un reparto specializzato per la cura di questi tumori il quale attirava, ogni anno di più, i malati più gravi. Parimenti quando una malattia può essere trattata radiologicamente o chirurgi-

camente, l'installazione di un nuovo impianto per la terapia ionizzante fa aumentare la proporzione dei casi trattabili e fa diminuire quella dei casi operabili: al contrario l'arrivo di un chirurgo stimato produce l'effetto opposto. Anche il solo fatto di sperimentare un nuovo trattamento può modificare le condizioni di raccolta dei malati. L'Autore fa inoltre rilevare che il tentativo di migliorare i metodi di valutazione costituendo dei gruppi più confrontabili, almeno da un punto di vista clinico, servendosi dei dati che si trovano nelle cartelle dei malati, può trovare attuazione pratica solo con una precisa classificazione clinica dei tumori.

Altro fattore di notevole importanza è la scelta dei malati la quale è necessario venga effettuata veramente a caso. L'Autore riporta ad esempio uno studio di Paterson e Russel inteso a valutare l'effetto della radioterapia postoperatoria nella cura del carcinoma mammario. Si trattava di confrontare la radioterapia sistematica con la radioterapia effettuata soltanto se necessaria in donne affette da carcinoma mammario che avevano subito un intervento tipo Halsted secondo ben definite modalità; le pazienti non venivano ammesse all'esperimento se non soddisfacevano ad alcuni requisiti stabiliti in precedenza: gli uni, di ordine clinico, miravano soprattutto ad escludere tutti quei casi per i quali fosse particolarmente indicato o controindicato uno dei due trattamenti (quelli per esempio nei quali l'intervento sembrava radicale ed era perciò necessaria la radioterapia sistematica); gli altri, d'ordine sociale o psicologico, consentivano di escludere le pazienti difficili da seguire.

Per la formazione dei due gruppi da confrontare si ricorse al metodo della scelta casuale. La radioterapia sistematica o quella di necessità (ossia in caso di recidiva) veniva effettuata secondo una tecnica accuratamente precisata (campi, dosi, ecc.). Le pazienti venivano seguite assai regolarmente ogni due mesi per i primi due anni, ogni tre mesi nel terzo anno e così via, registrando le eventuali recidive ed i decessi con tutti i possibili particolari relativi (metastasi, ecc.). L'esperimento fu compiuto su un totale di 1.461 soggetti, suddivisi a caso, in 709 sistematicamente trattati e 752 solo al bisogno. Tale studio permise di mettere in evidenza che la frequenza delle recidive era più elevata nel gruppo trattato in caso di necessità, ma la mortalità, entro i cinque anni, era pari: 42 % contro 44 % del gruppo trattato sistematicamente. Si potè concludere che, in definitiva, il trattamento di necessità è altrettanto utile di quello sistematico: esso consentì, inoltre, di risparmiare l'irradiazione ad un notevole numero di malate (66 %).

Schwartz rileva che nel corso di questo esperimento, durato sei anni, la mortalità andava diminuendo; così nel gruppo dei trattati in caso di necessità la mortalità entro i cinque anni passò dal 44%, nei primi tre anni, al 39% negli ultimi tre. Tale piccola differenza è maggiore di quella rilevata tra i due metodi di cura e se si fosse utilizzato il metodo storico, applicando l'un trattamento per i primi tre anni e l'altro nei tre successivi, si sarebbe rischiato di attribuire a quest'ultimo un vantaggio di cui in realtà è privo

Per quel che riguarda il grado di estendibilità delle conclusioni, l'Autore si domanda se si può ritenere valida per tutti i pazienti la regola di applicare il trattamento solo in caso di necessità. Ciò sarebbe affrettato: nell'esperimento, le malate vennero esaminate assai frequentemente, ogni due mesi all'inizio: è possibile che, per le malate esaminate meno di frequente, le recidive, più frequenti col trattamento di necessità, rappresentino un pericolo. Analoga riserva vale per i casi d'intervento chirurgico non radicale, che erano stati esclusi dall'esperimento. In generale, le conclusioni non possono essere estese che a condizioni simili a quelle dell'esperimento e cioè alle stesse malate, agli stessi trattamenti, alle stesse condizioni di sorveglianza.

Ciò serve a dimostrare con quanta precisione devono essere definiti questi punti nel protocollo dell'esperimento.

Nel 1958 ad un Congresso della Endocrine Society a San Francisco vennero presentati ad un gruppo di sei specialisti di cancerologia diversi casi clinici di pazienti con neoplasie della mammella o della prostata e venne chiesto per ogni caso, a ciascuno dei sei specialisti, quale era, secondo il loro parere, la terapia più adeguata. Ovviamente i pareri erano notevolmente differenti, ed i membri del gruppo espressero l'opinione che un sicuro fondamento ai pareri personali poteva essere dato solo da una sperimentazione clinica controllata possibilmente condotta con la tecnica « double blind », con opportuna « stratificazione » della casistica, una appropriata « casualizzazione » (randomizzazione) dei pazienti da sottoporre ai trattamenti terapeutici da sperimentare e da una conveniente analisi dei risultati.

Nell'attuazione di un criterio statistico per la valutazione di dati clinici e terapeutici dei tumori, per poter estrarre informazioni utili e conclusioni attendibili da ricerche compiute da persone ed in luoghi diversi, occorre che il codice protocollare di questi esperimenti sia abbastanza uniforme e coerente, e che il disegno o programma sperimentale sia il frutto di un attento studio preliminare. È ciò che anche la O.M.S. ha tentato di fare con estensione anche ai dati clinici ed eziopatogenetici.

Particolare importanza avrà, in tale ambito, l'esecuzione del test di significatività, il quale non rappresenta che una critica, condotta con un procedimento matematicamente rigoroso di una certa ipotesi che è sempre la stessa in tutti gli esperimenti, cioè che le differenze osservate si siano prodotte per caso: tale ipotesi è detta « ipotesi zero ». Quando si riesce a dimostrare che essa è solo probabile, nel senso di poco compatibile con i risultati dell'esperimento, ci si può ritenere autorizzati ad accettare l'opposta conclusione, cioè che le differenze osservate sono sistematiche e non dovute al caso (Maccacaro). Uguale notevole interesse ha il livello di significatività che per convenzione è fissato a un livello di probabilità pari 5/100 (o 1/20, o 0,05).

Si ritengono cioè significative, ad esempio, differenze la cui probabilità di essersi prodotte per caso è inferiore a 5/100 e non significative quelle

per cui la stessa probabilità è superiore a 5/100. Ma talvolta si deve considerare 5/100 una probabilità ancora troppo elevata per farci affidamento e si sposta la soglia a 1/100 (o 0,01). Questa soglia si chiama livello di alta significatività, ovvero è altamente significativa una differenza cui corrisponde una probabilità inferiore a 1/100 di essere casuale.

I vari tests statistici: t, χ^2, F ecc. non sono che strumenti matematici i quali consentono di valutare rapidamente la probabilità che i risultati sperimentali si accordino con l'ipotesi zero.

Per valutare lo stato del malato e la sua risposta alla terapia, oltre alla sopravvivenza, alla durata della sopravvivenza, alla ripresa professionale, agli esiti, ecc. in rapporto all'età ed allo stadio della malattia ecc., si possono controllare:

a) attività antineoplastica: misurazione o confronto mediante cromofotografia di lesioni esterne nodulari, proliferative, ulcerate; controllo radiografico ogni 30 giorni di metastasi ossee o polmonari o di versamenti pleurici; determinazione ogni 30 giorni degli elettroliti e dei vari sistemi enzimatici connessi all'attività del tumore; controllo prima e dopo il ciclo di cura dei 17-chetosteroidi, degli 11-idrossichetosteroidi, dei fenolsteroidi e degli estrogeni urinari, ove occorra, ecc.;

b) attività collaterali: pur tenendo conto di eventuali condizioni patologiche tali da alterare di per sè taluni reperti, indipendentemente dalla presenza del processo neoplastico, possono essere indagate la funzionalità renale (esame delle urine, prove di concentrazione e diluizione, azotemia, urea clearance, ecc.), la funzionalità epatica (clearance epatica frazionata della BSF, transaminasi SGP e SGO, scintigrafia epatica, prove di eucolloidità plasmatica, ecc.), il comportamento della emopoiesi (mielogramma, spesso ripetuto prima, durante e dopo il ciclo di terapia, esame emocromocitometrico, prove emogeniche, protrombinemia, fibrinogenemia, resistenze globulari, test di Coombs, bilirubinemia, ecc.), il peso corporeo, le prove di funzionalità pancreatica (eliminazione fecale della trioleina e dell'acido oleico I^{131}, ecc.) e l'assorbimento intestinale (prova del D-xilosio, ecc.).

Per l'attuazione di una metodica standardizzata, onde consentire una accurata valutazione del grado di inabilità del malato e dello stadio della malattia nonchè dell'effetto terapeutico, un certo interesse può presentare il metodo del punteggio; secondo tale metodica nell'ambito di ciascuna manifestazione morbosa si graduano opportunamente le modificazioni assegnando loro dei valori numerici arbitrari: il punteggio zero indica lo stato normale, mentre quello più elevato rappresenta lo stato più grave di quella data manifestazione morbosa. Ciò è stato eseguito, sembra con risultati interessanti, nella valutazione delle emoblastosi, da Ross e coll.

Nel primo Simposio di Statistica medica, promosso dall'Istituto Centrale di Statistica e tenutosi a Roma nel giugno 1961, in una Relazione sulla

statistica nello studio dei tumori maligni ginecologici, Cattaneo, sottolineando tra l'altro che tale studio debba essere attuato su di un materiale il più possibile omogeneo, ne ha proposto una classificazione « omogenea » da un punto di vista statistico per la valutazione dei risultati terapeutici. L'applicazione della metodologia statistica in oncologia può portare, inoltre, alla conoscenza di alcune delle cause dei tumori ed alla attuazione di norme profilattiche, diagnostiche e terapeutiche.

Anche per quel che riguarda lo studio del cancro mammario, l'indagine statistica ha consentito rilievi di notevole interesse in campo eziopatogenetico e terapeutico. Tuttavia Sirtori ha fatto opportunamente rilevare l'esistenza di divergenti indagini statistiche sulla ereditarietà che potrebbero essere dovute alla esistenza di più tipi di carcinoma mammario umano. La possibilità di una diversa eziopatogenesi deve indurre a stabilire – come giustamente ha proposto ed attuato Sirtori – il quadro del cancro mammario ormonale (ereditario) e quello del cancro mammario da agenti esterni (alimentazione, mancato allattamento, virus o involuzione senile) per poter fare una esatta indagine statistica su gruppi omogenei, non potendosi considerare in un unico gruppo questi vari tumori.

Si ricorda che ricerche analoghe sono state compiute per il cancro del polmone e si è potuto configurare in tal modo il cancro dei fumatori (sempre di tipo spinocellulare o indifferenziato) ed il cancro che trae origine da altri fattori causali (l'adenocarcinoma).

Maccacaro, al Simposio sulle metodologie di valutazione dei farmaci nell'uomo, tenutosi a Milano nel 1962, ha realisticamente sottolineato « che la statistica applicata in ogni momento e sede, compresa quella clinica, non è che uno strumento possibile, da prendere o da lasciare secondo l'opportunità o la necessità, da usarsi con discrezione e buon senso, con onestà e competenza. Per di più è uno strumento che serve per un impiego definito: estrarre l'informazione contenuta nei protocolli sperimentali, anche quella parte, talora preziosa, che lo sperimentatore stesso non saprebbe individuare e valutare. Ma la statistica non può certo creare nè aggiungere informazione là dove questa manchi ». E di fatto – ampliando un concetto espresso da Fasoli – Maccacaro ha concluso affermando che un esperimento clinico scorretto, rimarrà scorretto con o senza statistica clinica, e soprattutto con o senza qualsiasi altra cosa, oltre alla chimica clinica, alla enzimologia clinica, alla farmacologia clinica, ecc. che non sia quella unica : un buon clinico.

Hall di Boston, al momento attuale ha definito giustamente la terapia medica dei tumori una « chemoprassi », dal momento che molti farmaci vengono usati, ma vengono raggiunti solo scarsi effetti terapeutici. Tuttavia sono già stati codificati metodi e tecniche per cui farmaci potenzialmente utili per la loro attività antiblastica, possono essere rapidamente valutati per la loro effettiva efficacia antineoplastica e la loro tossicità. Come primo passo, sono stati precisati i metodi di valutazione sugli animali con l'opera

meritoria e da pionieri di Stock, poi quelli di Karnofsky sulla membrana corioallantoidea dell'uovo e di Biesele sui tessuti di coltura. Il Public Health Service degli Stati Uniti ha creato una particolare sezione, il Cancer Chemotherapy National Service Center per stabilire con la più larga visione del problema i metodi per un rapido ed effettivo saggio clinico dei nuovi composti (oggi ne sono stati sintetizzati circa 100.000) allo stadio preclinico e a quello clinico sugli esseri umani, nonchè ad organizzare quelle vie di comunicazione per uno scambio di apprezzamenti sul piano tecnico utili ad allargare la sperimentazione dei farmaci apparentemente più promettenti, su un piano che abbracci tutta la gamma di attività fino ai tentativi clinici finali sull'essere umano. Schneiderman, nel 1961, ha ampiamente riferito sulle possibilità dell'indagine statistica e sui relativi metodi impiegati dal Cancer Chemotherapy National Service Center. Anzitutto per non dover saggiare estensivamente la tossicità di un prodotto prima di studiarne l'attività, è stato adottato il criterio di sommistrare fin dall'inizio il massimo delle dosi tollerabili nell'intento di saggiare simultaneamente le proprietà tossiche e terapeutiche di un composto. Fondamentalmente il sistema di selezione è stato basato sull'impiego del farmaco su tre differenti tumori in tre diversi ceppi di topi ed ogni sistema-tumore è stato considerato indipendentemente mediante l'impiego di uno schema sequenziale a più stadi, uno schema a due stadi per prodotti naturali e a tre stadi per i prodotti chimici di sintesi comparando poi le curve O. C. per i due sistemi. Il comportamento poi di uno dei prodotti così selezionati viene giudicato in base all'esame delle risposte di un composto « a positività conosciuta », esaminato da differenti ricercatori in luoghi e momenti differenti. Vengono poi presi in considerazione anche problemi relativi a fattori meccanici, nonchè all'uso di prove selettive addizionali, alla ricerca di dosi ottimali, di controlli positivi e negativi, del possibile deterioramento di prodotti naturali e di alcuni accostamenti non parametrici.

In questa vasta mole di lavoro, in cui l'indagine statistica viene ad assumere sempre maggiore importanza, si inseriscono i numerosi lavori che con tale scienza non si volgono solo alla valutazione della chemioterapia del cancro, ma di molti problemi attinenti ai tumori maligni. Essi vertono per esempio sulla ereditarietà del cancro studiata nelle cosidette famiglie di cancerosi, di cui sono noti per esempio gli importanti studi compiuti da Wolf e da altri. Ma anche altri importanti punti della oncologia sono stati ormai toccati dalla indagine statistica, benchè si tratti per lo più di aspetti parziali di questo o di quel problema, solo eccezionalmente attinente alla terapia, ma per lo più alla eziopatogenesi, come in rapporto ai fattori che incidono sulla insorgenza del cancro polmonare, del cancro gastrico, degli epiteliomi cutanei ecc.

Dal punto di vista dell'attività degli agenti terapeutici, la relativa valutazione, oggi, non può ancora prescindere, tuttavia, dal dato clinico, che verosimilmente resta ancora il più valido.

Questo, tuttavia, deve essere basato su alcuni criteri di massima validi per ogni ricercatore, sì da auspicare che possano essere adottati su piano internazionale.

Alcuni criteri di valutazione sono stati prospettati e attuati da Ansfield, Schroeder e Curreri nel 1962, nel corso di ricerche condotte col 5-fluorouracile e protratte per ben cinque anni. Essi potrebbero essere adottati come base per una seria ed omogenea valutazione clinica della chemioterapia del cancro in generale:

1) possibilità di misurazione macroscopica e radiografica della eventuale riduzione di volume del tumore o delle sue metastasi;

2) miglioramento sintomatico, nei suoi due aspetti soggettivo e oggettivo;

3) miglioramento nello stato di rendimento del paziente dimostrato da completo o parziale ritorno alle attività fisiche;

4) livellamento o inversione della curva ponderale discendente;

5) mantenimento, per almeno due mesi, di tutti i precedenti punti.

Questi criteri potrebbero essere ulteriormenti integrati come segue:

6) controllo dell'attività di un farmaco per un periodo di tempo adeguato da 2 a 5 anni a seconda dei casi;

7) controllo di un farmaco su vasti gruppi di pazienti: mai meno di 50-100 a seconda della frequenza della forma morbosa in esame;

8) non prescindere mai da gruppi-controllo trattati con terapie ad effetto noto, trattandosi di pazienti in gravi condizioni, o lasciati senza terapia in caso di tumori a lentissimo decorso, con o senza placebo.

È chiaro che la ricerca metodologica non deve mai essere spinta oltre i limiti morali e legali che caratterizzano l'opera del medico: l'esperienza va sospesa non appena l'assenza di ogni segno di attività del farmaco induca a ritenere che la durata della vita del paziente possa essere compromessa, così come quando l'astensione dalla terapia nei gruppi-controllo si dimostri minacciosa per la durata della vita dei pazienti. Nell'un caso come nell'altro deve ritenersi tassativa la ripresa di una terapia ad effetto noto.

Infine occorre sempre tener presente l'enorme difficoltà che incontra lo sperimentatore che ha per oggetto l'uomo, sia nella valutazione clinica dei farmaci, sia nella valutazione statistica. I dati del laboratorio, siano essi costituiti da esperienze sugli animali portatori di tumori, sui tessuti in coltura, o comunque su altre metodiche, sono assai difficilmente riportabili all'uomo, e mai sovrapponibili a quanto nell'uomo si osserva. Per quanto complesse, queste esperienze sono sempre infinitamente più semplici di ciò che avviene nell'uomo, il più perfetto e complicato laboratorio della natura. Esse, in quanto avulse dall'ambiente biologico dell'uomo, riproducono lo schema del processo, ma non il processo vero e proprio che si verifica nel corpo umano.

La sperimentazione nell'uomo è la più difficile, la più complessa e la più pericolosa. Si tratta infatti di una sperimentazione che, lungi dal se-

guire la semplicità schematica del laboratorio, è costituita da un intreccio di variabili pressochè illimitate che compongono i tre principali elementi dell'esperimento; l'uomo, l'agente patogeno, il farmaco. I primi due sono sempre mutevoli nel tempo, proprio per la variabilità biologica della loro essenza, e condizionano il terzo la cui attività per ciò stesso viene a mutare di momento in momento.

La difficoltà dell'indagine clinica è costituita da quegli stessi fattori che rendono difficile anche l'indagine statistica, fattori che si influenzano reciprocamente e di cui occorre tener conto nel valutare l'attività della chemioterapia antiblastica.

Ne accenniamo sommariamente:

1. L'agente patogeno o agente carcinogeno. — Può trattarsi di un virus, come di agenti esogeni in grado di indurre alterazioni permanenti nei processi di fosforilazione dei mitocondri secondo le ben note teorie di Warburg. Può trattarsi invece di una alterazione del metabolismo degli acidi nucleici, tappa comune e finale della carcinogenesi, per interferenza nel meccanismo di duplicazione degli acidi nucleici secondo il tipo della doppia induzione spiraliforme, oppure per effetto sulla degradazione enzimatica degli acidi nucleici nel sistema xantino-ossidasi, oppure anche per induzione permanente di una modificazione nel passaggio dal sistema esoso-monosfato alla sintesi dei pentosi. Ma i carcinogeni possono anche esercitare il loro effetto sugli acidi nucleici determinando dei deficit genetici cellulari in grado di essere sostituiti dall'attività della terapia, così come un aumento genetico del ritmo metabolico in grado di essere inibito da farmaci attivi nel controllo di sistemi che agiscono in senso inverso, o determinando infine altre mutazioni mediante una terapia mutagenica sia in senso normale sia in senso letale.

È chiaro che per valutare l'effetto di una terapia che viene ad inserisi in questi meccanismi, occorre una conoscenza della cellula molto più avanzata di quella attuale, benchè siano già note differenze metaboliche tra cellula normale e cellula neoplastica sfruttabili ai fini terapeutici.

2. L'uomo: fattori della cellula tumorale utilizzabili per la terapia. – La superficie della cellula neoplastica si differenzia da quella della cellula normale per minor coesione, per carica elettrica e per permeabilità selettiva: qualità che spiegano la facilità ai distacchi metastatizzanti così come l'aumentato ritmo riproduttivo in rapporto forse ad una concentrazione di gradiente di membrana tale da fornire alla cellula i precursori di accrescimento a un insolito ritmo. D'altre parte, i microsomi, sede della sintesi di proteine ricche in acidi nucleici, nella cellula neoplastica compiono questa attività a ritmo particolarmente elevato per cui catturano gli aminoacidi ed alcuni analoghi di aminoacidi. Questi ultimi hanno dimostrato un promettente effetto antimetabolita. Ma i microsomi delle cellule neoplastiche sono molto diversi da tumore a tumore ed anche fra tumori animali della

stessa natura virosica. I mitocondri occupano una posizione centrale fra i sistemi intracellulari fornitori di energia: ma se la utilizzazione del desossiglucosio come sostituto del glucosio non è stata utile, non è stata ancora sfruttata la ricerca di antimetaboliti che interferiscono nella iperattività della cellula tumorale lungo lo shunt metabolico esoso-monofosfato. Ma la terapia deve tener conto anche dell'attività complessa dei sistemi vitaminici per inserirsi in essi con delle antivitamine o con degli analoghi delle vitamine, ed è noto come con gli antifolici si sia riusciti a bloccare reazioni caratteristiche della cellula neoplastica sostenute da vitamine specifiche a bassa concentrazione. La dimostrata realtà del fuso, quale struttura della mitosi, ha portato all'impiego di sostanze in grado di alterare il fuso stesso con arresto della mitosi in metafase, quantunque, per una chemioterapia razionale, la fase intermitotica di grande attività metabolica degli acidi nucleinici prima della divisione cellulare, rappresenti l'area più utilmente sfruttabile e sfruttata.

La chemioterapia può inoltre utilmente inserirsi nella inibizione di prodotti finali di alcune cellule neoplastiche, suscettibili di essere modificati o catturati da determinate sostanze, come le fenilendiamine che reagiscono con la diidrossifenilalanina, prodotto intermedio della melaninogenesi nei melanoblasti. La chemioterapia deve tener conto anche, infine, di fattori non conosciuti come la suscettibilità di alcuni tumori, diversi per sede, tipo istologico ed ospite, alla terapia, mentre altri non lo sono, oppure il tropismo delle metastasi di alcuni tumori per determinati organi o sistemi come i surreni per il carcinoma polmonare, le ovaie per il carcinoma della mammella, ecc.

3. Altri fattori ancora incidono nell'attività terapeutica e non possono essere trascurati per valutare l'attività dei singoli farmaci in rapporto ai diversi pazienti, affetti da differenti neoplasie, tale la reazione connettivale che l'ospite offre od oppone ad alcuni tumori che va dalla semplice iperplasia del connettivo ad una reazione collagena o reticolare, osteoblastica o di vascolarizzazione dello stroma. Non si può infine ignorare che lo stesso tessuto neoplastico può produrre sostanze dannose all'organismo e tali da alterare l'effetto terapeutico, come la produzione di sostanze immunologicamente attive, in grado di portare un danno a distanza sui tessuti dell'ospite, mentre l'endotelio dei capillari che irrorano il tumore, possono essere danneggiati dai polisaccaridi di alcuni batteri, modificando sia in bene sia in male la reattività del tessuto neoplastico al chemioterapico.

Gli esempi potrebbero moltiplicarsi perchè questa sommaria rassegna di alcuni dei principali fattori che incidono nell'attività dei chemioterapici antiblastici, è lungi dall'essere completa.

Nell'esporre questi dati, fondamentalmente di significato biologico, ma spesso comuni in varia misura allo stesso composto, si è voluto richiamare una volta ancora l'attenzione sulla difficoltà della valutazione statistica della chemioterapia antiblastica.

A conclusione di questa breve relazione possono essere indicate alcune modalità che potrebbero essere seguite per offrire ai matematici ed agli statistici dei dati utili ai fini di una proficua elaborazione.

Al momento attuale può essere utile rimanere nel campo della clinica. Pertanto non si prendono in considerazione nè i risultati della sperimentazione sugli animali nè quelli della sperimentazione in vitro che presentano problemi del tutto peculiari.

Limitatamente alla terapia oncologica, cui si riferisce la presente relazione, la raccolta dei dati può svolgersi sulla base di osservazioni fatte sul soggetto malato. Nel qual caso una delle maggiori difficoltà è costituita dalla quota di intuito peculiare del singolo ricercatore ed i dati raccolti — per quanto possano essere selezionati, il più possibile obiettivi e resi precisi dalla strumentazione secondo norme fisse e comuni a tutti — rimangono pur sempre una osservazione relativamente approssimativa perchè legata essenzialmente al macroscopico.

La raccolta dei dati più importanti potrebbe indubbiamente derivare dalle osservazioni eseguite a livello cellulare, perchè è soltanto in tale sede che si entra nell'intimo meccanismo di inserimento del farmaco nel ritmo biologico della stessa cellula tumorale. Sono ovvie però le difficoltà tecniche, istologiche, istochimiche, di enzimologia, ecc. che sorgono per il rilevamento di questi dati.

Infine, i rilievi basati sull'osservazione clinica del malato sono quelli che, in linea di massima, danno una indicazione piuttosto generica per l'impiego dei farmaci. L'osservazione a livello cellulare consentirebbe, invece, non solo di riconoscere l'attività dei farmaci ma — definendone le proprietà in rapporto al meccanismo di azione legato alla loro struttura — ne consentirebbe quelle modificazioni atte a potenziarne la selettività e l'efficacia.

È evidente che per indirizzare la ricerca secondo tali modalità è necessaria una omogenea organizzazione del lavoro, strettamente coordinata tra le possibilità dei clinici e dei biologici e le necessità dei matematici e degli statistici.

RIASSUNTO

Gli AA. sottolineano che la attuazione di una terapia medicamentosa dei tumori in relazione alla metodica statistica non è oggi possibile, in quanto l'elaborazione statistica dei risultati fino ad ora conseguiti appare ancora scarsa e tale da non consentire una esatta valutazione per un preciso orientamento terapeutico.

Dopo aver accennato ai rapporti tra farmaci antineoplastici e la particolare biologia cellulare e tessutale delle neoplasie, gli AA. insistono sulla necessità, anche in campo oncologico, di un controllo il più possibile rigoroso della terapia, quale può essere dato appunto dalla valutazione statistica.

La valutazione delle risposte soggettive e oggettive alla terapia, la scelta dei soggetti da trattare, il problema etico, la tecnica «double blind», la raccolta dei dati, l'attuazione di un codice protocollare uniforme, il disegno o programma sperimentale, l'importanza del test della significatività, ecc. sono stati oggetto di una accurata ed attenta disamina.

A conclusione gli AA. indicano alcune modalità che potrebbero essere seguite per offrire ai matematici ed agli statistici dei dati utili ai fini di una proficua elaborazione.

RÉSUMÉ

Les Auteurs soulignent l'impossibilité d'effectuer aujourd'hui une thérapie médicale des tumeurs par rapport à la méthode statistique, puisque l'élaboration statistique des résultats obtenus jusqu'à present est insuffisante et ne permet pas une évaluation exacte pour une orientation précise de la thérapie.

Ayant donné un bref aperçu des rapports entre les médicaments anticancéreux et la biologie particulière des cellules et des tissus dans la néoplasie, les Auteurs soulignent la nécessité, aussi dans le domaine oncologique, d'un contrôle le plus rigoureux possible de la thérapie, qui est justement rendu possible par la méthode statistique.

L'évaluation des réponses subjectives et objectives à la thérapie, le choix des personnes à traiter, le problème moral, la technique « double blind », le recueil des données, l'établissement d'un code protocolaire uniforme, le plan ou programme expérimental, l'importance du test de signification etc. on été examinés avec la plus grande attention.

En concluant les Auteurs indiquent quelques modalités qu'on pourrait adopter pour pourvoir les mathématiciens et les statisticiens de données utiles au but d'une élaboration profitable.

SUMMARY

The Authors emphasize that at present it is not possible to carry out a medical therapy of neoplasms in relation to statistical method, inasmuch as statistical-processing of results so far are rare and do not allow an exact evaluation for a precise therapeutic approach.

After discussing relationships between anti-neoplasm drugs and the particular cellular and tissue biology of the neoplasms, the Authors emphasize the necessity of the most rigid possible control of therapy, which could be done through statistical evaluation.

The evaluation of subjective and objective responses to the therapy, the choosing of subjects, the ethical problem, the double blind technique, the collecting of data, the uniforming of documentation procedure, the experimental design or program, the importance of the significance test, etc. have all been analysed in detail.

The Authors conclude by presenting some ways in which mathematicians and statisticians could be offered data for suitable processing.

BIBLIOGRAFIA

AMBRUS J. L., AMBRUS C. M., BAUER R. O. e NOELL W. K.: *Attempts at the objective evaluation of the ataraxis and analgesia in patients and experimental animals.* J. Pharmacol. 119 : 129, 1957

ANSFIELD F. J., SCHROEDER J. M. e CURRERI A. R.: *Five years of clinical experience with 5-fluorouracil.* J.A.M.A. 181 : 295, 1962.

ATKINS H.J.B.: *An illustrative trial in malignant disease,* in BRADFORD HILL A.: *Controlled clinical trials.* Blackwell, Oxford 1960.

BARBENSI G.: *La statistica in clinica.* Ed. Vallecchi, Firenze 1947.

BARBENSI G.: *I medici e la statistica. Il rapporto percentuale.* Quad. Sper. Clin. Contr. 1:3, 1962.

BIESELE J. S.: *Some negative screening results with miscellaneous compounds in tissue cultures of several tumours.* Cancer Research Supp. 1:1, 1953.

CAMPBELL H. E. e WOODSON G. S.: *The urologist and statistics.* J. Urology 86:175, 1961.

CATTANEO L.: *La statistica nello studio dei tumori maligni ginecologici.* Atti del 1° Simposio di statistica medica. Roma, giugno 1961.

CAVALLI-SFORZA L.: *Analisi statistica per medici e biologi.* Ed. Univers. Boringhieri, Torino 1961.

COMITE D'EXPERTS DE LA CHIMIOTHERAPIE DU CANCER : *Chimiothérapie du cancer. Premier rapport.* Org. mond. Santé. Rapp. techn. 232, 1962.

FASOLI A.: *Aspetti metodologici e problemi pratici della sperimentazione clinico-terapeutica.* Atti del Simposio sulle metodologie di valutazione dei farmaci nell'uomo. Milano, giugno 1962.

GARATTINI S. e PALMA V.: *A procedure for the evaluation of specific effects of antitumour drugs.* Symposium on biological approaches to cancer chemotherapy. Lovanio, giugno 1960.

GARATTINI S., e PALMA V.: *An attempt to evaluate specific effects of antitumoral drugs.* Cancer Chemotherapy Reports n. 13, luglio 1961.

HALL T. C.: *Chemotherapy of cancer.* New Engl. J. Med. 266 : 129, 178, 238, 289, 1962.

HERDAN G.: *Statistics of therapeutic trials.* Elsevier, Amsterdam 1955.

HOLLAND J. F., GEHAN E. A., BRINDLEY C. O., DEDERICK M. M., OGENS A. H., SHNIDER B. I., TAYLOR R., FREI E., SELAWRY O. S., REGELSON W. e WALL T. C.: *A comparative study of optimal medical care with and without azaserine in multiple myeloma.* Clin. Pharm. Therap. 2:22, 1961.

KARNOFSKY D. A.: *Assay of chemotherapeutic agents on developing chick embryo.* Cancer Research Supp. 3:83, 1955.

MACCACARO G. A.: *Introduzione al Seminario sulla valutazione clinica di nuovi farmaci.* Atti del Seminario sulla valutazione clinica di nuovi farmaci. Milano, maggio 1961.

MACCACARO G. A.: *Il contributo della statistica alla programmazione e alla analisi degli esperimenti clinici.* Atti del Simposio sulle metodologie di valutazione dei farmaci nell'uomo. Milano, giugno 1962.

MAINLAND D.: *The clinical trial. Some difficulties and suggestions.* J. Chron. Dis. 11: 484, 1960.

MARTINI P.: *Die Erfolgsbeurteilung therapeutischer Untersuchungen.* Klin. Wschr. 13 : 872, 1934.

MARTINI P.: *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.* Springer-Verlag, Berlin 1953.

MESSINI M.: *Trattato di Terapia Clinica con note di diagnostica.* Vol. I-V. Ed. Cappelli, Bologna 1956-1961.

MODELL W.: *Problems of the evaluation of drugs in man.* J. Pharm. Pharmacotherap. 11 : 577, 1959.

PATERSON R.: *Clinical trials in malignant disease,* in BRADFORD HILL A.: *Controlled clinical trials.* Blackwell, Oxford, 1960.

PATERSON R. e RUSSEL M. H.: *Clinical trials in malignant disease.* III. *Breast cancer. Evaluation of post-operative radiotherapy.* J. Fac. Radiol. 10 : 175, 1959.

PIACENTINI G.: *Tumori,* in MESSINI M.: *Trattato di Terapia Clinica con note di diagnostica.* Vol. IV. Ed. Cappelli, Bologna 1960.

PIACENTINI G.: *Ereditarietà e cancro.* Atti del Convegno A. M. C. I. Genova, 1961.

RAYMOND M. Y., LUCAS C. J., BEESLEY M. L. e O'CONNEL B. A.: *A trial of five tranquillizing drugs in psychoneurosis.* Brit. med. J. 2 : 63, 1957.

RUSCHE C.: *Testicular tumors: clinical data on* 131 *cases.* J. Urol. 68; 340, 1962.

SAVAGE O.: *Criteri di valutazione nelle malattie croniche.* Atti del Simposio sulla sperimentazione clinica controllata. Royal Society of Medicine of London.

SCHNEIDERMAN M. A.: *Statistical problems in the screening search for anticancer drugs by National Cancer Institute of the United States,* in DE JONGE H.: *Quantitative methods in pharmacology.* North-Holland, Amsterdam 1961.

SCHWARTZ D.: *Come giudicare l'effetto di un trattamento?* Jour. de Chir. 82 : 3, 1961.

SIRTORI C.: *Aspetti statistici del carcinoma mammario.* Atti del 1° Simposio di statistica medica. Roma, giugno 1961.

STOCK C. C.: *Aspects of approaches in experimental cancer chemotherapy.* Am. J. Med. 8 : 658, 1950

TIZZANO A.: *Ricerca medica e metodo statistico.* Atti del 1° Simposio di statistica medica. Roma, giugno 1961.

WARBURG O.: *Metabolism of tumours: investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology,* Berlin-Dahlem. London, 1930.

WOLF C. M. e JSAACSON E. A.: *An analysis of* 5 *« stomach cancer families » in the State of Utah.* Cancer 14 : 1005, 1961.

Prof. PIETRO VALDONI - Dott. ANTELIO FICARI
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

LA STATISTICA NELLA VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELLA TERAPIA CHIRURGICA DEI TUMORI

1. – CRITERI DI VALUTAZIONE

Lo studio dei risultati della cura chirurgica dei tumori dimostra che vari fattori possono incidere su tali dati: la selezione dei pazienti, il tipo d'intervento, lo stadio evolutivo e il tipo istologico della neoplasia, il criterio della valutazione della mortalità post-operatoria e, in generale, della sopravvivenza.

L'indagine statistica può permettere una più corretta analisi dei risultati, prendendo in esame i dati clinici sulla indicazione dell'intervento, i dati anatomici sullo stato evolutivo della neoplasia, il tipo dell'intervento praticato ed il controllo degli operati in rapporto alla sopravvivenza.

Il chirurgo ha una visione personale del problema terapeutico dei tumori e nell'indicazione operatoria tiene conto della fase di diffusione locale e di quella regionale della neoplasia. L'intervento « radicale » ha, pertanto, come principio fondamentale, l'asportazione della neoplasia nella localizzazione primitiva e la eliminazione di tutti i linfonodi tributari.

La definizione dello sviluppo locale della neoplasia e della diffusione linfatica rappresenta la base della classificazione dello stadio evolutivo della neoplasia, elemento fondamentale nella valutazione dei risultati della cura chirurgica dei tumori, in confronto ad altre terapie.

Pertanto, nell'analisi critica dei risultati ottenuti da una casistica operatoria, che raccolga un numero adeguato di soggetti, l'indagine statistica prenderà in esame sia gli aspetti clinici, che le caratteristiche anatomiche della neoplasia, in rapporto al tipo d'intervento, agli esiti funzionali ed alla sopravvivenza.

L'indagine statistica deve tener conto di questi fattori in modo da selezionare gruppi omogenei di casi, nei quali poter studiare i risultati immediati e a distanza in relazione al particolare tipo d'intervento praticato.

a) *La selezione dei pazienti*

Premesso che il ricovero in un reparto chirurgico presuppone che il paziente non presenti segni clinici di inoperabilità, ne consegue che è criticabile il raffronto tra risultati di differenti casistiche, se l'indicazione all'intervento non è stata stabilita con analoghi criteri. Inoltre si deve tener presente che i criteri di selezione dei pazienti possono variare non solo da un centro di cura all'altro, ma anche nello stesso centro in periodi successivi. È evidente, quindi, come nel valutare i risultati di varie casistiche sia necessario conoscere i criteri di selezione.

b) *Il tipo d'intervento*

La valutazione dei risultati delle casistiche operatorie presuppone che analoghi siano stati i criteri di scelta dell'intervento per gruppi di pazienti omologhi per sede e tipo istologico di neoplasia, come per età, sesso e durata della sintomatologia.

Sarà possibile, in tal modo, prendere in esame e valutare i risultati di casistiche provenienti da differenti reparti chirurgici, anche se riguardano gruppi limitati di casi o rare affezioni neoplastiche.

Inoltre si deve tener presente che in una stessa casistica si hanno, in periodi successivi di tempo, particolari differenze nelle indicazioni e nella scelta dell'intervento.

c) *Lo stadio evolutivo ed il tipo istologico della neoplasia*

I risultati a distanza degli interventi radicali sono correlati al tipo istologico ed allo stadio evolutivo della neoplasia.

La classificazione dei casi di tumore maligno secondo lo stadio evolutivo è basata sullo sviluppo locale della neoplasia e sulla sua diffusione linfatica.

Tali criteri di classificazione si trovano già adottati nelle prime casistiche operatorie, come, ad esempio, in quelle di Steinthal (1905), che considerava per il cancro della mammella tre stadi: tumore non aderente e ghiandole non palpabili; tumore esteso, cute con piccole aderenze e ghiandole invase; tumore grande con cute aderente e ghiandole invase.

Insieme allo stadio evolutivo si debbono considerare le caratteristiche istologiche del tumore, essendo ben noto come il grado di malignità sia diverso secondo il tipo istologico della neoplasia. Già nel 1901 Halsted, nella valutazione dei risultati della cura chirurgica del cancro della mammella, aveva introdotto una classificazione in base alle caratteristiche strutturali del tumore, confrontando la sopravvivenza del gruppo di pazienti con cancro midollare con quella del gruppo con scirro infiltrante.

d) *Il calcolo della mortalità post-operatoria e della sopravvivenza*

Quando si voglia confrontare i dati relativi ai risultati immediati ed a distanza della cura chirurgica radicale delle neoplasie maligne, riportati da differenti casistiche, è necessario stabilire i criteri adottati per il calcolo della mortalità post-operatoria, in quanto tali criteri incidono sulla valutazione dei risultati immediati e, conseguentemente, sulle percentuali di sopravvivenza.

La *mortalità ospedaliera* comprende soltanto i decessi avvenuti durante la degenza post-operatoria, mentre la *mortalità post-operatoria* a 30 o a 90 giorni dall'intervento tiene conto dei decessi per complicanze post-operatorie immediate od insorte durante la degenza, come pure di quelli a domicilio dopo la dimissione. Pertanto la valutazione della mortalità post-operatoria a 30 o a 90 giorni comporta il controllo degli operati dimessi, mentre la mortalità ospedaliera viene calcolata in base all'esame delle cartelle cliniche.

Il calcolo della mortalità post-operatoria a 90 giorni tiene conto dei decessi avvenuti per complicanze conseguenti all'intervento, mentre, essendo stato eseguito un intervento radicale per indicazioni cliniche e intraoperatorie, ovviamente rimangono esclusi i decessi conseguenti a condizioni evolutive della neoplasia.

Pertanto, non si possono raffrontare le percentuali di mortalità post-operatoria calcolate in base ai decessi avvenuti a 30 o a 90 giorni dall'intervento con quella di mortalità ospedaliera che tiene conto soltanto dei decessi avvenuti durante la degenza. Inoltre si deve tener presente che la mortalità ospedaliera viene calcolata sul totale degli operati, mentre la mortalità post-operatoria a 30 o a 90 giorni è calcolata sul totale degli operati controllati. Ne deriva che la mortalità riferita al totale degli operati potrà risultare inferiore a quella reale, calcolata sul totale dei controllati.

Per quanto riguarda i risultati a distanza, la sopravvivenza viene calcolata dalla data dell'intervento, piuttosto che da quella della diagnosi.

Come per altre terapie, il periodo che si ritiene valido per considerare il risultato di un trattamento chirurgico come guarigione definitiva è di 5 anni dall'intervento. Casistiche recenti prendono in considerazione anche il controllo della sopravvivenza a 10, 15, 20 anni dall'intervento. Tuttavia la sopravvivenza a 5 anni si può ritenere come guarigione definitiva della cura chirurgica, dimostrando i rilevamenti statistici che i soggetti con recidiva o metastasi non sopravvivono oltre tale periodo, tranne casi eccezionali, e che la curva della mortalità dei pazienti presenta, dopo 5 anni dal trattamento, lo stesso andamento della mortalità riscontrata nella popolazione generale.

Per quanto riguarda alcune neoplasie, come il cancro del polmone, il calcolo dei risultati a distanza si può riferire a 3 anni dal trattamento chirurgico, risultando, nella quasi totalità dei casi, corrispondenti le percentuali di sopravvivenza a 3 ed a 5 anni.

Nella valutazione della sopravvivenza sorge, poi, il problema dei decessi non legati alla neoplasia trattata, cioè della sopravvivenza *corretta* in confronto alla sopravvivenza *grezza*.

La sopravvivenza *corretta* tiene conto, nel gruppo di pazienti trattati, della mortalità prevista per malattie intercorrenti nella popolazione generale della stessa età e sesso.

Tale problema non è nuovo e nel passato si consideravano i risultati della terapia chirurgica, suddividendo gli operati in 4 categorie: 1) deceduti per cancro; 2) deceduti per altre cause; 3) viventi senza segni di neoplasia; 4) viventi con recidiva.

Si è proposto, inoltre, di tenere presente nella valutazione della sopravvivenza *corretta* — oltre al fattore di correzione, rappresentato dalla mortalità naturale, prevista, cioè, per malattie intercorrenti — anche il rischio di decesso per una neoplasia diversa.

Nel calcolo della sopravvivenza dei soggetti trattati l'esclusione del cancro quale causa del decesso in base alle denuncie di morte deve venire accettata con riserva. Infatti, nelle denuncie di morte i riferimenti alle cause del decesso, in questi soggetti, non permettono, in tutti i casi, di escludere, come di affermare, che il decesso denunciato possa essere conseguente alla neoplasia, oppure che il decesso per una malattia intercorrente sia avvenuto con la neoplasia in atto.

Allo scopo di controllare i risultati a distanza dei pazienti che abbiano subito un trattamento per neoplasie maligne, è stato istituito in alcuni centri specializzati negli Stati Uniti un registro oncologico (tumor registry follow-up) nel quale sono raccolti non soltanto gli indirizzi del medico di famiglia e del chirurgo, ma anche dettagliate informazioni sull'ambiente nel quale vive il malato.

La scheda per lo studio della sopravvivenza raccoglie per ogni paziente le seguenti informazioni: *vivente*: senza segni di cancro; con cancro recidivo; con altro cancro indipendente; con cancro non specificato; *deceduto per causa naturale*: senza cancro; con cancro recidivo; con altro cancro indipendente; con cancro non specificato; *deceduto per causa violenta*: senza cancro; con cancro recidivo; con altro cancro indipendente; con cancro non specificato; *deceduto per causa non conosciuta*.

Altro problema che riguarda il calcolo della sopravvivenza è quello degli operati non controllati. Infatti, risulta che, malgrado le più diligenti indagini, in media il 5 % dei casi non vengono rintracciati.

È evidente che la presenza di operati sfuggiti al controllo fa sorgere delle riserve in quanto può essere causa di un errore rilevante, specie se il numero dei sopravvissuti è limitato.

Per ovviare a questo inconveniente si è proposto di attribuire ai casi non controllati la stessa percentuale di sopravvivenza riscontrata nel gruppo dei controllati. D'altra parte un'indagine accurata condotta da Bailow e

coll. sulla sopravvivenza in 1.659 casi di cancro della mammella riportati nel registro dei tumori dello Stato del Connecticut dal 1935 al 1956 sembra confermare tale ipotesi.

2. – La raccolta dei dati

Le esperienze acquisite dalle prime casistiche sui risultati della cura dei tumori misero in evidenza la necessità di impostare l'indagine statistica sulla raccolta di una documentazione esauriente, quale può essere costituita dalla registrazione integrale di tutti i casi di tumori maligni.

A tale scopo è stato istituito in vari Paesi il registro oncologico, che può limitarsi alla registrazione della casistica di tumori di particolari istituzioni (ospedali, cliniche) oppure assumere carattere di registrazione nazionale.

Negli Stati Uniti è stato attuato un piano di studio dei risultati della terapia del cancro in base ai dati raccolti da circa 250 ospedali e cliniche universitarie, prendendo in esame il trattamento, il tipo istologico, lo stato evolutivo della neoplasia e le caratteristiche del paziente.

I risultati a distanza dei trattamenti praticati sono stati dedotti dai casi raccolti in 10 registri di tumori di ospedali generali ed in 4 registri centrali. Le fonti principali di informazioni sulla diagnosi, sulla cura e sugli esiti a distanza delle terapie eseguite sono stati forniti dai registri dei tumori dello Stato di California, che comprende la casistica di 38 ospedali, e dello Stato di Connecticut, che raccoglie quella di 36 ospedali, per un totale di 325.000 pazienti.

È stato, inoltre, costituito il « Joint Committee on staging and end results reporting », con il compito di stabilire i metodi di classificazione dello stadio della neoplasia per le singole localizzazioni anatomiche e per attuare una indagine approfondita delle varie questioni inerenti la valutazione dei risultati della cura dei tumori. Lo stadio della neoplasia viene determinato in base alla localizzazione del tumore primitivo, dei linfonodi regionali e delle metastasi a distanza. La sopravvivenza viene calcolata in rapporto a diversi fattori (stadio evolutivo e tipo istologico della neoplasia, età, sesso, durata della sintomatologia, ecc.).

Pertanto, la premessa ad ogni ricerca statistica è rappresentata dalla preparazione di una scheda di rilevazione, che sia adeguata ai fini dell'indagine che si vuole attuare.

Se è vero che le schede di rilevazione con un numero limitato di notizie circoscrivono il campo dell'indagine, escludendo l'ulteriore possibilità di investigazione, tuttavia è da evitare di impostare la ricerca statistica nel campo dei problemi clinici e terapeutici su una copiosa raccolta di elementi. In questo caso, oltre alle difficoltà incontrate dal soggetto in esame e dallo stesso rilevatore, potranno risultare difficili sia la elaborazione dei dati e sia l'interpretazione dei risultati.

Riportiamo (allegato A) le voci della scheda statistica che abbiamo adottato nello studio condotto sulla casistica di neoplasie maligne osservate successivamente negli Istituti di Patologia Chirurgica e Clinica Chirurgica di Roma, casistica che comprende 854 casi di cancro dello stomaco, 576 casi di cancro del colon e del retto e 1.156 casi di carcinoma del polmone.

3. – I RISULTATI DELLA CURA CHIRURGICA DELLE NEOPLASIE MALIGNE DELLO STOMACO, DEL COLON, DEL RETTO, DEL POLMONE NELLA CASISTICA DELLA CLINICA CHIRURGICA DI ROMA

La nostra indagine è stata condotta raccogliendo i dati clinici dalle cartelle cliniche e precisando, in base ai reperti operatori e anatomo-istologici, le caratteristiche dello stadio evolutivo della neoplasia, in rapporto alla diffusione locale ed alla invasione linfatica regionale.

Il controllo sui dimessi per lo studio della sopravvivenza e degli esiti funzionali è stato eseguito a mezzo di un questionario.

I dati raccolti sono stati riportati — secondo un codice statistico che abbiamo stabilito in rapporto alle finalità della presente indagine di carattere retrospettivo — su modelli di codificazione, dai quali sono stati trasferiti su schede perforate.

L'elaborazione dei dati statistici è stata eseguita nel Centro di Statistica Sanitaria dell'Istituto Forlanini (*a*).

In base ai dati che abbiamo avuto dalla elaborazione statistica prendiamo in esame alcune questioni che assumono particolare importanza nella valutazione statistica dei risultati della cura chirurgica delle neoplasie.

a) *La selezione dei pazienti*

Per quanto riguarda l'indicazione all'intervento si riscontrano in periodi successivi dati differenti. Prendiamo in esame, a tale riguardo, la nostra casistica sul cancro del polmone (tav. 1).

Tav. 1 — RICOVERATI PER CANCRO DEL POLMONE NEI PERIODI 1946-54 E 1955-62, SECONDO IL TRATTAMENTO

PERIODI	RICOVERATI	NON OPERATI		TORACOTOMIE ESPLORATIVE		EXERESI	
		N.	%	N.	%	N.	%
1946-54	519	196	*37,8*	119	*22,9*	204	*39,3*
1955-62	637	338	*53,1*	86	*13,5*	213	*33,4*
TOTALE . . .	**1.156**	**534**	***46,2***	**205**	***17,7***	**417**	***36,1***

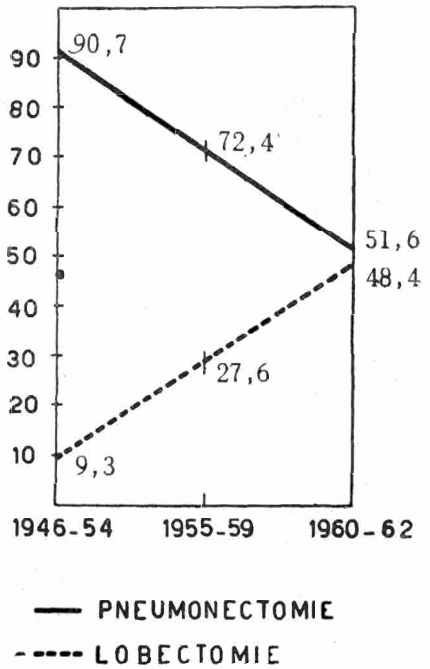
(*a*) Ringraziamo il Prof. G. L'Eltore, Titolare della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma, per la collaborazione nella compilazione del modello di rilevazione ed il Dott. A. D'Agostino per lo spoglio dei dati, eseguito nel Centro Meccanografico della Sezione di Statistica dell'Istituto « Carlo Forlanini ».

La percentuale dei non operati nel periodo 1946-54 risulta diversa da quella relativa al periodo 1955-62: si è avuta rispettivamente la percentuale del 37,8 su 519 casi e del 53,1 su 637 casi. L'aumento dei non operati riscontrato negli ultimi anni deve essere visto in rapporto alle differenze osservate nei dati relativi alle toracotomie esplorative che nel primo periodo rappresentano il 22,9 % dei casi presi in esame, mentre nel periodo successivo si riducono al 13,6 %. Tali differenze sono la prova dei progressi compiuti nella selezione dei pazienti in base alle ricerche cliniche.

b) *Il tipo dell'intervento*

Riferiamo i dati della nostra casistica sul cancro del polmone mettendo in rilievo le differenze che una casistica operatoria può presentare riguardo all'indicazione ed alla scelta dell'intervento, se si prendono in esame periodi successivi.

Risulta che la percentuale di operabilità radicale nel periodo 1946-62 è stata del 36, 1. Particolare significato presenta l'andamento della frequenza della lobectomia e della pneumonectomia in periodi successivi (graf. 1). Nel periodo 1946-54 su 204 interventi radicali le pneumonectomie furono 185 (90,7 %) e le lobectomie 19 (9,3 %). Nel periodo 1955-59 la frequenza delle pneumonectomie discese al 72,4 % e nel periodo 1960-62 al 51,6 %. Tali differenze mostrano che nella scelta dell'intervento si è tenuto conto in primo luogo della radicalità, intesa come asportazione delle linfoghiandole regionali che drenano il territorio linfatico corrispondente alla sede della neoplasia primitiva, e, inoltre, della limitazione nell'exeresi del parenchima polmonare. La graduale tendenza ad allargare la indicazione della lobectomia radicale deve essere valutata in rapporto alla ridotta mortalità post-operatoria ed all'aumento delle percentuali di sopravvivenza a 3 anni.



Graf. 1 - *Percentuali delle lobectomie e delle pneumonectomie in tre periodi successivi* (417 *casi*)

Lo studio dei risultati di un dato tipo di intervento in epoche successive assume particolare significato, qualora sia stato analogo il criterio di operabilità. Tuttavia si devono tenere presenti anche le differenze insite nei gruppi di pazienti trattati. I progressi compiuti dalla tecnica opera-

toria, le possibilità offerte dall'anestesia e dalle terapie post-operatorie hanno reso « operabili » casi di neoplasia che avevano superato i limiti della diffusione locale ed invaso organi contigui, eseguendo interventi « super-radicali ».

Dalla nostra casistica risulta che in 70 casi di cancro del colon sinistro e del retto, che presentavano diffusione ad organi vicini, l'intervento è stato radicale, in quanto si è proceduto alla exeresi di organi contigui interessati dalla neoplasia (vescica, utero, annessi, resezione di anse ileali, resezione epatica, nefrectomia). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 37 %, mentre nei 19 casi sottoposti ad intervento palliativo il decesso è avvenuto entro 14 mesi dall'intervento.

Si pone, inoltre, il problema della valutazione dei risultati a distanza dei reinterventi per recidiva, in casi nei quali l'indagine clinica ed il reperto operatorio avevano escluso l'esistenza di metastasi o la diffusione della neoplasia oltre i limiti della invasione locale.

c) *Mortalità post-operatoria*

Come è stato già detto, la mortalità post-operatoria può essere calcolata a 30 o a 90 giorni dall'intervento. In essa sono compresi i decessi avvenuti per complicanze post-operatorie immediate, quelli dovuti a complicanze insorte durante il decorso post-operatorio e che hanno determinato un prolungamento della degenza e quelli avvenuti a domicilio del paziente. Pertanto il calcolo della mortalità post-operatoria comporta il controllo dei pazienti che sono stati dimessi prima di 30 o, rispettivamente, di 90 giorni.

È da tener presente che nella cosiddetta « mortalità ospedaliera », adottata in molte casistiche, sono compresi i soli decessi avvenuti durante la degenza e, pertanto, nella valutazione della sopravvivenza denunciata da differenti casistiche non bisogna perdere di vista i diversi criteri di calcolo usati.

Particolare interesse presenta lo studio della mortalità post-operatoria in periodi di tempo successivi in una stessa casistica. A questo scopo riportiamo i dati relativi alla mortalità post-operatoria a 30 e a 90 giorni in operati per cancro dello stomaco nei periodi novembre 1946-agosto 1958 e settembre 1958-agosto 1963 (tav. 2). Vediamo così che la mortalità post-operatoria a 30 giorni si è ridotta dal 24,6 % al 13,3 % e quella a 90 giorni dal 38,0 % al 30,4 %, ma se veniamo ad analizzare i dati secondo il tipo d'intervento praticato osserviamo che per gli interventi radicali si è passati per la mortalità a 30 giorni dal 30,1 % al 14,6 % e per quella a 90 giorni dal 36,0 % al 18,5 %.

Se prendiamo in esame la mortalità riscontrata negli interventi per cancro del polmone in due periodi successivi ma non consecutivi (1946-1959 e 1960-1962), risultano nette differenze nelle percentuali di mortalità post-

Tav. 2 — MORTALITÀ OPERATORIA NEGLI INTERVENTI PER CANCRO DELLO STOMACO, NEI PERIODI 1946-58 E 1958-63, SECONDO IL TIPO DELL'INTERVENTO

TIPO DELL'INTERVENTO	OPERATI NEL PERIODO 1946-58					OPERATI NEL PERIODO 1958-63				
	Rintracciati	Morti a 30 gg.		Morti a 90 gg.		Rintracciati	Morti a 30 gg.		Morti a 90 gg.	
		N.	%	N.	%		N.	%	N.	%
Esplorativo . . .	91	15	*16,5*	35	*38,5*	90	10	*11,1*	36	*40,0*
Palliativo . . .	33	5	*15,1*	16	*48,5*	45	6	*13,3*	23	*51,1*
Radicale	189	57	*30,1*	68	*36,0*	151	22	*14,6*	28	*18,5*
TOTALE . . .	**313**	**77**	***24,6***	**119**	***38,0***	**286**	**38**	***13,3***	**87**	***30,4***

operatoria a 60 giorni (tav. 3). Nel periodo 1946-1959 la mortalità post-operatoria è stata del 33,1 % per le pneumonectomie e del 29,4 % per le lobectomie. Nel periodo 1960-1962 le percentuali di mortalità post-operatoria sono scese rispettivamente al 12 % ed al 6,4 %.

Tav. 3 — MORTALITA' POST-OPERATORIA NEGLI INTERVENTI RADICALI PER CANCRO DEL POLMONE NEI PERIODI 1946-59 E 1960-62, SECONDO IL TIPO DI EXERESI

PERIODI	OPERATI	MORTI		DIMESSI GUARITI	
		N.	%	N.	%
		Pneumonectomia			
1946-59	269	89	*33,1*	180	*66,9*
1960-62	50	6	*12,0*	44	*88,0*
		Lobectomia			
1946-59	51	15	*29,4*	36	*70,6*
1960-62	47	3	*6,4*	44	*93,6*

In analogia alle differenze osservate nella nostra casistica sul cancro dello stomaco e del polmone, si è riscontrata una riduzione della mortalità post-operatoria, confrontata in periodi successivi, negli interventi radicali per cancro del colon e del retto, pur rimanendo invariati i criteri di indicazione all'intervento e di radicalità. Nel periodo 1950-1961 si è avuta rispettivamente la mortalità post-operatoria del 12 % in 73 casi operati di intervento radicale con colostomia definitiva, del 7,11 % in 127 casi di resezione. Il raffronto tra i periodi 1950-1957 e 1957-1961 dimostra che la mortalità è scesa dal 10 % al 7 % nei casi operati con interventi demolitivi e dal 7,11 % al 2,7 % negli interventi di resezione.

Questi dati dimostrano l'importanza di studiare la mortalità post-operatoria in periodi successivi, quando si voglia porre un giudizio sui risultati

a distanza della terapia chirurgica delle neoplasie maligne. La premessa ad una conclusione accettabile è rappresentata, ripetiamo, dalla uniformità dei criteri che hanno condotto alla indicazione operatoria ed alla scelta dell'intervento.

d) *Lo stadio evolutivo ed il tipo istologico della neoplasia*

Lo stadio evolutivo della neoplasia rappresenta un elemento di particolare importanza, che incide sui risultati a distanza degli interventi radicali. A tale proposito riferiamo le osservazioni sui risultati a distanza della terapia chirurgica del cancro dello stomaco.

Riguardo alle indicazioni all'intervento, risulta che su 854 casi la operabilità radicale si è avuta in 393 casi (46,1 %); in 102 (11,9 %) l'intervento è stato palliativo ed in 221 (25,9 %) esplorativo, mentre in 138 casi (16,1 %) l'intervento non è stato praticato per controindicazioni cliniche (12,5 %) o per rifiuto da parte del paziente (3,6 %).

Nei 393 pazienti sottoposti ad intervento radicale si è praticata una resezione gastroduodenale in 149 (37,9 %), una gastrectomia totale in 101 (25,7 %), una gastrectomia totale allargata in 75 (19,1 %), una gastrectomia subtotale in 57 (14,5 %) ed una resezione gastroesofagea in 11 (2,8 %).

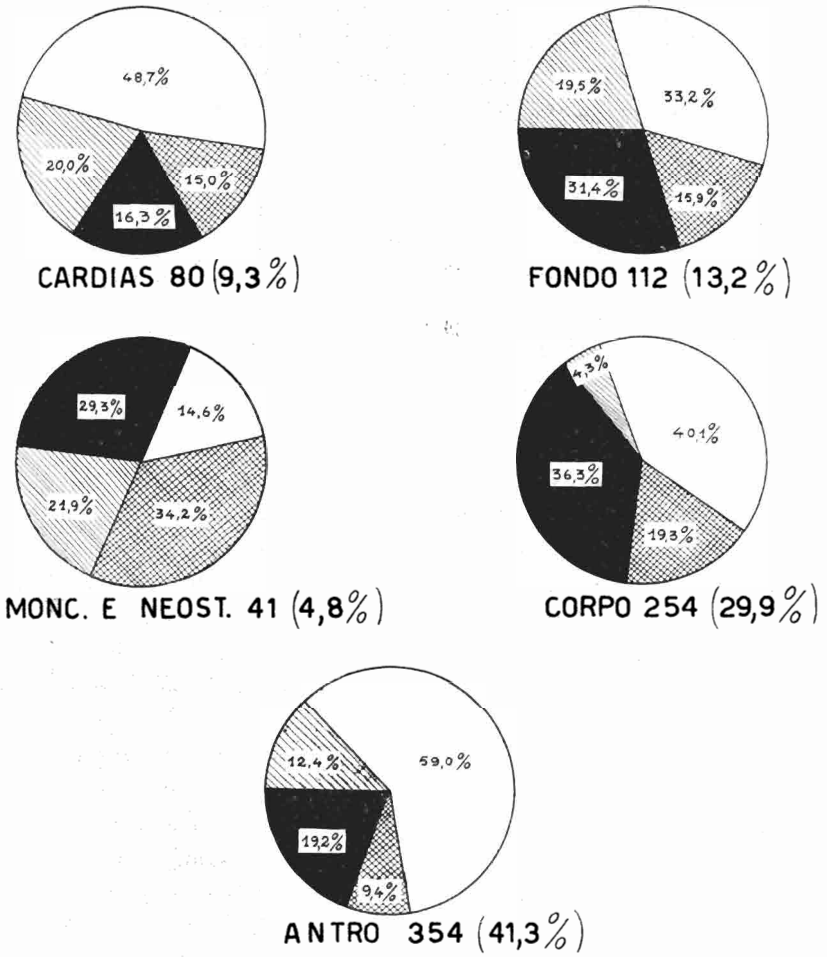
La frequenza degli interventi radicali è stata più elevata (59,0 %) per le neoplasie situate nell'antro, come risulta dal grafico 2.

L'intervento radicale comporta l'exeresi di tutte le stazioni linfonodali tributarie che, dal punto di vista chirurgico, si possono localizzare lungo i vasi arteriosi che irrorano l'organo. La diffusione linfonodale nei casi di cancro dello stomaco sottoposti ad intervento radicale risulta nella nostra casistica in una elevata percentuale di casi: su 393 casi è stata riscontrata nel 62,7 %, mentre in 112 casi (28,5) non si sono riscontrati all'esame istologico linfonodi invasi dalla proliferazione neoplastica (tav. 4).

Tav. 4 — 393 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE, SECONDO LA SEDE E LO STADIO EVOLUTIVO

SEDE	ASSENZA DI DIFFUSIONE		SOLTANTO METASTASI LINFONODALI		ALTRI TIPI DI DIFFUSIONE		TOTALE
	N.	%	N.	%	N.	%	
Cardias	10	*25,6*	26	*66,7*	3	*7,7*	39
Fondo	10	*27,0*	23	*62,2*	4	*10,8*	37
Corpo	31	*30,4*	57	*55,9*	14	*13,7*	102
Antro.	57	*27,2*	138	*66,1*	14	*6,7*	209
Moncone	2	*100.0*	—	—	—	—	2
Neostoma	2	*50,2*	5	*50,0*	—	—	4
TOTALE . . .	**112**	***28,5***	**246**	***62,7***	**35**	***8,8***	**393**

DISTRIBUZIONE SECONDO LA SEDE ED IL TIPO DI INTERVENTO DI 854 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO (*)



(*) in 13 casi (1,5%) la sede non è precisata

Grafico 2

Non si sono dimostrate particolari differenze nella riproduzione metastatica linfonodale in rapporto alla sede della neoplasia. Infatti risulta che per le varie localizzazioni prese in esame (cardias, fondo, corpo, antro) la percentuale dei casi che non presentavano invasione linfonodale è stata del 25,6 % per le neoplasie del cardias, del 27 % per le neoplasie del fondo e dell'antro e del 30,4 % per quelle localizzate nel corpo, mentre la frequenza percentuale dell'invasione linfonodale è stata del 66 % circa per le neoplasie del cardias e dell'antro, del 62,2 % per quelle del fondo e del 55,9 % per quelle del corpo.

Per valutare la sopravvivenza in rapporto alla diffusione linfatica regionale della neoplasia lo studio istologico deve essere condotto su tutte le stazioni linfonodali.

A tale proposito lo studio condotto su 54 casi consecutivi di cancro dello stomaco ha messo in evidenza la riproduzione nei linfonodi a livello dell'arteria gastroduodenale, all'origine dell'arteria gastroepiploica destra e delle arcate pancreatico-duodenali nel 46,2 % dei casi, con una netta prevalenza delle neoplasie a sede antrale (64,5 %) rispetto alle altre localizzazioni.

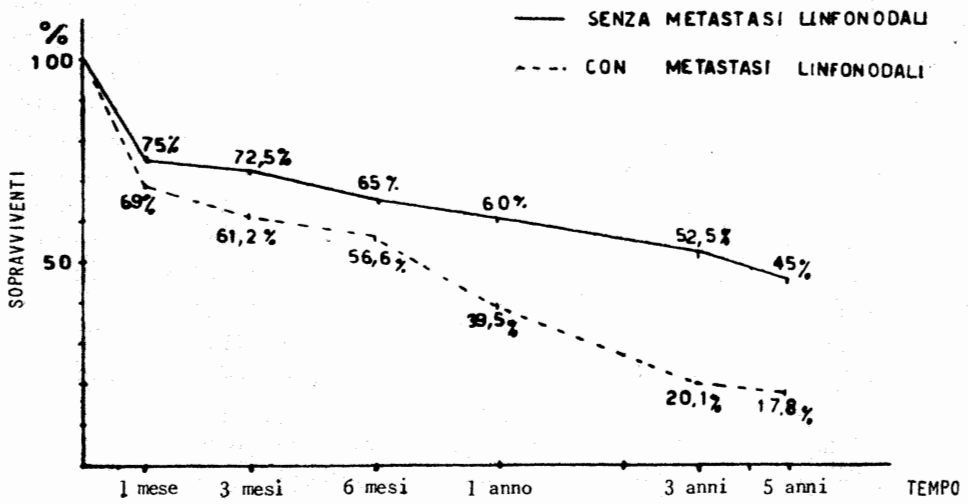
Lo studio della diffusione metastatica dei linfonodi a livello dell'arteria epatica, nello spessore del legamento gastro-epatico, condotto in 29 casi ha dimostrato la presenza di metastasi linfonodali in 9 casi (in 7 casi la neoplasia era localizzata all'antro). Il riscontro di localizzazioni metastatiche nelle stazioni sotto e retropiloriche assume importanza dal punto di vista prognostico, se si considerano i rapporti di queste stazioni, attraverso i linfatici delle arcate pancreatico-duodenali, con i linfonodi posti all'origine dell'arteria mesenterica superiore.

La frequenza dell'invasione linfonodale è in rapporto anche con il tipo istologico, come risulta da uno studio che abbiamo condotto su 113 casi consecutivi di cancro del colon e del retto: su 81 casi di adenocarcinoma i linfonodi erano positivi nel 53,1 %, mentre la percentuale di invasione linfonodale è stata del 76 % nel carcinoma indifferenziato e del 71,4 % nel cancro gelatinoso.

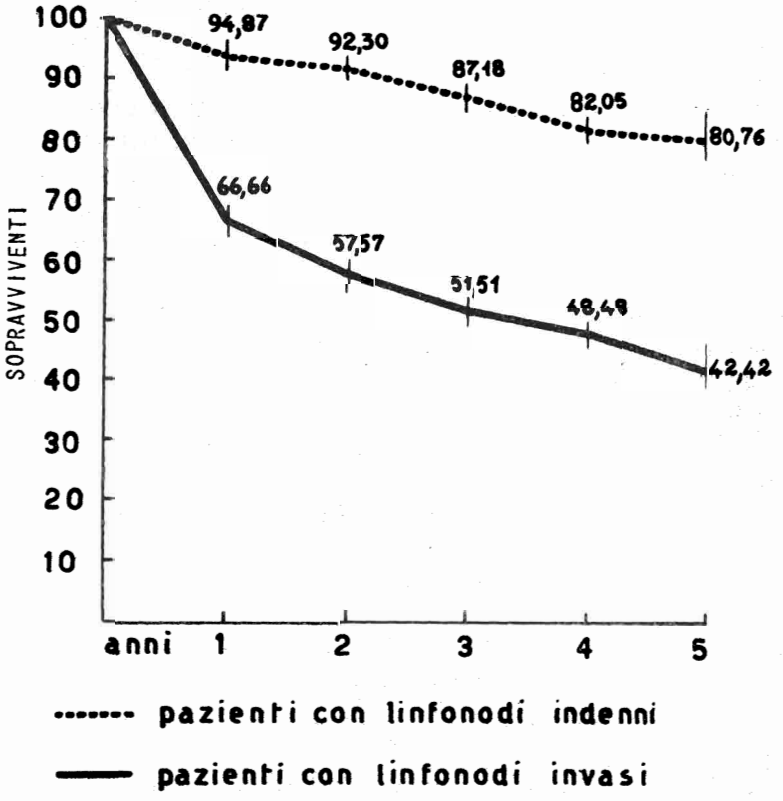
I controlli a distanza su 169 casi di cancro dello stomaco sottoposti ad intervento radicale nel periodo 1946-1958 hanno messo in evidenza la differente sopravvivenza « grezza » nei casi che presentarono riproduzione linfonodale in confronto a quelli con linfonodi indenni da riproduzione metastatica.

La sopravvivenza a tre anni dall'intervento è stata del 52,5 % nei casi con assenza di riproduzione linfoghiandolare, in confronto al 20,1 % nei casi con metastasi linfonodali. A cinque anni dall'intervento si è riscontrata una sopravvivenza del 45 % nei casi con linfonodi indenni e del 17,8 % nel gruppo dei casi con metastasi linfonodali (graf. 3).

Lo sviluppo locale della neoplasia e la sua diffusione metastatica linfonodale influenzano nettamente la sopravvivenza nel cancro del colon e del retto.



Graf. 3 - *Risultati del trattamento chirurgico radicale in* 169 *casi di cancro dello stomaco osservati dal* 1946 *al* 1958 *in rapporto alle metastasi linfonodali.*



Graf. 4 - *Risultati del trattamento chirurgico radicale in* 224 *casi di carcinoma del colon sinistro e del retto in rapporto alle metastasi linfonodali.*

Nella nostra indagine nei casi operati radicalmente è stato messo chiaramente in evidenza il diretto rapporto tra sopravvivenza, invasione linfonodale e tipo istologico della neoplasia. Su 224 pazienti sottoposti ad intervento radicale per cancro del colon sinistro e del retto la diffusione linfatica fu riscontrata in 74 pazienti (32,5 %), mentre in 150 casi i linfonodi erano indenni da riproduzione metastatica (67,5 %). La percentuale di sopravvivenza a tre anni è stata del 51,5 % nei casi con metastasi linfonodali e dell'87,18 % in quelli che non presentavano metastasi. La sopravvivenza a cinque anni è stata del 42,4 % nei casi con metastasi linfonodali e dell'80,7 % nei casi con linfonodi indenni (graf. 4).

La riproduzione metastatica nei vari gruppi linfonodali, da quelli marginali a quelli regionali, incide sulla sopravvivenza quale espressione di uno stadio più avanzato della neoplasia.

Prendendo in esame un gruppo di 50 casi consecutivi di cancro del colon sinistro e del retto, è stata valutata la diffusione a livello dei linfonodi marginali contigui all'arcata arteriosa marginale, di quelli intermedi, cioè distribuiti lungo le arcate dei vasi sigmoidei, e di quelli regionali, a livello dei vasi mesenterici. La sopravvivenza calcolata a tre anni è stata del 72 % nei casi con invasione dei linfonodi marginali, del 41 % in quelli con invasione dei linfonodi intermedi e del 20 % in quelli con invasione dei linfonodi regionali.

Il tipo istologico ed il grado di malignità del tumore influiscono sulla diffusione linfatica: in 134 casi consecutivi, operati nel periodo 1957-1961, la riproduzione metastatica nei linfonodi regionali è stata osservata nel 64,2 % dei casi, con più elevata frequenza nelle forme indifferenziate (80 %) e gelatinose (74 %), in confronto alle forme di adenocarcinoma, nelle quali fu del 59,7 %.

L'indagine condotta su un gruppo di 81 casi consecutivi di adenocarcinoma ha messo in evidenza che la percentuale di invasione linfonodale nelle varie localizzazioni del retto e del colon è in rapporto con il grado di malignità del tumore e va dal 13,6 % nei casi di adenocarcinoma di primo grado al 23,1 % in quelli di secondo grado e al 54,5 % in quelli di terzo grado (tav. 5).

Al grado di malignità corrisponde una differente sopravvivenza: su 224 casi di cancro del colon sinistro e del retto la sopravvivenza a tre anni è stata del 78 % nelle forme differenziate e del 33,39 % nelle forme indifferenziate.

Lo studio della diffusione linfatica nei casi di cancro del polmone sottoposti ad intervento radicale dimostra che la frequenza delle metastasi linfonodali regionali non è correlata allo sviluppo del tumore nella sede primitiva.

Citiamo a tale riguardo la ricerca condotta su 44 casi consecutivi (32 pneumonectomie e 13 lobectomie) suddivisi in tre gruppi in rapporto allo sviluppo della neoplasia nella sede primitiva: gruppo A, se il tumore

Tav. 5 — 81 CASI DI ADENOCARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO, SECONDO IL GRADO DI MALIGNITÀ E LA SEDE

GRADO DI MALIGNITÀ	SEDE						TOTALE
	Cieco	Colon			Sigma	Retto e giunzione retto-sigmoidea	
		ascendente	trasverso	discendente			
Casi in totale							
1°	—	3	3	2	8	28	44
2°	1	4	1	1	4	15	26
3°	2	1	1	—	—	7	11
TOTALE	**3**	**8**	**5**	**3**	**12**	**50**	**81**
Casi con metastasi linfonodali							
1°	—	—	1	—	2	3	6
2°	—	—	—	1	—	5	6
3°	—	—	1	—	—	5	6
TOTALE	—	—	**2**	**1**	**2**	**13**	**18**

Tav. 6 — 44 CASI DI CANCRO DEL POLMONE SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO, LO SVILUPPO LOCALE DELLA NEOPLASIA E L'INVASIONE LINFONODALE

DIFFUSIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (Gruppo)	CASI	LINFONODI	
		esaminati	invasi %
Carcinoma a cellule piatte			
A	12	142	*31,7*
B	4	54	*3,7*
C	1	6	—
TOTALE	**17**	**202**	***23,3***
Carcinoma indifferenziato			
A	14	131	*23,6*
B	4	46	*15,2*
C	3	21	*9,5*
TOTALE	**21**	**198**	***20,2***
Adenocarcinoma			
A	**6**	**209**	***3,7***

rimane compreso nel parenchima polmonare; gruppo B, se il tumore è esteso alla pleura; gruppo C, se la neoplasia ha invaso la pleura diffondendosi alla parete toracica o se ha interessato le strutture mediastiniche. Nella tavola 6 sono riportati i dati riguardanti l'invasione linfonodale in rapporto allo sviluppo locale della neoplasia ed al tipo istologico.

È stato riscontrato che la riproduzione linfonodale è più frequente nel cancro malpighiano in confronto alle forme indifferenziate ed all'adenocarcinoma: si richiama l'attenzione su tale comportamento che contrasta con la più frequente invasione vasale del cancro indifferenziato.

La sopravvivenza a tre anni in 191 casi su 216 operati di exeresi radicale è stata del 31,8 % nei pazienti sottoposti a pneumonectomia (160 casi) e del 51,6 % nei 31 casi operati di lobectomia radicale (tav. 7).

Tav. 7 — Sopravviventi a 3 anni tra 320 operati di cancro del polmone

Tipo d'intervento	Operati	Dimessi guariti	Controllati		
			Totale	Viventi	
				N.	%
Pneumonectomia	269	180	160	51	*31,8*
Lobectomia	51	36	31	16	*51,6*
Totale . . .	**320**	**216**	**191**	**67**	***35,1***

In rapporto alle metastasi linfonodali la sopravvivenza a tre anni è stata del 44,8 % nei 127 casi che non presentavano linfonodi metastatici, in confronto al 15,6 % nei 64 casi con linfonodi invasi.

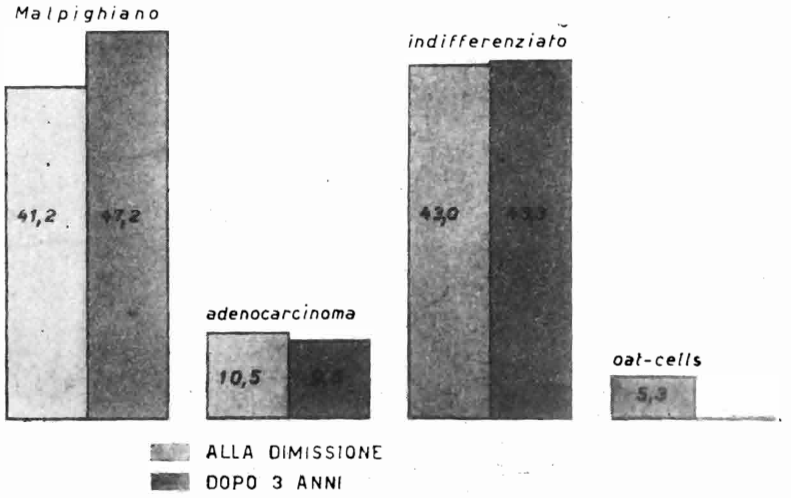
Nella nostra casistica risulta, in accordo così con i dati della letteratura, che le percentuali di sopravvivenza sono differenti in rapporto al tipo istologico. Infatti, calcolando la sopravvivenza a tre anni dei pazienti dimessi guariti, risulta che questa è stata del 47,2 % nelle forme malpighiane, mentre tutti i casi del tipo oat-cells sono deceduti entro il secondo anno (graf. 5).

e) *Controllo degli operati*

Nella nostra indagine il controllo preliminare è stato condotto con la richiesta di notizie all'Ufficio Anagrafico. Nei casi rintracciati è stato inviato un questionario sugli esiti, invitando il paziente a compilarlo possibilmente con l'aiuto del medico curante.

Per quanto riguarda il cancro dello stomaco, su 854 ricoverati ne sono stati controllati 698 (81,8 %). La incidenza dei controlli in rapporto al

tipo di intervento è stata la seguente: interventi radicali: 85,9 %; interventi palliativi: 78,6 %; interventi esplorativi: 74,6 %; non operati o rifiuto dell'intervento: 70 %.



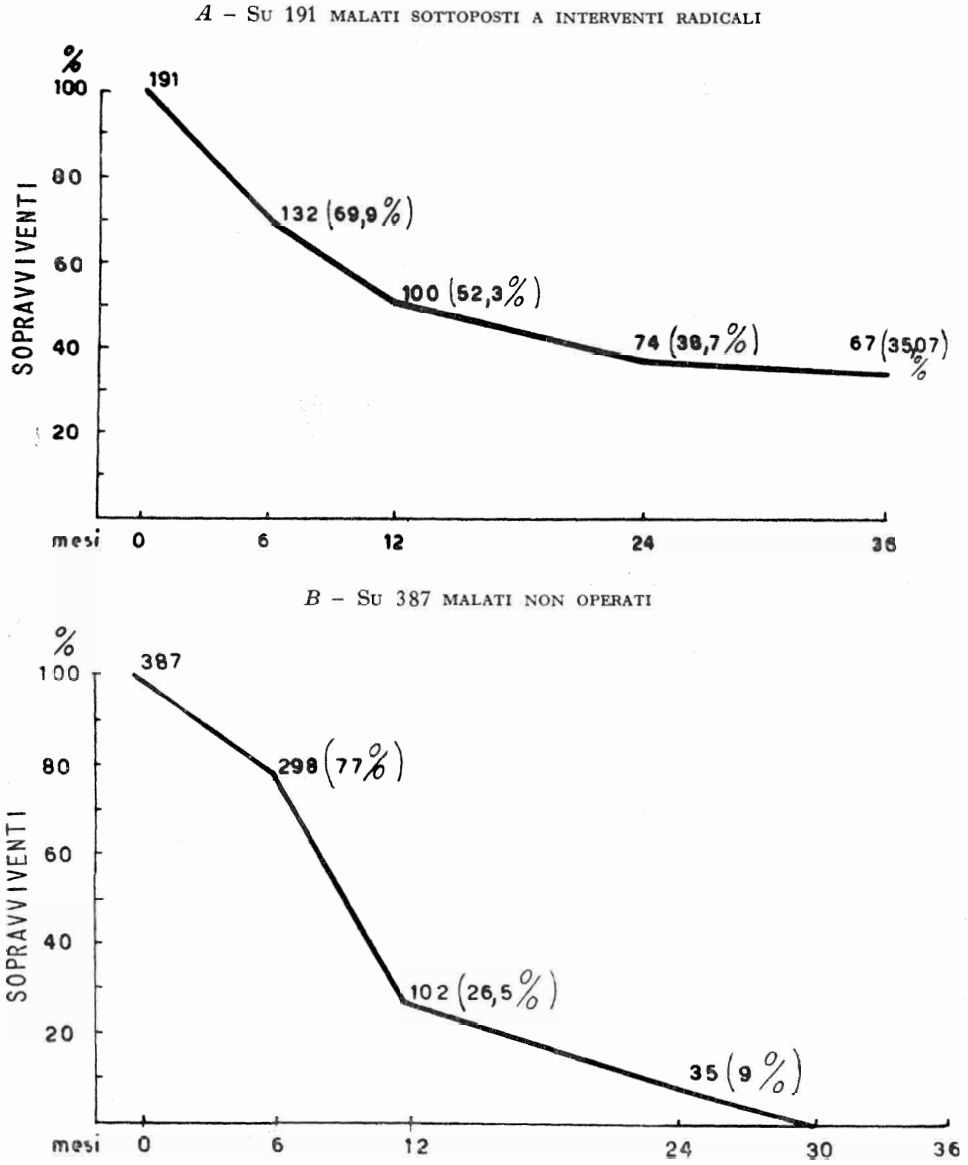
Graf. 5 - *Rapporto percentuale alla dimissione e dopo 3 anni negli operati per cancro del polmone a seconda del tipo istologico.*

Il raffronto tra la sopravvivenza dei soggetti non trattati e quella dei soggetti sottoposti a trattamento assume particolare significato non soltanto per definire i limiti del periodo di controllo, ma anche per precisare il valore prognostico degli interventi radicali e di quelli palliativi. La indagine condotta nella nostra casistica sul cancro del polmone dimostra che, a distanza di 30 mesi dalla dimissione, dei pazienti non trattati non era sopravvissuto nessuno, mentre la sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad intervento radicale e dimessi guariti è stata del 35 % a distanza di 3 anni (graf. 6).

f) *I risultati funzionali*

Nella valutazione della sopravvivenza dei soggetti sottoposti ad interventi radicali si deve tener conto degli esiti funzionali, che possono avere notevole influenza sui risultati lontani, come ad esempio l'insufficienza respiratoria cronica nei soggetti pneumonectomizzati. Pertanto gli esiti funzionali, conseguenti ad un intervento demolitivo, rappresentano un elemento di giudizio sulla indicazione e sulla scelta di un tipo d'intervento radicale.

I risultati funzionali vengono controllati con visite periodiche, che permettono di stabilire l'entità e le modificazioni successive del deficit funzionale. Riferiamo, a tale riguardo, l'indagine sullo stato della continenza svolta con controlli periodici in 90 casi di emicolectomia sinistra.



Graf. 6 - *Sopravviventi su* 587 *malati di cancro del polmone*

Su 20 casi di resezione anteriore, lo stato funzionale è stato soddisfacente fin dalle prime settimane successive all'intervento. Su 70 casi di resezione addomino-anale, l'incontinenza ano-sfinterica, con perdita di gas e di feci, si riscontrava nel 30 % dei casi nei tre mesi successivi all'intervento; dopo il 3º mese la continenza era presente nel 93 % dei casi. A 6 mesi dall'intervento la incontinenza persisteva soltanto in due pazienti.

Riportiamo (allegato B) il formulario inviato ai pazienti sottoposti ad interventi radicali per cancro dello stomaco.

4. – Conclusioni

Nella valutazione dei risultati della terapia chirurgica del cancro si deve applicare una precisa metodica nella raccolta dei dati e, soprattutto, si deve tener conto dei criteri di selezione dei pazienti, dell'indicazione e della scelta dell'intervento, della sede, delle caratteristiche strutturali e dello stadio evolutivo della neoplasia.

Tali fattori di variabilità, nonchè le differenze insite nei gruppi di pazienti presi in esame, incidono sui risultati riportati da una casistica chirurgica. Tuttavia, il metodo statistico permette di valutare e raffrontare casistiche operatorie differenti, che si riferiscano ad un numero adeguato di soggetti, di formulare un giudizio comparativo con altre terapie. Le riserve che vengono fatte dallo statistico nella valutazione dei risultati riferiti dalle casistiche cliniche potranno essere superate se si procede nella elaborazione dei dati, come avviene per un esperimento biologico, con metodo statistico.

Le attuali metodiche statistiche, applicate alla valutazione dei vari trattamenti, permettono di formulare un giudizio attendibile sulle varie casistiche, facendo il punto dei risultati ottenuti, e — segnalando gli eccessi od i difetti nella scelta di una terapia — di prospettare le questioni per ulteriori esperienze nella terapia delle neoplasie maligne.

RIASSUNTO

Gli AA. prendono in esame i problemi inerenti alla valutazione dei risultati immediati e lontani della terapia chirurgica dei tumori.

In base ad un modello di rilevazione e ad uno schema di codificazione, appositamente studiati, è stata condotta una elaborazione statistica dei casi operati per cancro dello stomaco, del colon, del retto e del polmone dal novembre 1946 all'agosto 1963, successivamente, negli Istituti di Patologia Chirurgica e di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma.

RÉSUMÉ

Les Auteurs examinent les différents problèmes concernant les résultats immédiats et lointains dans le traitement chirurgical des cancers.

Sur la base d'un modèle de relevé statistique et d'un schèma de codification, les AA. ont employé la méthode statistique pour analyser les malades opérés du cancer de l'estomac, du côlon, du rectum et du poumon pendant la période novembre 1946 - août 1963, dans les Instituts de Pathologie et de Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome.

SUMMARY

The AA. examine the various problems connected with the evaluation of the immediate and later results of surgical therapy of tumours.

A statistical study of the patients operated on for cancer of stomach, colon, rectum and lung, during the period November 1946-August 1963 in the Institute of Surgical Pathology and, successively, in the Surgical Clinic of Rome was carried out on the basis of a model of registration and of a code design.

BIBLIOGRAFIA

J. C. BAILAR, R. LOWRY, I. GOLDENBERG : *A note on follow-up of loast patients in: End Results and mortality Trends in cancer.* National Cancer Institute Monograph n. 6, pagg. 123-1237, september 1961.

BASTIANELLI R. : *Terapia chirurgica del cancro della mammella.* IV Congr. Naz. Lega Ital. per lotta contro i tumori, 1938.

ID. : *Cura chirurgica del carcinoma del retto.* 52° Congr. della Società Italiana di Chirurgia, Montecatini Terme, 11-14 ottobre 1950.

BERKSON J., GAGE R. P. : *Calculation of survival rates for cancer.* Proc. Mayo Clin. 25, 270, 1950.

BUSSEY H. J. I. : *The long term results of Surgical treatment of Cancer of the Rectum.* Proc. R. Soc. Med., 56, 494, 1963.

CLAYMON C. B., WEBBER W. W., PALMER W. L. : *The measurement of cancer survival by a hospital registry.* Surg. Gyn. Obst., 112, 173, 1961.

CUTLER S. J., EDERER F. : *Maximum utilization of the life method in analyzing survival.* J. Chron. Dis. 8, 699: 712, 1958.

CUTLER S. J., GRISGOLD M. D., EISENBERG H.: *An interpretation of survival rates : cancer of the breast.* J. Nat. Cancer Inst., 19, 1107, 1957.

CUTLER S. J., LATOURETTE H. B. : *A national cooperative program for the evaluation of end results in cancer.* J. Nat. Cancer Inst., 22, 633, 1959.

DORN H. F. : *Methods of analysis for follow-up studies.* Human Biol., 22, 238 : 248, 1950.

FEDERICI N. : *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia.* XX Riunione Scientifica della Società It. di Statistica, Roma 29-30 ottobre 1960.

GILLIAM A. G. : *Trends of mortality attributed to carcinoma of the lung : possible effects of faulty certification of deaths due to other respiratory deseases.* Cancer, 8, 1130, 1955.

GRAHAM J. B., WOLFSON E. A. : *The follow-up of cancer patients.* Cancer, V. 8, p. 872, 1955.

HALSTED W. S. : *The results of radical operations for the cure of carcinoma of the treast.* Tr. Am. S. A., 25 : 61, 1907.

L'ELTORE G.: *Mortalità per tumori dell'apparato respiratorio e nuove direttive organizzative.* Lotta contro la tubercolosi, fasc. 8-9, 1954.

L'ELTORE G. : *Tumori dell'apparato respiratorio. Caratteristiche di incidenza e cause oncogene.* Minerva Medica, vol. 1, n. 14, 1955.

L'ELTORE G. : *Statistica e sociologia sanitaria,* 1956.

PACILIO V. : *La mortalità per tumori maligni.* Notiziario dell'Amministrazione Sanitaria, anno XV, 571, 1962.

PAYNE P. M.: *The principles of cancer registration* in: Cancer, Raven R. N. v. 6, 419, 1959.

PATERSON R., TOD M., RUSSEL M. : *The results of Radium and X-Ray Therapy in Malignant Diseases.* Edinburg, E. S. Livingstone, 1950.

RUGGIERI E. : *Il problema chirurgico del cancro dello stomaco.* Rel. 2° Congr. Naz. Soc. Ital. Cancerologia, III, 326, 1961.

SCHWARTZ D. : *Comment juger l'effet d'un traitment.* Jour. de Chir. 82 : 3, 1961.

STEINTHAL : citato da Bastianelli.

SIRTORI C. : *Aspetti statistici del carcinoma mammario.* Atti del I Simposio di statistica medica. Roma, giugno 1961.

SMITH R. R., CAULK R. M., RUSSELL W. O., JACKSON C. L. : *End results in 600 laryngeal cancers using the American Joint Committees proposed method of stage classification and end results reporting.* Surg. Gyn. Obst. v. 113, 4, 435, 1961.

TIZZANO A. : *Ricerca medica e metodo statistico.* Atti del I Simposio sui tumori maligni ginecologici. Roma, giugno 1961.

WORLD HEALTH ORGANITATION : *Report on the first session of the subcommittee on registration and statistical presentation.* Brit. J. Radiol., 24, 311, 1951.

PUBBLICAZIONI DELLA SCUOLA

CANCRO DEL POLMONE

BIOCCA P. : *Sui tumori maligni primitivi del polmone.* Arch. Chir. Torace 2 : 57; 1947.

BIOCCA P. : *Pneumonectomies and lobectomies; a statistical review.* Atti VI Congr. Int. Coll. of Surgeons, Roma 19-22 maggio 1949.

CAPPELLINI G., OLIVA G. : *Considerazioni sui risultati a distanza nel trattamento chirurgico del cancro del polmone.* Arch. Chir. Torace, 1 : 51; 1957.

CORNELI F., DE SANCTIS C. : *Risultati a distanza della lobectomia per cancro del polmone comparativamente alla pneumonectomia.* Il Policlinico, v. 59, 1962.

FICARI A. : *Le metastasi linfonodali nel carcinoma bronco-polmonare.* Riv. della Tub. e delle Mal. App. Resp. 7, 448, 1959.

FICARI A., MELE M., BASCHIERI I.: *Trattamento chirurgico associato con infissione di isotopi radioattivi nel carcinoma polmonare : alcuni risultati a distanza.* Boll. ed Atti Accad. Med., Roma, 30 giugno 1961.

FEGIZ G. : *Choix et limites des diverses interventions chirurgicales dans le traitement du cancer bronchique primitiv.* Relazione XIII Congresso de « L'Association Internationale pour l'etude des bronches ». Zurich, 15-17 maggio 1963.

STIPA V. : *La diffusione linfatica del carcinoma broncopolmonare.* Arch. Chir. Tor. 1 : 181, 1962.

VALDONI P. : *Cancro del polmone.* Recenti progressi in Medicina 2 : 11, 1947.

VALDONI P. : *Cancro del polmone.* Relaz. 52; Congr. Soc. It. Chir. Montecatini 1950.

VALDONI P. : *Cancro del polmone.* Atti IV Congr. Naz. Lega Ot. Contro i Tumori, 1950.

VALDONI P. : *Cancro del polmone.* Boll. di Oncologia 31, 2, 57.

VALDONI P. : *Risultati lontani degli interventi chirurgici per cancro del polmone.* Atti Giorn. Med. Internaz., Verona, 1-4 ottobre 1959.

VALDONI P. : *Criteri attuali di operabilità del cancro del polmone.* Il Progresso Medico, 16: 73, 1960.

VALDONI P. : *Considerazioni statistiche e cliniche nel cancro del polmone.* « Federazione Medica », 11, 8, 1961.

CANCRO DELLO STOMACO

BELLAVIA A., MANCUSO M. : *Indicazioni e risultati della cura chirurgica del cancro gastrico.* Pol. Sez. Chir. LXII, 1955.

FAVACCHIO G. : *Rendiconto statistico per sei anni sul carcinoma dello stomaco.* Pol. Sez. Chir. LIX 1952.

FICARI A., GENTILESCHI C. : *Sulla diffusione linfonodale retroduodeno-pancreatica nella terapia chirurgica del cancro dello stomaco.* La chir. Gen., VIII, 59.

FEGIZ G. : *Considerazioni su indicazioni e problemi della gastrectomia totale e controllo a distanza dei risultati.* Progresso Medico, XVIII, 13, 417, 1962.

GALLINARO : *Sulla poliposi gastrica.* Archivio Atti Soc. It. Chir., 48, 1946.

MANCUSO, DEL GRANDE NATALINI : *La gastrectomia allargata alla resezione parziale tipica del fegato nella sua infiltrazione da cancro dello stomaco.* Pol. Sez. Chir. LXIV, 3, 151, 1957.

TOMMASEO, OLIVA, GATTESCHI : *Gastrite e cancro dello stomaco.* Gazz. Int. Med. Chir. LXIV 1960.

VALDONI P. : *La gastrectomia totale allargata per cancro.* Chir. Gen., I, I, 1951.

VALDONI P., LANZARA A.: *Trattamento chirurgico del cancro dell'esofago e cardias nella nostra esperienza.* Atti II Congr. Naz. Chir. Tor. Torino 1951.

VALDONI P. : *La sindrome postcibale dei gastroresecati.* None giornate Med. Triest. 1956.

VALDONI P., DE MARIA A. : *Patologia del resecato gastrico.* Aspetti clinici e riflessi assistenziali. Arch. Med. Mutual. XXIV, 1961.

CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

FICARI A. : *La diffusione linfonodale nel cancro del colon e del retto.* Atti del 12° Congresso Internazionale dell'« International College of Surgeons», Roma, 15-18 maggio 1960.

LANZARA A. : *Diffusione locale e radicalità operatoria del cancro del retto.* Policl. Sez. Chir. 46, 167, 1939.

IMPERATI L. : *Chirurgia del cancro del colon e del retto.* Idelson 1963.

IMPERATI L., PORZIO R., PORZIO D. : *Risultati a distanza della cura chirurgica radicale del cancro del colon sinistro e del retto.* Giorn. It. Chir. 6: 735, 1962.

IMPERATI L., PORZIO R., PORZIO D. : *Indicazioni tecniche, risultati immediati del trattamento del cancro del colon sinistro e del retto.* Osservazioni sull'esperienza di 200 operazioni radicali allargate. Quaderni Chir. 5 : 1, 1962.

IMPERATI L., PORZIO R., PORZIO D. : *Risultati funzionali nelle resezioni cosidette conservative nella chirurgia del cancro del colon sinistro e del retto.* Ann. It. Chir. 1963 (In corso di stampa).

STIPA V. e DI PAOLA M. : *La diffusione linfatica dei tumori del colon e del retto.* Policl. Sez. Chir. 69, 133, 1962.

VALDONI P. : *Tecnica operatoria nel cancro del retto.* Boll. Soc. Inter. Chir. 16, 395, 1957.

VALDONI P. : *Terapia chirurgica dei tumori maligni del colon sinistro e del retto.* Atti Soc. It. Cancerol., p. 257, 1959, Pisa.

VALDONI P. : *Resection for carcinoma of the rectum and the colon.* West. Journal. Surg. Gynec. 69: 367; 1961.

ALLEGATO A

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE E TERAPIA CHIRURGICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA

VOCI DELLA SCHEDA STATISTICA E RELATIVI NUMERI DI CODIFICAZIONE

Numero cartella clinica

00000 – Indicare il numero con cinque cifre

I) DATI ANAGRAFICI

Età

00 Non indicata
Indicare gli anni di età

Sesso

0 Non indicato
1 Maschio
2 Femmina

Stato civile

0 Non indicato
1 Celibe o nubile
2 Coniugato
3 Vedovo

Professione

00 Non indicata
01 Lavoratore in proprio – industria
02 » » » – agricoltura
03 » » » – commercio
04 » » » – altre attività
05 » dipendente – industria
06 » » – agricoltura
07 » » – commercio
08 » » – altre attività
09 Dirigente o impiegato – industria
10 » » » – agricoltura
11 » » » – commercio
12 » » » – altre attività
13 Imprenditore
14 Studente
15 Casalinga
16 Pensionato
17 Benestante

Residenza

0 Non indicata
1 Agglomerato urbano : comune con oltre 100.000 abitanti
2 Agglomerato urbano : altro comune
3 Zona rurale

Provincia

00 Non indicata
1 Agrigento
02 Alessandria
03 Ancona
04 Aosta
05 Arezzo
06 Ascoli Piceno
07 Asti
08 Avellino
09 Bari
10 Belluno
11 Benevento
12 Bergamo
13 Bologna
14 Bolzano
15 Brescia
16 Brindisi
17 Cagliari
18 Caltanissetta
19 Campobasso
20 Caserta
21 Catania
22 Catanzaro
23 Chieti
24 Como
25 Cosenza
26 Cremona
27 Cuneo
28 Enna
29 Ferrara
30 Firenze
31 Foggia
32 Forlì
33 Frosinone
34 Genova
35 Gorizia
36 Grosseto
37 Imperia
38 L'Aquila
39 La Spezia
40 Latina
41 Lecce
42 Livorno
43 Lucca
44 Macerata
45 Mantova
46 Massa-Carrara
47 Matera
48 Messina
49 Milano
50 Modena
51 Napoli
52 Novara

53 Nuoro
54 Padova
55 Palermo
56 Parma
57 Pavia
58 Perugia
59 Pesaro-Urbino
60 Pescara
61 Piacenza
62 Pisa
63 Pistoia
64 Potenza
65 Ragusa
66 Ravenna
67 Reggio Calabria
68 Reggio Emilia
69 Rieti
70 Roma
71 Rovigo
72 Salerno
73 Sassari
74 Savona
75 Siena
76 Siracusa
77 Sondrio
78 Taranto
79 Teramo
80 Terni
81 Torino
82 Trapani
83 Trento
84 Treviso
85 Trieste
86 Udine
87 Varese
88 Venezia
89 Vercelli
90 Verona
91 Vicenza
92 Viterbo
93 Residente all'estero

II) Dati clinici

Data del ricovero - Mese

00 Non indicato
01 Gennaio
02 Febbraio
03 Marzo
04 Aprile
05 Maggio
06 Giugno
07 Luglio
08 Agosto
09 Settembre
10 Ottobre
11 Novembre
12 Dicembre

Data del ricovero - Anno

00 Non indicato
Ultime due cifre dell'anno

Anamnesi familiare per i tumori

0 Nessuno o non indicato
1 Genitori
2 Figli
3 Fratelli
4 Sorelle
5 Altri parenti

Terapia precedente l'intervento

0 Non indicata
1 Chirurgica
2 Radiante
3 Chemioterapia
4 Ormonoterapia
5 Terapie associate

Durata della malattia

00 Non indicata
Indicare i mesi

Sede

00 Non indicata
01 Polmone destro : lobo superiore
02 » » : » medio
03 » » : » inferiore
04 » sinistro : » superiore
05 » » : » inferiore
06 Stomaco : cardias
07 » fondo
08 » corpo
09 » antro
10 » moncone
11 » neostoma
12 Colon ascendente
13 » trasverso
14 » discendente
15 Sigma
16 Giunzione retto-colica
17 Retto
18 Canale anale

Tipo istologico

00 Non indicato
01 Adenocarcinoma semplice
02 » mucoso
03 » papillare
04 » scirroso
05 » ex ulcera gastrica
06 Carcinoma solido
07 » scirroso
08 » indifferenziato
09 » » a oat - cells
10 » » a cellule polimorfe
11 » malpighiano
12 » su polipo
13 » ex ulcera gastrica
14 Sarcoma
15 Fibrosarcoma
16 Leiomiosarcoma
17 Linfosarcoma
18 Reticolosarcoma
19 Reticololinfosarcoma
20 Linfogranuloma maligno
21 Neurinoma maligno
22 Altre forme

Stadio evolutivo

00 Non indicato
01 Assenza di metastasi linfonodali

02 Metastasi nei linfonodi iuxtabronchiali
03 » » » ilari
04 » » » della carena
05 » » » paratracheali
06 » » » dell'azigos
07 » » » ricorrenziali
08 » » » mediastinici
09 » » » iuxtacardiali
10 » » » della picc. curva
11 » » » della grand. curva
12 » » » sottopilorici
13 » » » dell'art. epatica
14 » » » celiaci
15 » » » splenici
16 » » » pancreatici
17 » » » marginali
18 » » » intermedi
19 » » » regionali
20 » » » inguinali
21 » » » sopraclavicolari
22 Metastasi ovariche
23 Metastasi a distanza (prelievi bioptici)
24 Metastasi a distanza (accertamento clinico)
25 Invasione vasale
26 Invasione linfonodale e vasale
27 Diffusione extraparietale agli organi circostanti
28 Diffusione per via ematica
29 Ascite neoplastica

Controindicazioni all'intervento

00 Non indicate
01 Diffusione della neoplasia : locale
02 Diffusione della neoplasia : a distanza per via linfatica
03 Diffusione della neoplasia : a distanza per via ematica
04 Ascite neoplastica
05 Versamento pleurico
06 Malattie renali
07 » cardiocircolatorie
08 » dell'apparato respiratorio
09 Età avanzata
10 Condizioni generali
11 Rifiuto dell'intervento
12 Varie

III) Tipo di intervento

00 Non indicato
01 Non praticato
02 Pneumonectomia semplice
03 » radicale
04 » allargata
05 Lobectomia semplice
06 » radicale
07 » allargata
08 Resezione segmentaria
09 Toracotomia esplorativa
10 Gastrectomia totale radicale
11 » » allargata
12 » subtotale
13 Resezione gastroduodenale
14 Resezione gastroduodenale associata a resezione od exeresi di altro organo
15 Resezione gastro-esofagea
16 Gastrostomia
17 Digiunostomia
18 Gastroenteroanastomosi
19 Emicolectomia destra
20 Resezione del colon trasverso
21 Emicolectomia sinistra
22 Emicolectomia sinistra con resezione del retto : resezione anteriore
23 Emicolectomia sinistra con resezione del retto : con invaginazione colo-anale
24 Resezione retto-colica associata ad isterectomia
25 Resezione retto-colica associata a resezione od exeresi di altro organo
26 Resezione retto-colica palliativa
27 Colostomia
28 Operazioni derivative interne
29 Laparotomia esplorativa
30 Biopsia

IV) Esito

00 Non indicato

Decesso

01 Decesso operatorio (30 gg.) per complicanze cardiovascolari
02 Decesso operatorio (30 gg.) per complicanze polmonari
03 Decesso operatorio (30 gg.) per complicanze renali
04 Decesso operatorio (30 gg.) per fibrinolisi
05 Decesso operatorio (30 gg.) per embolia
06 Decesso operatorio (30 gg.) per peritonite
07 Decesso operatorio (30 gg.) per deiscenza delle suture
08 Decesso operatorio (30 gg.) per ematemesi e melena
09 Decesso operatorio (30 gg.) per complicanze non precisate
10 Decesso operatorio (90 gg.) per complicanze cardiovascolari
11 Decesso operatorio (90 gg.) per complicanze polmonari
12 Decesso operatorio (90 gg.) per complicanze renali
13 Decesso operatorio (90 gg.) per embolia
14 Decesso operatorio (90 gg.) per peritonite
15 Decesso operatorio (90 gg.) per deiscenza delle suture
16 Decesso operatorio (90 gg.) per ematemesi e melena
17 Decesso operatorio (90 gg.) per complicanze non precisate
18 Decesso a distanza per la neoplasia : accertamento clinico
19 Decesso a distanza per la neoplasia : accertamento operatorio
20 Decesso a distanza per la neoplasia : accertamento autoptico
21 Decesso a distanza per altra neoplasia : accertamento clinico

22 Decesso a distanza per altra neoplasia: accertamento operatorio
23 Decesso a distanza per altra neoplasia: accertamento autoptico
24 Decesso a distanza per causa imprecisata
25 Decesso a distanza per causa precisata indipendente dalla neoplasia

Sopravvivenza

26 Sopravvivenza senza reperti clinici di neoplasia
27 Sopravvivenza con reperti clinici di neoplasia
28 Sopravvivenza con reperti clinici di recidiva
29 Sopravvivenza con reperti operatori di recidiva
30 Sopravvivenza con reperti clinici di metastasi linfonodali
31 Sopravvivenza con reperti operatori di metastasi linfonodali
32 Sopravvivenza con reperti clinici di metastasi viscerali
33 Sopravvivenza con reperti operatori di metastasi viscerali
34 Non rintracciato

Disturbi funzionali

00 Non indicati
01 Nessun disturbo
02 Insufficienza respiratoria
03 Dolori toracici
04 Dolori addominali
05 Insufficienza respiratoria e dolori toracici
06 Insufficienza respiratoria e dolori addominali
07 Insufficienza respiratoria, dolori toracici e addominali
08 Dolori toracici e dolori addominali
09 Perdita di peso
10 Perdita di forze
11 Perdita di appetito
12 Perdita di sonno
13 Perdita di peso, forze, appetito, sonno
14 Anemia ipocromica
15 Anemia perniciosiforme
16 Anemia ipocromica e perniciosiforme
17 Intolleranza per grassi e carne
18 Ittero transitorio
19 Disfagia
20 Rigurgito
21 Vomito
22 Sindrome postcibale
23 Denutrizione
24 Diarrea
25 Stipsi
26 Diarrea e stipsi
27 Tenesmo rettale
28 Stranguria
29 Incontinenza anale
30 Incontinenza vescicale
31 Impotenza
32 Incontinenza anale e incontinenza vescicale
33 Incontinenza anale e impotenza
34 Incontinenza vescicale e impotenza
35 Incontinenza anale, vescicale e impotenza
36 Ripresa attività lavorativa
37 Assenza ripresa attività lavorativa

Data del decesso - Mese

00 Non indicato
01 Gennaio
02 Febbraio, ecc.

Data del decesso - Anno

00 Non indicato
Ultime due cifre dell'anno

Sopravvivenza - Anni

00 Non indicati
Indicare gli anni

Sopravvivenza - Mesi

00 Non indicati
Indicare i mesi

ALLEGATO B

QUESTIONARIO INVIATO AI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTI RADICALI PER CANCRO DELLO STOMACO

Gent. Sig.

è consuetudine del nostro Istituto seguire a distanza di tempo dall'intervento i nostri pazienti per accertare il loro stato di salute e consigliare eventuale visita medica di controllo.

A tale scopo, la preghiamo di voler rispondere ai seguenti quesiti, ponendo, in caso affermativo, un segno di croce sulla casella [si] o su quella che fornisce la risposta richiesta.

1) Attuale stato di salute : [ottimo] [buono] [discreto] [cattivo]
2) Ripresa normale attività lavorativa : [si] [no]
3) Dolori addominali : [si] [no]
4) Perdita di peso : [si] [no]
5) Perdita di forze : [si] [no]
6) Perdita di appetito : [si] [no]
7) Perdita di sonno : [si] [no]
8) Numero dei pasti quotidiani : . . . . . .
9) Vomito (cioè espulsione violenta del cibo ingerito) : [si] [no]
10) Rigurgito (ritorno in bocca subito dopo il pasto di cibo non digerito o di liquidi) : [si] [no]
11) Intolleranza per grassi o carne : [si] [no]
12) Anemia accertata da un medico : [si] [no]
13) Sangue *nelle feci* : [si] colorito rosso vivo [si] / colorito piceo o catrame [si] / [no]
14) Diarrea : [saltuaria] [cronica]
15) Stitichezza : [saltuaria] [cronica]
16) Difficoltà a far progredire il cibo dalla bocca allo stomaco con senso di arresto di questo al di dietro dello sterno : [si] [no]
17) Liquido nell'addome : [si] [no]
18) Itterizia : [si] [no]
19) Senso di debolezza molto spiccata, con giramenti di testa e sudorazioni, insorgente subito dopo i pasti e che costringe a distendersi sul letto : [si] [no]
    a) tali disturbi sono insorti dopo l'intervento? [si] [no]
    b) dopo quanto tempo? . . . . . .
    c) durano ancora? [si] [no]
    d) se sono scomparsi, indicare la data . . . . . .

Se possibile, chieda al suo medico curante di controllare l'esattezza delle risposte.

INTERVENTI

(*In ordine cronologico*)

Prof. Giovanni Piacentini

In merito alla relazione del prof. Baserga vorrei solo richiamare l'attenzione su un fatto. Il prof. Baserga ha parlato della patogenesi unicellulare del cancro, il che è giusto; però almeno per una categoria di cancri penso che potrebbe essere utile non dimenticare e tener presente che questa unicellularità di origine si ripete in più sedi per lo stesso organo, per lo stesso sistema, magari in tempi diversi, a dimostrare cioè che il cancro non è una malattia unifocale che si esaurisce in una sola sede. Il prof. Baserga ha citato il cancro del colon ed è tipico proprio del cancro del colon vedere come alle volte si asporta un tratto di intestino con il cancro e a distanza di anni in un'altra sede dello stesso colon compare un altro cancro non metastatico. Così accade nel polmone, così nella mammella. Ora questa modesta osservazione non modifica quanto il prof. Baserga ha detto, perchè, per ogni cancro che si ripete nello stesso organo o sistema, si tratta sempre di cancro unicellulare, ma multifocale. Questo richiamo alla plurifocalità del cancro unicentrico ha la sua importanza, credo, nei riflessi statistici e soprattutto per quanto compete alla terapia, perchè l'insistere troppo sulla origine unicentrica, potrebbe far pensare anche alla unifocalità del cancro e quindi far modificare la valutazione e l'indirizzo della terapia. Perchè se pensiamo che, tolta una sede del cancro, sia esaurita la malattia, si commette un errore : la malattia continua. Lo stimolo oncogeno o i vari stimoli oncogeni persistono anche dopo tolto il cancro iniziale, tanto è vero che altri cancri si formano.

Prof. Diego De Castro

È una questione puramente tecnica quella che volevo far osservare al prof. Baserga.

Il tipo di curva illustrato dal Prof. Baserga si basa su eventi indipendenti e discreti, cioè numerabili. Inoltre questi eventi agirebbero tutti con la stessa forza. È in realtà così nel cancro? Si può ammettere questa equipollenza dei singoli eventi discreti o dobbiamo considerare che tali eventi possono essere diversamente potenti? In questo caso il risultato sarebbe dovuto ad eventi che bisognerebbe misurare nella loro forza. Questa è la domanda che io faccio e vorrei che il prof. Baserga mi rispondesse chiaramente. La mia impressione è che, se un evento discreto è molto forte ed un altro è meno forte, con i due eventi si possa ottenere un certo risultato; ma se tutti e due sono poco forti non so se possano bastare. Occorrerebbe cioè una misura e non una sola enumerazione degli eventi discreti, nel senso che tali eventi non devono essere presi come unità a sè stanti, ma come forze unite.

Credo che questa assemblea sarebbe felice, più di quanto possa credere il prof. Baserga, di sentire queste cose spiegate con minor fretta, perchè hanno un enorme interesse scientifico.

Vorrei poi ricollegarmi all'unica proposta concreta che è stata formulata in questo Simposio, cioè alla proposta fatta ieri dal prof. Barberi. Si tratterebbe di creare una Commissione che non dovrebbe, a mio modesto giudizio, occuparsi solo del problema dei tumori, ma di tutti i problemi della medicina, ogni qual volta il medico abbia bisogno dello statistico e lo statistico abbia bisogno del matematico. È su questo che bisognerebbe insistere ed io prego il prof. Di Macco di vedere, con il prof. de Meo ed il prof. Barberi, prima della chiusura della seduta, se non sia il caso di demandare questo argomento allo studio di una piccola Commissione che esamini il problema. Finchè noi lavoriamo da statistici e voi lavorate da medici non arriveremo mai ad un accordo.

Sarebbe molto utile un continuo contatto tra medici e statistici. Prima che questo Simposio si chiuda, cerchiamo di vedere come questa Commissione debba articolarsi e come e dove possa funzionare, in modo da dare alla Medicina italiana la possibilità, che tutti i medici sentono utile, di avere la collaborazione degli statistici, come avviene in tutti i Paesi evoluti del mondo.

Prof. Benedetto Barberi

Io vorrei soltanto chiedere un chiarimento al Prof. Baserga su quella indagine che è stata fatta nel 1959 da un Ufficio americano sul cancro: « Morbidity of cancer of the United States ». È una indagine a carattere epidemiologico, come si dice, dove è stato esaminato il comportamento della morbosità per cancro in relazione all'età. Si è trovato che queste relazioni lineari si verificano soltanto entro certi limiti di età, cioè dai 15 fino ai 50 anni. Le età iniziali e finali non obbediscono più a questa legge. Come si inquadra questo risultato nella teoria che ci ha prospettata?

Prof. Pietro Bucalossi

Vorrei sapere dal prof. Ficari quale valore può essere attribuito alle percentuali di sopravvivenza degli operati per carcinoma polmonare, quando, come risulta da un grafico precedentemente mostrato, i tipi di intervento cui essi furono sottoposti sono stati diversi. Una percentuale di sopravvivenza di questo genere non consente di stabilire i meriti relativi all'uno e all'altro tipo di intervento.

Prof. Angelo Baserga

Rispondo al prof. Barberi e al prof. Piacentini. Ho attirato l'attenzione sul fatto che il 5,12, invece che il 6, nella statistica dei tumori del colon indica probabilmente che vi sono comprese anche forme diverse dal vero cancro epiteliale classico del colon, quelle forme, per esempio, che oggi consideriamo tumori plurifocali e che domani forse potranno rivelarsi per tutta un'altra cosa.

Così per la leucemia mieloide cronica dobbiamo escludere quei fattori tanto affini come, ad esempio, la leucemia da policitemia che pur essendo molto affine ha già un diverso comportamento eziologico. Quindi bisogna che il materiale sia il più puro possibile. Probabilmente la casistica americana, che io non ho elaborato perchè non era mio compito elaborarla, soffre di questa miscela, perchè, per esempio, ho qui le statistiche molto semplici di Doll, il tumore della prostata, che Egli non riesce ad inquadrare nelle statistiche, comincia a partire con zero a 20 anni invece che ad uno, perchè nell'infanzia la prostata non funziona. Il tumore degli organi sessuali femminili ha una profonda caduta dopo i 50-55 anni. Armitage e Doll hanno studiato tumore per tumore, arrivando alla conclusione che alcuni tumori, come quelli del tubo digerente, rispondono a questa curva, altri non rispondono. Questo dimostra che bisogna parlare di un tipo istologico ben preciso: cioè del carcinoma epiteliale, senza eziologia apparentemente nota, e di organi che abbiano una vitalità paragonabile a quella dell'uomo.

Rispondo al prof. De Castro che l'ipotesi parte dal postulato di eventi tutti uguali. Se introduciamo il concetto di eventi complessi in un campo già tanto complesso, non possiamo andare avanti. Siamo agli inizi di una tecnica metodologica nuova. Proviamo ad applicare questa esemplificazione, non valida ma utile, di eventi tutti uguali. Se poi ragioniamo a livello cellulare, questa differenza non è poi molto notevole perchè un evento al massimo distrugge una sola cellula. Silard, il grande fisico-biologo, ci ha dato un magnifico esempio di applicazione di calcoli analoghi con la sua interpretazione mutativa, selettiva, della vecchiaia. Comunque il concetto, lo ripeto, è semplicemente questo: se io ogni settimana ho una possibilità (curva normale), vuol dire che ogni volta che io ho un evento ho la probabilità uguale di avere una malattia. Se la curva è questa, vuol dire che allora con dose maggiore ci sono più probabilità di quanto comporterebbe il semplice aumento di probabilità. È la vecchia questione tanto discussa dai radiologi dell'effetto crescente o lineare dell'azione dei raggi. Se noi portiamo questo su scala semilogaritmica, abbiamo delle rette di differente inclinazione. Da questa inclinazione possiamo dedurre il numero degli eventi, ossia l'esponente che guida questo evento. In pratica si tratta di prendere un materiale molto esteso per una malattia molto monomorfa e di vedere bene quale è il comportamento con l'età, vedere, cioè, se la curva corrisponde a questa distribuzione o invece varia in modo capriccioso con l'età e calcolare il numero degli eventi che giustificherebbe quella pendenza particolare della curva.

Quanto alle osservazioni del prof. Piacentini, ricordo che il tumore è un argomento quasi religioso in cui ciascuno ha le sue idee. Io per esempio ritengo che portando via il tumore si porta via tutto. Altri ritengono l'opposto e ciascuno è affezionato alla sua idea in modo quasi religioso. Quindi non voglio entrare in questa discussione, ma dubito molto che i tumori plurifocali siano tumori in senso classico. Questa asserzione è particolarmente dolorosa in noi, allievi di Ferrata, il quale ha sempre ammesso la genesi diretta dal connettivo in tutte le sedi delle localizzazioni della leucemia mieloide. Quindi andiamo un po' contro il nostro stesso sangue, contro i nostri avi, ammettendo questo. Ma noi stessi abbiamo dovuto fare marcia indietro per

quanto riguarda la leucemia mieloide ed ammettere l'origine monofocale anche di una malattia così diffusa come questa.

Tuttavia questo è un argomento scottante perchè ognuno la pensa a modo suo, ciascuno è affezionato alla sua maniera di pensare. Io desideravo semplicemente richiamare qui, tra tanti argomenti che la statistica medica dei tumori può offrire, l'attenzione degli studiosi su questo strumento di analisi elaborato dal Fisher ed Holloman e messo in valore dal Burch recentemente, che è lo strumento in questo momento di moda. È stato da pochi mesi gettato in pasto agli studiosi e può essere utile anche con quella limitazione di ipotesi estremamente semplicistica come quella degli eventi tutti uguali.

Prof. Antelio Ficari

Il raffronto delle percentuali degli interventi di pneumonectomia e di lobectomia, nei periodi successivi della nostra casistica, dimostra il progressivo aumento delle indicazioni alla lobectomia e la riduzione delle indicazioni alla pneumonectomia.

L'orientamento attuale del mio Maestro è quello di eseguire una lobectomia o bilobectomia con linfoadenectomia. I controlli a 3 anni dall'intervento dimostrano che la sopravvivenza dopo la lobectomia è superiore a quella dopo pneumonectomia, rispettivamente del 51,6 % in confronto al 31,8 %.

Tali risultati dimostrano che la pneumonectomia rappresenta un intervento di necessità, in confronto alla lobectomia con linfoadenectomia sistematica, che costituisce l'intervento radicale di elezione.

Parte Seconda

Sessione 5 – COMUNICAZIONI

Presidente

Prof. Benedetto Barberi - *Direttore Generale dell'Istituto Centrale di Statistica*

A – PROBLEMI DI CARATTERE TEORICO-METODOLOGICO

Dott. MAURIZIO BARBERI
dell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Roma

RECENTI MODELLI TEORICI SULLA CARCINOGENESI

1. INTRODUZIONE

1. Dopo la seconda guerra e specialmente sul finire degli anni '50 dovunque nel mondo sono state intensificate le ricerche teorico-sperimentali e statistiche sulla carcinogenesi. Numerosi congressi e simposi internazionali sono stati dedicati all'argomento divenuto sempre più attuale sia in relazione alla tutt'ora ignota etiologia delle neoplasie, sia in relazione alle paventate nuove cause di diffusione del cancro connesso alle esplosioni nucleari.

Due dei più importanti e recenti simposi sono stati organizzati rispettivamente dalla Cyba Foundation a Londra (12) nel 1959 e dall'Università di California nel 1960. Quest'ultimo si è svolto nel quadro del più largo tema della statistica matematica e della probabilità; i problemi della carcinogenesi hanno formato oggetto di una particolare sessione e le comunicazioni che vi sono state presentate hanno costituito materia di un apposito volume (24) degli atti del simposio.

2. Sulla base sia di queste comunicazioni che di numerosissimi articoli pubblicati nelle riviste specializzate e negli atti di altri congressi mondiali, tra cui il recente congresso internazionale sul cancro tenuto a Mosca nel 1962 (14) è possibile fornire, a grandi linee, il quadro degli odierni problemi teorici, sperimentali ed osservazionali di fronte ai quali si trovano gli studiosi della carcinogenesi.

Questi problemi si possono sintetizzare in tre grandi gruppi, che per brevità possono essere definiti:

1) problemi metodologici di definizione e classificazione e conseguente sistemazione delle questioni terminologiche;

2) problemi di ricerca di adeguati modelli teorici esplicativi della carcinogenesi, suscettibili di verifica sperimentale od osservazionale;

3) problemi di applicazione dei metodi di indagine alle popolazioni umane.

3. Intorno a questi tre ordini di problemi altri se ne incontrano concernenti principalmente questioni di tecnica sperimentale od osservazionale, apparentemente di secondaria importanza, ma invece determinanti ai fini della corretta impostazione degli esperimenti od osservazioni statistiche e della interpretazione dei risultati.

In questa breve comunicazione ci proponiamo di soffermarci su alcuni aspetti dei due primi problemi anzidetti, rimandando per i problemi relativi all'applicazione dei metodi di indagine alle popolazioni umane ad altro mio apposito studio recentemente pubblicato (8).

2. Problemi di metodologia

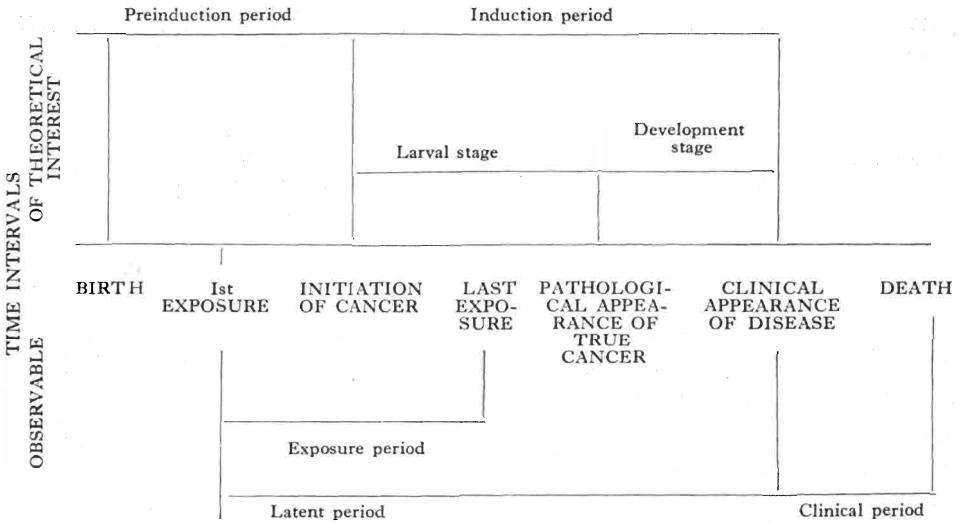
4. È noto che il rapido sviluppo di altre branche delle scienze è stato in notevole misura agevolato dalla uniformità di linguaggio, di terminologie e di concetti usati dagli studiosi di qualsiasi parte del mondo. Esempi tipici sono le scienze fisiche e chimiche e, più recentemente, le scienze biologiche interessate ai problemi di genetica. Specialmente ad opera di R. A. Fisher ed altri genetisti e statistici anglo-sassoni, da tempo sono stati introdotti metodi standardizzati di impostazione e di analisi degli esperimenti (16) universalmente seguiti dai ricercatori anche di altri Paesi.

5. Nel campo della medicina e della carcinogenesi in particolare non si è ancora riusciti a raggiungere un accordo su alcune cruciali questioni definitorie e terminologiche, nonchè sulle grandezze idonee a stabilire la misura dei vari quadri patologici.

Una di tali questioni che si trova frequentemente trattata dagli autori è quella relativa alla successione temporale delle manifestazioni morbose.

Riferendoci appunto alle difficoltà che si incontrano volendo fornire un quadro dei modelli teorici elaborati e dei risultati ottenuti in materia di carcinogenesi, P. Armitage e R. Doll ebbero ad osservare che « Any general survey of this field is handicapped by the lack of a widely accepted system of nomenclature, particularly for the various time intervals involved » (3). Come risultato di questa situazione, gli autori citati adottano un sistema di assi rappresentato graficamente nel modo qui appresso riportato con qualche adattamento.

Al di sotto dell'asse dei tempi sono indicati gli intervalli di tempo « osservabili » e nella parte superiore all'asse gli intervalli di primario « interesse teorico ».

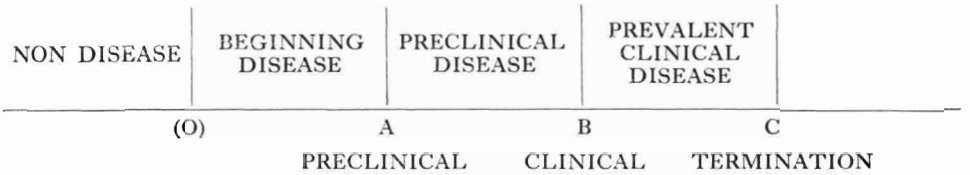


In alcune circostanze, alcuni punti nel tempo possono coincidere. Se ad es. si considera l'esposizione all'ambiente normale l'istante della « prima esposizione » coincide con la « nascita » o può anche precederla. Nel caso, ad esempio, di una esposizione ad una singola dose di irradiazione, il « periodo di esposizione » virtualmente sparisce ed il « periodo di latenza » viene a coincidere con il « periodo di induzione ». Nei modelli teorici che presuppongono solo un passo dalla cellula normale alla cellula veramente maligna non vi sarà lo « stadio larvale », e lo « stadio di sviluppo » coinciderà con il « periodo di induzione ».

6. Trattando della comparabilità dei modelli di carcinogenesi da raggi ultravioletti e da agenti chimici, anche H. F. Blum è costretto ad introdurre una propria terminologia e relativa definizione (10). Rilevato che la singola cellula cancerogena non può essere distinta dalla cellula del tessuto di origine e che perciò il momento di insorgenza del cancro non può essere direttamente determinato, il Blum nota che tali tumori maligni possono essere riconosciuti solo dopo che essi si sono sviluppati in masse composte di un gran numero di cellule. L'autore conclude che la principale misura effettuabile negli studi sperimentali è il tempo intercorso fra l'applicazione di un agente cancerogeno e l'apparire di un tumore « of grossly observable » volume. Questo intervallo il Blum denomina « tempo di sviluppo ». È facile vedere che questo « tempo di sviluppo » presenta solo qualche incerta corrispondenza con lo « stadio di sviluppo » degli autori precedentemente citati.

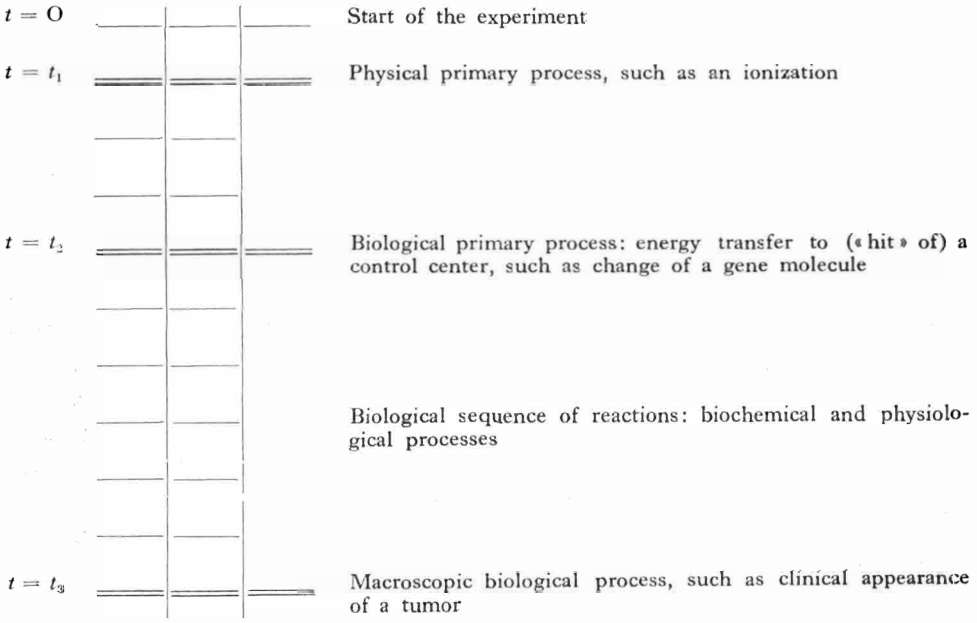
7. Il Dunn (13) trattando della relazione del carcinoma « in situ » con il carcinoma invasivo del collo dell'utero, sente pure la necessità di stabilire una propria « linea dei tempi di sviluppo » della malattia attraverso un

grafico in verità non molto chiaro per cui qui si riporta con qualche adattamento.



Questo grafico, osserva il Dunn, mostra la progressione di una malattia (in generale) dal suo indefinibile inizio (punto O) al punto A, in cui avendone i mezzi potremmo essere in grado di diagnosticare tale malattia sebbene il paziente non l'avverta, si senta cioè ancora bene. In seguito la malattia progredisce al punto *B* in cui la persona cade malata e la sintomatologia obiettiva che la caratterizza è presente. Finalmente si arriva al punto C in cui il paziente guarisce o muore della malattia in esame.

8. A sua volta N. Arley (4) propone uno schema generale della sequenza di eventi che hanno luogo nei fenomeni radiologici di carcinogenesi e simili, in cui i centri di controllo macromolecolari sembrano giocare un ruolo essenziale. Lo schema dell'autore citato può essere sintetizzato nel modo che segue.



9. Connessi ai periodi di sviluppo della malattia sono anche i procedimenti di misura statistica dei casi sperimentati ed osservati.

Tra queste misure di fondamentale importanza è quella relativa alla grandezza designata con la parola « incidenza » in molte opere di statistica medica. L'incidenza è il rapporto tra il numero degli individui di una popolazione osservata che *in un dato intervallo di tempo* hanno avuto manifestazione morbosa ed il numero degli individui esposti al rischio. L'incidenza è, come si rileva, una *misura di probabilità* ed è per questo che gioca un ruolo fondamentale nei modelli basati su schemi probabilistici e che vengono detti modelli « stocastici ».

10. Un'idea delle difficoltà di carattere metodologico inerenti alla tecnica sperimentale può esserci fornita seguendo il Bryan (11), dall'esame di uno dei più usuali metodi di induzione del cancro in animali mediante l'iniezione sottocutanea di una singola dose di un agente chimico cancerogeno usando come veicolo e solvente una sostanza oleosa.

Il responso biologico ad agenti carcinogeni chimici è fortemente protratto nel tempo e molti mesi possono intercorrere tra l'iniezione di tali preparati e l'apparizione del cancro negli esperimenti condotti su animali. Al fine di esprimere quantitativamente la componente « response time » dei dati, l'osservatore esamina i suoi animali ad intervalli prestabiliti e, riferendosi sempre ad un teorico asse dei tempi, egli segnerà l'insorgenza del cancro o al momento della prima positiva osservazione o al punto di mezzo dell'intervallo intercorso tra l'ultima osservazione negativa e la prima positiva.

Ma la lunghezza dell'intervallo interosservazionale e le particolari tecniche con le quali lo sperimentatore conduce i suoi esami fisici (ispezione, palpazione, esami microscopici, ecc.) possono influenzare in vario grado i risultati, come pure i tipi di soluzioni oleose impiegate, sia naturali sia sintetiche, in quanto esse inducono una notevole varietà di reazioni tessutali, qualora siano iniettate sottocute, sia che esse contengano o no sostanze chimiche cancerogene.

Le stesse manualità impiegate nella tecnica sperimentale, quali ad esempio la rottura periodica delle capsule fibrose di natura reattiva allo scopo di mantenere un gran numero di cellule alla continua esposizione di una massima concentrazione della sostanza cancerogena, sono fonti di errori di valutazione in quanto favoriscono la dispersione di tale sostanza attraverso la diffusione per via ematica e la eliminazione dagli emuntori.

Altri fattori possono, infine, influenzare il risultato degli esperimenti. Molti di questi, quali ad esempio la costituzione genetica, le condizioni ambientali, la dieta, il sesso e l'età all'epoca del trattamento possono essere controllati mediante l'elaborazione di piani sperimentali. Altri, quali ad esempio la mortalità « naturale » durante i prolungati periodi di osservazione, non possono essere controllati sperimentalmente ma diversi metodi sono utilizzabili per controlli statistici e interpretazione dei dati.

3. Modelli teorici di carcinogenesi

11. Nelle loro forme più avanzate, i modelli teorici sono, come è noto (6), delle costruzioni matematiche che prendono la forma di una equazione (modelli uniequazionali) o di un sistema di equazioni (modelli pluriequazionali) tra due o più variabili.

La validità scientifica di queste costruzioni è legata a varie condizioni fondamentali che si possono riassumere nelle due seguenti:

1) i modelli teorici debbono essere basati su dati di fatto forniti da esperimenti od osservazioni statistiche;

2) essi debbono poter fornire una spiegazione verificabile ed effettivamente verificata dei fenomeni cui si riferiscono.

La prima condizione spiega la cura con cui i costruttori di modelli teorici, anche nel campo della patologia, cercano di richiamarsi a dati sperimentali od osservazionali per giudicare le asserzioni attraverso le quali arrivano alla costruzione dei modelli.

12. I dati di base per la costruzione dei modelli teorici possono essere:

a) dati risultati da esperimenti compiuti su animali;

b) dati risultati da trattamenti di pazienti nelle cliniche, negli ospedali, e nei laboratori scientifici;

c) dati risultati da rilevazioni statistiche generali o speciali, del tipo di quelle che vengono compiute dagli uffici nazionali di statistica.

Nel campo degli studi sulla carcinogenesi, sfortunatamente tutti e tre i suddetti tipi di dati sono scarsi ovvero scarsamente utilizzabili per i fini scientifici.

13. Generalmente e per ovvie ragioni gli esperimenti sulla produzione del cancro vengono condotti su piccoli animali e l'uso di tali dati sperimentali per la verifica di modelli di carcinogenesi è soggetta a numerose difficoltà.

I dati osservati sulle popolazioni umane hanno il vantaggio di riferirsi a larghe masse di individui così da ridurre l'influenza delle fluttuazioni accidentali. Ma essi hanno il loro svantaggio di rendere raramente possibile la disponibilità di dettagli numerici sulla dose del carcinogeno o sulla data della sua applicazione. Tuttavia uno degli obiettivi primari dello studio del meccanismo della carcinogenesi è di scoprire come il cancro è indotto nell'uomo ed è per questa ragione che meritano di essere esaminati quei modelli teorici suscettibili di fornire sia pure una minima informazione sul cancro nell'uomo.

14. La più notevole documentazione sul cancro nell'uomo è quella raccolta in connessione al bombardamento atomico di Hiroshima che è

stata anche in epoca recente analizzata da numerosi ricercatori. Le osservazioni in questione hanno mostrato, ad esempio, che l'incidenza della leucemia cominciò a manifestarsi a pochi anni di distanza dalla esplosione e raggiunse un massimo a distanza da 5 a 8 anni e quindi declinava, ma dopo 12 anni essa non aveva ancora raggiunto il livello precedente alla esplosione atomica.

In altri casi di pazienti irradiati per spondilite anchilosante, il massimo di incidenza della leucemia si ebbe a intervallo più ravvicinato e cioè fra 3 e 5 anni dopo l'esplosione.

Per il cancro della tiroide nei bambini, causato da irradiazione del timo, subito dopo la nascita, il periodo di induzione è risultato dell'ordine da 5 a 10 anni; ma in molti altri casi esso è risultato dell'ordine di 20 anni e più.

I più importanti dati relativi a popolazioni umane sono quelli forniti dalle statistiche dei tassi specifici di mortalità secondo l'età. Per molti importanti tipi di cancro questi dati possono essere considerati una buona indicazione dell'incidenza poichè il tasso di mortalità è generalmente alto o, comunque, indipendente dall'età. Alcuni di questi dati relativi all'Italia ed a altri Paesi sono illustrati nell'apposita nota del presente Autore, di cui è stato fatto cenno nell'introduzione (8).

Allo stato attuale delle conoscenze può dirsi che i tipi di cancro che mostrano il massimo di mortalità nei primi anni di età possono essere attribuiti, come la leucemia di Hiroshima, ad un singolo stimolo applicato per un periodo relativamente breve. Invece, i cancri la cui frequenza aumenta nel corso della vita possono essere considerati come dovuti alla esposizione ad un carcinogeno presente in modo continuativo.

15. Nei modelli teorici considerati nelle indagini in corso sulla carcinogenesi l'insorgenza di un tumore viene considerato come un processo stocastico, vale a dire di natura casuale.

Poichè l'insorgenza di un tumore in un tessuto appartiene ai fenomeni cosiddetti rari il tipo di processo stocastico più appropriato al suo studio è quello di Poisson.

Ai fini che interessano può essere sufficiente ricordare la legge che governa i processi di Poisson (7):

$$p_x = e^{-mt} \frac{(mt)^x}{x\,!}$$

in tale espressione le grandezze m, t sono dei parametri caratteristici del processo.

Il parametro t denota non un tempo di calendario ma nel caso ad esempio della serie storica la *durata* del periodo di osservazione che può essere ad esempio 1 anno, 2 anni, ... più anni.

Il parametro m, usualmente indicato nei trattati di probabilità con la lettera greca « lamda » può essere interpretato come una costante fisica che determina la densità degli eventi osservati nel considerato intervallo di tempo.

Per interpretare il significato della probabilità p_x può essere utile ricorrere all'analogia dello schema delle urne e della distribuzione campionaria da esso ottenuta. Nel caso dei processi di Poisson l'intervallo di tempo t si immagina suddiviso in subintervalli o segmenti sull'asse dei tempi di grandezza $1/n$.

Per un intervallo di ampiezza t il numero di tali segmenti risulta

$$n' \doteq nt$$

per n' deve intendersi il numero intero più vicino a nt.

Ognuno di tali segmenti può essere paragonato ad una pallina dello schema delle urne per cui, nel caso in esame, si avrebbe un campione di numerosità n' pari al numero di segmenti in cui è stato suddiviso l'intervallo di tempo t considerato.

Riferendosi allo schema delle urne ed ai modelli di carcinogenesi ognuno di tali segmenti può essere pensato come una pallina di colore bianco se in esso non cade nessuna apparizione di tumore e di colore nero se invece in esso si sia verificato l'evento della insorgenza di un tumore.

Pertanto dopo un tempo t di osservazione ognuno degli n' segmenti potrà presentarsi di colore bianco o di colore nero a seconda che in esso non si sia o si sia verificato l'evento costituito dall'apparizione di un tumore.

In effetti in uno di detti intervalli possono apparire più tumori, ma se gli intervalli si fanno di lunghezza sufficientemente piccola tale eventualità può essere ritenuta trascurabile, quindi la formula di Poisson sta a rappresentare la probabilità p_x di trovare x segmenti neri, cioè x apparizioni di tumori nel periodo di osservazione t.

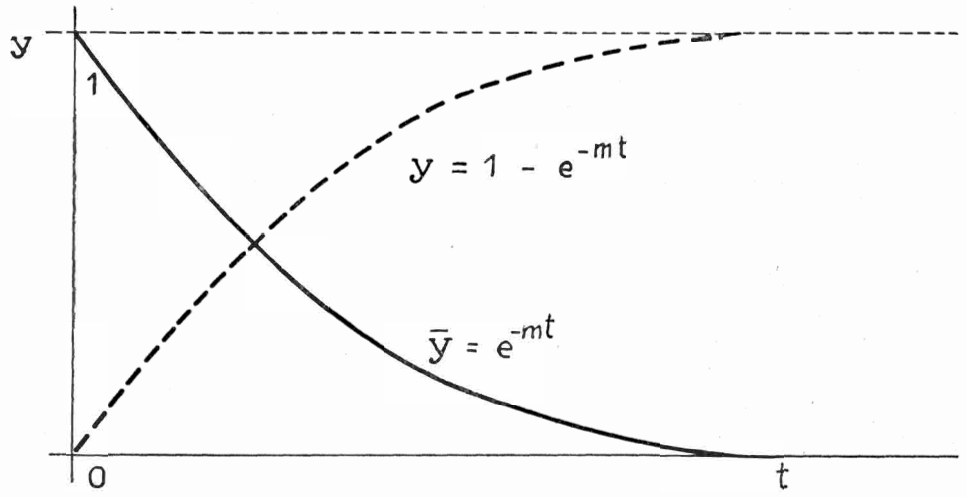
La probabilità che in detto intervallo di tempo non si siano verificati tumori si ottiene pertanto dalla formula di Poisson in corrispondenza del valore della variabile $x = 0$ ed è data dalla relazione

$$\bar{y}_o = e^{-mt}$$

La probabilità complementare, cioè di trovare uno o più segmenti neri corrispondenti all'insorgenza di tumori risulta pertanto

$$y = 1 - e^{-mt}$$

Queste funzioni possono essere graficamente illustrate dal diagramma in cui le ordinate della curva decrescente forniscono la probabilità di non trovare segmenti neri e la curva tratteggiata la probabilità complementare di trovare detti eventi.



La probabilità che in un periodo di osservazione di durata t non si siano verificati eventi carcinogeni può essere interpretata come un periodo di induzione e molte ricerche nel campo della carcinogenesi tendono appunto alla determinazione dell'intervallo t di tempo intercedente tra la presunta iniziazione del cancro e la sua manifestazione clinica.

16. I modelli stocastici considerati nelle recenti indagini sulla carcinogenesi possono essere distinti in tre gruppi fondamentali:

1) *modelli basati sull'ipotesi di inizio istantaneo del tumore, seguito da un periodo di induzione variabile*;

2) *modelli basati sull'ipotesi di sviluppo graduale*;

3) *modelli basati sull'ipotesi dell'inizio del tumore mediante particelle virali*.

I modelli del primo gruppo elaborati dall'Armitage stesso (3), dal Blum (10), da Iversen e Arley (20), Nordling (23), ecc. possono essere a loro volta distinti nei seguenti tipi principali:

a) modelli in cui viene considerato uno stimolo esterno applicato per un determinato periodo che, in alcuni casi, può essere anche di durata indefinita, come nel caso in cui lo stimolo in questione sia fornito dall'ambiente esterno;

b) modelli in cui lo stimolo esterno viene applicato a dosi variabili;

c) modelli di applicazione di una singola dose di carcinogene chimico studiato in modo particolare da Iversen e Arley;

d) modelli a più stadi del periodo di induzione;

e) modelli a periodo di induzione proliferativo studiati da Armitage e Doll ed altri;

f) modelli a periodo di induzione non proliferativo legati specialmente ai nomi di Neyman e Scott (22).

17. L'ipotesi generalmente assunta nei modelli stocastici è che la grandezza fisica m sia costante in tutti gli intervalli t di osservazione. Tale grandezza, come si è accennato, ha il carattere di una densità di probabilità di apparizione di un tumore cioè, come si dice, di *transizione* di una cellula dallo stato sano allo stato tumorale. In generale l'ipotesi della costanza di m in prima approssimazione può ritenersi valida in date situazioni ambientali. Solo in via eccezionale, come ad esempio nell'evento di Hiroshima, le forze che causano il processo carcinogenico possono determinare sbalzi nella densità di probabilità m, così da non rendere più valida l'ipotesi della invarianza delle suddette forze che determinano il processo carcinogenico.

Estrapolati nel caso delle popolazioni umane sotto l'ipotesi di stimoli ambientali costanti i modelli in questione forniscono per il periodo di induzione valori medi compresi nell'intervallo 50-70 anni con uno scarto quadratico medio pari a qualche decade.

18. Nei modelli del secondo gruppo, basati cioè sull'ipotesi di sviluppo graduale, si suppone che la risposta ad un particolare ambiente sia una caratteristica individuale, con ciò si vuole intendere che la manifestazione o meno di un cancro in un tessuto, dopo l'esposizione a una singola dose, dipende dal fatto che la tolleranza caratteristica del tessuto è stata o meno superata per cui il periodo di induzione si configura come una caratteristica del tessuto. Per una dose o esposizione continua a un ambiente costante, si può supporre che un individuo presenti un cancro ad un'età

$$t = t_o + u$$

uguale alla somma dell'età t_0 a cui la sua tolleranza fu raggiunta (cioè a cui si manifestò l'iniziazione) e la lunghezza u del periodo di induzione; certo il modello in questione, espresso in termini molto generali, non si presta ad una approfondita critica positiva o negativa della sua validità.

19. I modelli teorici che tendono a spiegare l'origine virale dei tumori sono stati studiati anch'essi da numerosi ricercatori e, in particolare, dai citati Iversen e Arley, i quali fecero uso di un modello di tipo deterministico i cui risultati sono stati considerati non realistici in quanto la funzione esponenziale adottata nel modello porta all'assurdo risultato che ogni inoculazione per quanto piccola svilupperà nel tempo un tumore.

Il problema del virus carcinogenico è stato particolarmente approfondito dal Bryan (11) alla luce delle attuali divergenze di opinioni sia sulla natura della reazione del tessuto designata come cancro o neoplasma, sia in relazione al meccanismo mediante il quale i virus vengono supposti agire per determinare questa peculiare reazione. Osserva al riguardo, il Bryan, che poichè sono noti molti virus che producono reazioni nei tessuti o malattie diverse dal cancro e poichè agenti biologicamente attivi di vari tipi, diversi dai virus, sono capaci di indurre il cancro, è ovvio che il « virus

carcinogenesis » non può essere considerato in modo isolato senza qualche riferimento alle risposte biologiche agli agenti di questi altri tipi. Se esistono dei virus che causano il cancro negli esseri umani, conclude il citato autore, in una sua comunicazione in argomento, essi probabilmente non possono essere dimostrati con iniezioni ad animali di laboratorio, almeno in base alle conoscenze di cui attualmente si dispone. E poichè i soggetti umani non possono essere usati come tests biologici non esistono al presente mezzi per la positiva identificazione di virus del cancro dell'uomo. Ma egli non esclude la possibilità di una tale identificazione attraverso ricerche sperimentali ed osservazionali basate sui rigorosi disegni e modelli teorici interpretativi dei risultati.

4. Alcune considerazioni critiche

20. Le conclusioni a cui sono arrivati i ricercatori che più a fondo hanno trattato l'argomento sono piuttosto pessimistiche. Sarebbe stato piacevole, concludono Armitage e Doll (3) nella loro esposizione, presentare un modello chiaramente concordante con i dati osservazionali, ma sfortunatamente ciò non sembra possibile e molte difficoltà restano ancora da superare attraverso disegni sperimentali accuratamente studiati. Un aspetto insoddisfacente della maggior parte dei modelli è che essi attribuiscono la variabilità della risposta dei differenti animali al sopravvivere (outcome) di un processo stocastico ignorando la varianza biologica nei parametri di questo processo, varianza che esiste e che può essere un fattore importante.

Un'altra difficoltà per una valutazione della validità scientifica dei vari modelli è la mancanza di informazioni circa l'incidenza dei tumori alle età molto avanzate, in quanto sia per gli esseri umani che per gli animali sperimentali il numero delle osservazioni diminuisce rapidamente a causa della mortalità per altre cause. Probabilmente, concludono gli autori, ulteriori elementi di giudizio potranno scaturire sia dalla diretta osservazione biologica di natura non quantitativa, sia da esperimenti quantitativi accuratamente disegnati e rigorosamente analizzati con i metodi dell'analisi statistica dei risultati sperimentali in misura più larga di quanto sia stato fatto finora.

Conclusioni di questa natura si trovano anche negli scritti di altri autori, ad esempio di Arley (4), il quale conclude anch'esso la sua comunicazione al Simposio di Berkeley associandosi alle conclusioni del precedente Simposio della Cyba Foundation del 1959 sullo stesso argomento e cioè che « nonostante l'enorme impiego di denaro e di sforzo umano sulla ricerca del cancro nei tempi attuali, non si ha ancora segno che l'uomo sia riuscito a penetrare in una più profonda conoscenza della eziologia del male. . . gli stessi metodi di diagnosi e di trattamento usati mezzo secolo addietro

restano tuttora — sia pure in forme grandemente rifinite e perfezionate — le sole armi disponibili per combattere contro la malignità dei tumori ».

21. Queste pessimistiche conclusioni vanno peraltro principalmente riferite all'efficacia dei modelli teorici di carcinogenesi costruiti dai ricercatori sperimentali. Ora i modelli in questione — come del resto è nella natura di tutti i modelli teorici di tipo quantitativo – in effetti si propongono di indagare sul « meccanismo » della carcinogenesi e non sulle origini profonde del carcinogene. In generale si assume che a caso alcuni tessuti, sotto l'effetto di un certo stimolo, danno origine al processo carcinogenico.

Lo scopo dei modelli è di dare espressione quantitativa a questo processo che sotto forma di una funzione di distribuzione o di sviluppo degli elementi più sensibili che intervengono come fattori ritenuti principali nel processo.

22. Alcuni studiosi, a cominciare dall'Armitage e Doll nello scritto più volte citato, non hanno mancato di chiedersi se un ulteriore sviluppo dei modelli di questo tipo sia utile (profitable) nei tempi attuali e di prospettarsi l'esigenza di non limitarsi a partire dallo studio del « meccanismo » della carcinogenesi, ma di risalire più indietro verso le oscure origini del fenomeno. È quanto sembra adombrato nella frase accennata con cui detti autori concludono la loro comunicazione: « Further elucidation is likely come *either* from direct biological evidence of a non quantitative nature or from quantitative experiments... perhaps on a longer scale than is usually undertaken at present ».

La radice del problema sembra proprio doversi cercare attraverso quella diretta evidenza biologica di natura non quantitativa di cui parlano gli autori.

23. Ora, questa « evidenza » sembra potersi intravedere attraverso una conveniente interpretazione delle stesse ipotesi espresse ed inespresse che vengono di solito rievocate nella costruzione dei modelli teorici. In questi si fa riferimento a istanti di iniziazione del processo carcinogenico, a periodo di induzione, a stadio larvale, a periodo latente, ecc. per arrivare alla fase finale dell'apparizione patologica e clinica del cancro. Ci si potrebbe domandare quale è l'*oggetto* a cui fanno riferimento i termini sopra riportati. Si ammette che l'oggetto sia una *cellula* che ad un certo istante diventa generatrice di nuove cellule cancerose attraverso un processo di natura irreversibile.

24. I modelli stocastici assumono che il processo, per cui da un tessuto emerge una cellula cancerigena sia di natura casuale. Sarebbe dunque per caso e non per qualche inerente proprietà della cellula se questa diventa cancerigena sotto l'azione di uno stimolo.

È questo, come si è accennato, l'aspetto insoddisfacente dei modelli del primo gruppo e che ha dato origine a ricerche basate su altre ipotesi ed in particolare sull'ipotesi virale.

Ma anche i modelli basati su questa ipotesi non vanno alla radice del fenomeno, perchè anch'essi in definitiva fanno dipendere l'inizio del processo carcinogenico dall'azione di una causa esterna esercitata su un tessuto apparentemente sano. Con riferimento all'ipotesi virale dei tumori maligni, può essere al riguardo interessante riportare le seguenti conclusioni del Bryan nello studio citato: « Many of them (new viruses) have not yet been identified with any known human desease (17). The possibility exists that some of these « sleeping orphan viruses » may be responsable for the development of cancer after a characteristic « latent period ».

A parte il fatto, riconosciuto dall'autore citato, che non esiste al presente alcun mezzo per una effettiva identificazione dei virus del cancro umano, anche nel caso in esame si pone l'ipotesi dell'azione dei virus nel tessuto umano senza dire perchè certi tessuti o le cellule che li costituiscono sono suscettibili dell'effetto dei virus ed altri no.

25. Molte altre difficoltà concettuali e lacune dei ragionamenti esposti a titolo di esempio, cadrebbero se l'interesse si spostasse dall'agente esterno, che fornisce l'impulso o lo stimolo, al tessuto ed alle cellule che lo ricevono.

Invece degli « sleeping orphan viruses » dello Bryan, si potrebbe cioè considerare l'ipotesi per così dire omotetica delle « sleeping orphan cells » carcinogeniche.

Queste cellule carcinogeniche « dormienti » entro i tessuti, che gli stimoli esterni risvegliano e rimettono in azione, possono essere identificate o almeno ipotizzate come ad esempio le *cellule embrionali* rimaste bloccate nello sviluppo da fattori da accertare, ed incluse per così dire nei tessuti normali dei vari organi.

L'esistenza di cellule embrionali incluse nei tessuti normali, risalenti anche al periodo di costruzione embrionale degli organi umani, risulta concettualmente ammissibile. Lo studio dei tumori ha dimostrato che questa inclusione embrionale è una realtà, in quanto si osservano neoplasmi che derivano da cellule embrionali, da elementi cioè che scompaiono nell'adulto.

Come « ipotesi di lavoro » essa comunque sembra non meno plausibile delle ipotesi di carcinogenesi basate sulla considerazione degli stimoli esterni.

Con l'ipotesi prospettata, l'azione di tali stimoli — di qualsiasi natura — risulta anzi logicamente spiegata, avendo essa la funzione di « riattivare » l'energia proliferativa delle cellule embrionali.

Trattandosi poi di cellule embrionali e cioè cellule particolarmente dotate, si spiega anche la intensità e rapidità della proliferazione.

26. Rimane da approfondire la questione di cui è stato fatto cenno, dei fattori che possono determinare in un individuo, allo stato fetale o nei

primi anni di vita extrafetale, l'arresto dello sviluppo di alcune cellule e la loro inclusione nei tessuti che si sono sviluppati. Queste ricerche condurranno ad affrontare problemi particolarmente ardui e delicati di patologia e genetica umana, che si riallacciano anche ai problemi di genesi delle malformazioni congenite.

I notevoli progressi, peraltro conseguiti in questi campi, possono essere utilizzati per l'approfondimento della prospettata ipotesi embriogenetica dei tumori maligni nell'uomo.

27. L'ipotesi embriogenetica, anche se limitatamente ad alcuni tipi di tumori, permetterebbe, forse, di dare un fondamento scientifico o almeno plausibile a numerosi modelli teorici proposti dai ricercatori per la spiegazione del meccanismo di azione del carcinogene. In particolare essa permette di dare una plausibile spiegazione non solo all'insorgenza della carcinogenesi sotto l'effetto di uno stimolo esterno, ma anche alle reazioni individuali a tali stimoli e cioè alla influenza dei fattori individuali a cui fanno riferimento i modelli di sviluppo graduale e quelli virali di cui è stato detto.

La « risposta » agli stimoli da parte dei singoli individui può essere spiegata col diverso livello che in ciascun individuo presenta la « soglia di suscettività » di una cellula embriogenetica alla ricezione degli stimoli esterni, ipotesi considerata da vari ricercatori. Come scrive il Blum (10) nella nota citata « probably all biological processes have « thresholds », that is, there is a limit of dose below which a given agent elicits no response. This is to be expected because of the ability of living systems to set ut repair or recovery processes which oppose changes that may be brought about by extraneous agents. But the determination of such thresholds may be difficult, and it would seem that the threshold assigned may sometimes represent only a lower limit of feasible measurement, rather than an inherent biological limit ». Come si vede il Blum si riferisce alla intensità dell'agente carcinogeno anzichè al grado di resistenza della cellula carcinogenica a subire gli effetti dell'agente esterno. I due aspetti sono peraltro reciproci l'uno all'altro se si tiene conto che la soglia di suscettività dipende dalle caratteristiche biologiche dei vari individui. Di fronte ad uno stesso stimolo di uguale intensità e durata questi reagiscono differentemente secondo la propria soglia di suscettività.

È evidente che l'azione esterna eccezionalmente violenta, come furono ad esempio le radiazioni della bomba atomica di Hiroshima fa notevolmente aumentare il numero degli individui la cui soglia è al di sotto dell'intensità dell'azione dell'agente carcinogenico.

28. Naturalmente l'ipotesi e l'interpretazione appena accennate richiederebbero approfonditi studi con adeguati mezzi quali potrebbero essere forniti dagli attrezzatissimi istituti di ricerca sulla carcinogenesi che esistono nei vari Paesi.

Si richiede anche l'opera non di un solo studioso, ma di più studiosi esperti nei vari campi della genetica, e della patologia umana, nonchè esperti nei problemi della metodologia della ricerca scientifica con particolare riguardo ai disegni degli esperimenti ed ai procedimenti di analisi statistica dei loro risultati.

RIASSUNTO

Sulla base delle comunicazioni presentate in due dei più importanti e recenti simposi organizzati rispettivamente dalla Cyba Foundation a Londra nel 1959 e dall'Università di California nel 1960, e di numerosi articoli pubblicati nelle riviste specializzate e negli Atti di altri congressi, tra cui il recente Congresso internazionale sul cancro tenuto a Mosca nel 1962, l'A. esamina a grandi linee il quadro degli odierni problemi teorici, sperimentali ed osservazionali di fronte ai quali si trovano gli studiosi dell'etiopatogenesi del cancro.

Dopo aver brevemente illustrato i problemi metodologici di definizione, classificazione e conseguente sistemazione delle questioni terminologiche, l'A. si sofferma sui problemi di ricerca di adeguati modelli teorici, esplicativi della carcinogenesi, la cui validità scientifica sia legata alla verifica sperimentale od osservazionale del fenomeno cui si riferiscono.

Premesso quindi che l'insorgenza di un tumore viene considerata come un processo stocastico, vale a dire di natura casuale, i modelli teorici considerati nelle recenti indagini sulla carcinogenesi possono essere distinti in tre gruppi fondamentali:

I) modelli basati sull'ipotesi di inizio istantaneo del tumore, seguito da un periodo di induzione variabile: la variazione nella risposta degli individui allo stesso stimolo carcinogenico è principalmente o interamente dovuta ad un processo stocastico di sopravvenienza casuale, piuttosto che a inerenti differenze biologiche;

II) modelli basati sull'ipotesi di sviluppo graduale: la risposta ad un particolare stimolo è una caratteristica individuale, cioè il periodo di induzione si configura come una caratteristica del tessuto;

III) modelli basati sull'ipotesi dell'inizio del tumore mediante particelle virali.

L'aspetto insoddisfacente di queste costruzioni teoriche consiste principalmente nel fatto che esse si riferiscono al meccanismo della carcinogenesi e non alle origini profonde del fenomeno. I modelli stocastici assumono che tale processo sia di natura casuale, e non per qualche proprietà inerente alla cellula se questa diventa cancerogena sotto l'azione di uno stimolo.

Molte difficoltà concettuali cadrebbero se si spostasse l'interesse dell'agente esterno, che fornisce l'impulso o lo stimolo, al tessuto ed alle cellule che lo ricevono. Si potrebbe cioè considerare l'ipotesi di cellule carcinogenetiche « dormienti » entro i tessuti, come ad esempio le cellule embrionali incluse nei tessuti normali dei vari organi che in alcuni tipi di tumori si risvegliano e si rimettono in azione sotto l'effetto di determinati stimoli.

Come ipotesi di lavoro essa comunque sembra non meno plausibile delle ipotesi prospettate basate sulla sola considerazione degli stimoli esterni.

RÈSUMÈ

Le cadre des problèmes théoriques, expérimentaux et observationaux, intéressant les chercheurs qui étudient l'étiopathogenèse du cancer, est examiné sur la base des communications presentées aux deux symposiums plus recents et plus importants organisés respectivement par la Cyba Foundation à Londres en 1959 et par l'Université de la Californie en 1960. Il est de même examiné sur la base de plusieurs articles publiés dans des revues spécialisées et dans les comptes rendus d'autres congrès, comme, par exemple, le Congrès international sur le cancer qui s'est tenu à Moscou en 1962.

L'Auteur examine d'abord les problèmes méthodologiques de définition et de classement des questions terminologiques, et considère ensuite les problèmes de la recherche de modèles théoriques aptes à expliquer la carcinogenèse, dont la validité scientifique soit liée au contrôle expérimental ou observational du phenomène, auquel ils se réfèrent.

Vu que l'apparition d'une tumeur est considerée comme un procédé stochastique, c'est-à-dire casuel, les modèles théoriques utilisés dans les récentes enquêtes sur la carcinogenèse peuvent être distinguès en trois groupes fondamentaux :

I) Modèles fondés sur l'hypothèse d'une apparition instantanée de la tumeur suivie par une période d'induction variable : la variation de la réponse des individus au même stimulus car-

cinogénique est due entièrement ou pour la plupart à un procédé stochastique casuel plutôt qu'à des différences biologiques;

II) Modèles fondés sur l'hypothèse d'un développement graduel : la réponse à un stimulus particulier est une caractéristique individuelle, c'est-à-dire que la période d'induction est une caractéristique du tissu.

III) Modèles fondés su l'hypothèse de la formation de la tumeur par de parcelles de virus.

Le défaut principal de ces modèles théoriques est qu'ils se réfèrent au mécanisme de la carcinogenèse et non pas aux origines profondes du phénomène. Dans les modèles stochastiques ce procédé est considéré comme casuel et non pas dû à des proprietès de la cellule si elle devient cancérigène sous l'action d'un stimulus.

On aurait moins de difficultés si, au lieu de l'agent extérieur, qui donne l'impulsion ou le stimulus, on considérait le tissu et les cellules qui reçoivent cette impulsion. On pourrait considérer l'hypothèse de cellules cancèrigènes « dormant » dans les tissus, comme par exemple les cellules embryonnaires qui se trouvent dans les tissus normaux des différent organes et qui dans certains types de tumeurs se rèveillent par effect de stimulus particuliers.

Comme hypothèse de travail elle ne semble pas moins acceptable que celles fondées seulement sur l'évaluation des stimulus extérieurs.

SUMMARY

On the basis of papers presented at two of the most important and recent Symposiums, organised by the Cyba Foundation in London in 1959 and the University of California in 1960, numerous articles published in special magazines and in records of other Congresses, among which the International Congress on Cancer, held at Moscow in 1962, the Author examines on broad lines, the everyday theoretical experimental and observational problems which are encountered by those studying cancer etiopathogenesis.

After having briefly illustrated the methodology problems of defining, classifying and the consequent systemisation of terminology questions, the Author deals with the problem of finding suitable theoretic models, for explaining carcino-genesis, where the scientific validity is linked to the experimental or observational verification of the phenomenon in question.

Given therefore, that the eruption of a tumour is considered as a stochastic process, that is, of a random nature, the theoretic models used in recent enquiries on carcino-genesis can be divided into three basic groups :

I) Models based on the hypotheses of instantaneous eruption of tumours, followed by a period of variable induction : the variations in the individual reactions to the same carcinogenetic stimulus, is wholly or mainly due to a stochastic process of random occurrence, rather than to inherent biological differences.

II) Models based on hypotheses of gradual development of tumours : the reaction to a particular stimulus are an individual characteristic, that is, the induction period is represented as a tissue characteristic.

III) Models based on the hypotheses of eruption of tumours through viruses.

The unsatisfactory aspect of these theoretical constructions, consists mainly in the fact, that they refer to the mechanism of carcino-genesis and not to the real origin of the phenomenon. Stochastic models assume that such a process is of a random nature, and not due to certain inherent properties of the cells, if such become cancerous from the action of a stimulus.

Many conceptual difficulties would disappear, if the interest were transferred from the external agent, that supplies the impulse or the stimulus, to the tissues or the cells that receive such.

The hypotheses of the existence of « dormant » carcino-genetic cells within the tissues could be considered; such as, for example, embryonic cells within the normal tissues of various organs, which in certain types of tumours come to life and are activated by the effect of certain stimuli.

As a working hypothesis, it would seem to be no less plausible, than those based solely on the consideration of external stimuli.

BIBLIOGRAFIA

(1) ARMITAGE P., DOLL R.: *The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis*, Brit. J. Cancer, 8, 1; 1954.

(2) ARMITAGE P., DOLL R.: *A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer*, Brit. J. Cancer, 11, 161;1957.

(3)ARMITAGE P., DOLL R.: *Stochastic models for carcinogenesis*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, vol. IV, 19; 1960.

(4)ARLEY N.: *Theoretical analysis of carcinogenesis*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, vol. IV, 1; 1960.

(5)ARLEY N., EKER R.: *The dose-response relationship in radiation carcinogenesis*, Nature, 189, 151; 1961.

(6)BARBERI B.: *Il metodo statistico nello studio dei fenomeni osservazionali*, Boringhieri, Torino, 1962.

(7)BARBERI B.: *Nozioni di calcolo statistico*, Boringhieri, Torino, 1962.

(8)BARBERI M.: *Problemi metodologici dello studio dei tumori maligni nelle popolazioni umane*, Ann. Sanità Pubblica, vol. XXIV, 223; 1963.

(9)BERENBLUM I.: *Carcinomagenesis and tumor pathogenesis, Advances in cancer research*. Academic Press Inc. Publishers, New York, N. Y., 1954.

(10) BLUM H. F.: *Comparable models for carcinogenesis by ultraviolet light and by chemical agents*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. IV, 101; 1960.

(11) BRYAN W. R.: *Virus carcinogenesis*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. IV, 123, 1960.

(12) CYBA FOUNDATION SYMPOSIUM ON CARCINOGENESIS: *Mechanisms of action*. Churchill London, 1959.

(13) DUNN J. E. JR.: *Relation of carcinoma in situ to invasive carcinoma of the cervix uteri*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. IV, 211, 1960.

(14) EIGHTH INTERNATIONAL CANCER CONGRESS: *Abstracts of papers*, Medgiz, Moscow, 1962.

(15) FISHER J. C.: *Multiple-mutation theory of carcinogenesis*, Nature, 181, 651; 1958.

(16) FISHER R. A.: *Statistical Methods for Research Workers*, Oliver and Boyd, Londra, 1954.

(17) HUEBNER R. J.: *Viruses in search of disease*, Ann. New York Acad. Sci., Vol. 67, 1957.

(18) IVERSEN S. ARLEY N.: *On the mechanism of experimental carcinogenesis. III. Further development of the hit theory of carcinogenesis*, Acta Path. Microbiol. Scand., 30, 21, 1952.

(19) IVERSEN S. ARLEY N.: *On the mechanism of experimental carcinogenesis. V. Application of the hit theory ti virus-induced tumours*, Acta Path. Microbiol. Scand., 31, 27, 1952.

(20) IVERSEN S. ARLEY N.: *On the mechanism of experimental carcinogenesis. IX. Application of the hit theory to tumours produced by ultra-violet radiation*, Acta Path. Microbiol. Scand., 33, 133, 1953.

(21) *Kendall* D. G.: *Birth-and-death processes and the theory of carcinogenesis*, Biometrika, 1-2, 13, 1960.

(22) NEYMAN J.: *A stochastic model for carcinogenesis*, Mimeogaphed lecture presented at the National Institutes of Health, 1958.

(23) NORDLING C. O.: *A new theory on the cancer-inducing mechanism*, Brit. J. Cancer, 7, 68; 1953.

(24) PROCEEDINGS OF THE FOURTH BERKLEY SYMPOSIUM ON MATHEMATICAL STATISTICS AND PROBABILITY: *Vol. IV. Biology and Problems of Health*, Neyman, University of California, 1960.

(25) TUCHER H. G.: *A stochastic model for a two-stage theory of carcinogenesis*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. IV, 387; 1960.

(26) WAUGH W. A. O' N.: *Age-dependence in a stochastic model of carcinogenesis*, Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. IV, 405, 1960.

Prof. VINCENZO BRUNO
Incaricato di Demografia all'Università di Pisa

DISTRIBUZIONE REGIONALE DEI DECESSI PER TUMORI E SCHEMA PROBABILISTICO MARKOVIANO

1. Il processo probabilistico di Markov permette di desumere il livello di stazionarietà che un fenomeno assumerebbe se persistesse la tendenza rilevata in un periodo campione (1).

Esso consente di apprezzare su quali valori, a lungo andare, il fenomeno tende a stabilizzarsi; viene detto senza memoria od a memoria corta perchè i livelli di equilibrio sono del tutto indipendenti da quello iniziale. Dato un « presente » si ottiene un « futuro » ed un « passato » che sono del tutto indipendenti l'uno dall'altro.

Le catene markoviane permettono delle previsioni di carattere probabilistico che nel presente studio si adatteranno ad un particolare campo demografico, per quanto, nel pensare a previsioni di fenomeni demografici, tornino alla mente gli avvertimenti e lo scetticismo con cui il Prof. Savorgnan si esprimeva a proposito del carattere veridico e conoscitivo degli oroscopi demografici (2) e si sarebbe tentati di rinunciare all'impresa.

Ma la considerazione che, per campi ristretti e presi tutti gli opportuni accorgimenti nella interpretazione dei dati che scaturiscono, si possano ottenere risultati in un certo senso attendibili, specie ai fini di una conoscenza largamente approssimativa del fenomeno, dà conforto e permette di conti-

---

(1) Si vedano alcune applicazioni di studiosi italiani:
AMATO V.: *La misura statistica della mobilità elettorale.* « Statistica », Bologna Luglio, Settembre, 1962.
— *Calcolo delle probabilità di transizione all'ennesimo stadio di una catena markoviana* « Statistica », Gennaio, Marzo 1962, Bologna.
BENEDETTI C.: *Le migrazioni stagionali e le catene di Markov.* « Rassegna di statistiche del lavoro », n. 4-6, 1961.
BRUNO V.: *Catene di Markov e dinamica dei comuni di due province tipiche italiane secondo il grado di natalità e di mortalità.* « Giornale degli economisti », fasc. 5-6, giugno 1963.
VAJANI L.: *Saggi sui processi stocastici.* Giuffrè, Milano 1960. *Nuovo metodo per la determinazione delle probabilità di transizione dopo n stadi in una catena di Markov.* « Statistica » Aprile-Giugno 1961.

(2) SAVORGNAN F.: *Gli oroscopi demografici.* « Statistica », Studi in onore di G. Pietra, Luglio Settembre 1954.

nuare l'analisi intrapresa. Partendo da una osservazione quinquennale nel periodo 1950-59 ci si ripromette di analizzare quale sarà, in ciascuna regione, la percentuale dei decessi per tumori negli anni avvenire.

2. Per potere applicare il processo stocastico markoviano è necessario conoscere la distribuzione iniziale (vettore colonna o riga al tempo 0) e la matrice stocastica contenente le probabilità di « incidenza » fra un gruppo e l'altro dei fenomeni. Nel caso di n gruppi del fenomeno, le probabilità non possono che essere n^2.

Le probabilità contenute nella matrice devono essere reali, non negative, ed avere per somma 1 nel senso delle colonne (o delle righe).

Nel processo markoviano si presuppone la conoscenza della distribuzione iniziale e delle dette probabilità.

Nella realtà di molti fenomeni, come nel nostro caso, si conoscono le distribuzioni ai tempi $t_0, t_1, t_2, \ldots\ldots t_n$ ma risultano ignote le probabilità contenute nella matrice. Onde determinare tali probabilità si possono applicare al processo stocastico markoviano i criteri che molto spesso sono adoperati nell'interpolazione di una funzione. Così come si ottengono dei punti ignoti attraverso l'interpolazione per alcuni punti noti, analogamente, conoscendo le distribuzioni in varie epoche si possono determinare le probabilità che li hanno fatto scaturire.

Onde determinare le probabilità fra n aggruppamenti del fenomeno è necessaria la conoscenza di $n + 1$ distribuzioni (vettori).

Il prodotto fra la matrice stocastica (A) e la distribuzione iniziale (V_0) al tempo t_0 dà la distribuzione egualmente nota (V_1) al tempo t_1; a sua volta il prodotto fra la matrice stocastica (A) e la distribuzione (V_2) dà la distribuzione nota (V_2) al tempo t_2 e così via.

Si avranno tante equazioni quanti sono gli aggruppamenti del fenomeno di cui sono ignote le probabilità. Ordinandole in sistema è facile la loro risoluzione e la determinazione delle incognite. Si sa che non sempre si adatta, fra alcuni punti noti, una funzione di un dato tipo, ed analogamente con la metodologia che andremo per esporre, non sempre le probabilità che scaturiscono sono reali, non negative e minori di 1, condizione necessaria per avere una matrice stocastica. Gli accorgimenti per risolvere tale inconveniente possono trovare sviluppo in un'altra sede.

Sia

$$V_0 = \begin{vmatrix} a_0 \\ b_0 \\ c_0 \end{vmatrix}$$ la cui somma è uguale a 100

La matrice stocastica risulta essere:

$$A = \begin{vmatrix} p_{11} & p_{21} & p_{31} \\ p_{12} & p_{22} & p_{32} \\ p_{13} & p_{23} & p_{33} \end{vmatrix}$$ ove la somma delle singole colonne è uguale ad 1.

In base allo schema markoviano il vettore al tempo 1 è:

$$V_1 = \begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \\ c_1 \end{vmatrix} = A\ V_0 = \begin{vmatrix} p_{11} & p_{21} & p_{31} \\ p_{12} & p_{22} & p_{32} \\ p_{13} & p_{23} & p_{33} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_0 \\ b_0 \\ c_0 \end{vmatrix}$$

eseguendo il prodotto riga per colonna si ha:

$$\begin{aligned} p_{11}\ a_0 + p_{21}\ b_0 + p_{31}\ c_0 &= a_1 \\ p_{12}\ a_0 + p_{22}\ b_0 + p_{32}\ c_0 &= b_1 \\ p_{13}\ a_0 + p_{23}\ b_0 + p_{33}\ c_0 &= c_1 \end{aligned}$$

Il vettore al tempo 2 è:

$$V_2 = \begin{vmatrix} a_2 \\ b_2 \\ c_2 \end{vmatrix} = A\ V_1 = \begin{vmatrix} p_{11} & p_{21} & p_{31} \\ p_{12} & p_{22} & p_{32} \\ p_{13} & p_{23} & p_{33} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \\ c_1 \end{vmatrix}$$

$$\begin{aligned} p_{11}\ a_1 + p_{21}\ b_1 + p_{31}\ c_1 &= a_2 \\ p_{12}\ a_1 + p_{22}\ b_1 + p_{32}\ c_1 &= b_2 \\ p_{13}\ a_1 + p_{23}\ b_1 + p_{33}\ c_1 &= c_2 \end{aligned}$$

Il vettore al tempo 3 è:

$$V_3 = \begin{vmatrix} a_3 \\ b_3 \\ c_3 \end{vmatrix} = A\ V_1 = \begin{vmatrix} p_{11} & p_{21} & p_{31} \\ p_{12} & p_{22} & p_{32} \\ p_{13} & p_{23} & p_{23} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_2 \\ b_2 \\ c_2 \end{vmatrix}$$

$$\begin{aligned} p_{11}\ a_2 + p_{21}\ b_2 + p_{31}\ c_2 &= a_3 \\ p_{12}\ a_2 + p_{22}\ b_2 + p_{32}\ c_2 &= b_3 \\ p_{13}\ a_2 + p_{23}\ b_2 + p_{33}\ c_2 &= c_3 \end{aligned}$$

Utilizzando le prime tre equazioni, di poi le seconde ed infine le terze si possono impostare i seguenti sistemi:

Sistema 1° $\begin{aligned} p_{11}\ a_0 + p_{21}\ b_0 + p_{31}\ c_0 &= a_1 \\ p_{11}\ a_1 + p_{21}\ b_1 + p_{31}\ c_1 &= a_2 \\ p_{11}\ a_2 + p_{21}\ b_2 + p_{31}\ c_2 &= a_3 \end{aligned}$

Sistema 2° $\begin{aligned} p_{12}\ a_0 + p_{22}\ b_0 + p_{32}\ c_0 &= b_1 \\ p_{12}\ a_1 + p_{22}\ b_1 + p_{32}\ c_1 &= b_2 \\ p_{12}\ a_2 + p_{22}\ b_2 + p_{32}\ c_2 &= b_3 \end{aligned}$

Sistema 3° $\begin{aligned} p_{13}\ a_0 + p_{23}\ b_0 + p_{33}\ c_0 &= c_1 \\ p_{13}\ a_1 + p_{23}\ b_1 + p_{33}\ c_1 &= c_2 \\ p_{13}\ a_2 + p_{23}\ b_2 + p_{32}\ c_2 &= c_3 \end{aligned}$

Dal sistema 1° si ha:

$$p_{11} = \frac{\begin{vmatrix} a_1 & b_0 & c_0 \\ a_2 & b_1 & c_1 \\ a_3 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}} ; p_{21} = \frac{\begin{vmatrix} a_0 & a_1 & c_0 \\ a_1 & a_2 & c_1 \\ a_2 & a_3 & c_2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}} ; p_{31} = \frac{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & a_1 \\ a_1 & b_1 & a_2 \\ a_2 & b_2 & a_3 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}}$$

Dal sistema 2° si ricava:

$$p_{12} = \frac{\begin{vmatrix} b_1 & b_0 & c_0 \\ b_2 & b_1 & c_1 \\ b_3 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}} ; p_{22} = \frac{\begin{vmatrix} a_0 & b_1 & c_0 \\ a_1 & b_2 & c_1 \\ a_2 & b_3 & c_2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}} ; p_{32} = \frac{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & b_1 \\ a_1 & b_1 & b_2 \\ a_2 & b_2 & b_3 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 & c_0 \\ a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \end{vmatrix}}$$

I determinanti (Δ_n) del numeratore ragguagliati al determinante (Δ_d) del denominatore danno i valori delle probabilità cercate.

La probabilità, $p_{13} = 1 - (p_{11} + p_{12})$; $p_{23} = 1 - (p_{21} + p_{22})$; $p_{33} = 1 - (p_{31} + p_{32})$. Una volta determinate le probabilità è facile risolvere lo schema markoviano.

3. Il problema, dal punto di vista matematico, presenta una risoluzione più immediata se le distribuzioni (vettori) sono costituite da due raggrupmenti (1). Nello studio in oggetto si considera la distribuzione percentuale dei morti distinta in due grandi gruppi: morti a cagione dei tumori maligni e deceduti per altre cause. Si prende come distribuzione al tempo 0 quella del 1950.

Trattandosi di due soli raggruppamenti, le probabilità della matrice stocastica saranno 4 ed al fine di determinare le probabilità, col metodo su esposto, è necessario conoscere le distribuzioni (vettori) in tre tempi diversi che assumeremo nel 1950, 1955 e 1959. Nell'analisi in oggetto si sceglie quest'ultimo decennio perchè si ritiene che la diffusione dei mezzi di diagnosi abbia raggiunto uno stadio evoluto in tutti gli aggregati territoriali. La scelta di un periodo di tempo « breve » fra le distribuzioni considerate ed il ricorso a due soli gruppi di decessi sono stati consigliati dall'opportunità di ridurre la dose di errore che è insita in tutte le analisi dei decessi mercè rapporti di composizione e non di derivazione. Per ovviare in pieno a tale inconveniente avremmo dovuto basarci sui decessi per tumori che si hanno

(1) AMATO V.: *La misura statistica ecc.* opera citata.

dalle tavole di mortalità per cause, ma per fare ciò avremmo dovuto avere, per ogni singola regione, i decessi distinti per causa e per età, che invero non sono forniti dalle fonti statistiche. Partendo dal presupposto che le condizioni igienico-sanitarie oltrechè del tenore di vita tendono ad uniformarsi ed al fine di consentire meglio dei confronti alieni dalle differenze esistenti sul piano regionale, limiteremo i confronti fra tali aggregati territoriali alle distribuzioni teoriche, ottenute nelle varie fasi di tempo fino alla quinta, come se valessero per ciascuna regione le probabilità di « spostamento » accertate per la media nazionale. Così avremo all'infinito una situazione media di stazionarietà che varrà per ciascuna regione e potremo cogliere, in alcune fasi intermedie, dei valori di orientamento non influenzati dal loro passato nè dal loro futuro.

Il vettore al tempo 0, cioè la distribuzione al 1950 della media nazionale sia:

$$V_0 = \frac{\begin{vmatrix} a_0 \\ b_0 \end{vmatrix}}{100} \quad \begin{matrix} \text{decessi per tumori} \\ \text{decessi per altre cause} \end{matrix}$$

La matrice stocastica che ne risulta sia data da:

$$A_m = \begin{vmatrix} m_{11} & m_{21} \\ m_{12} & m_{22} \end{vmatrix} \qquad \text{ove la somma delle colonne è 1.}$$

In base allo schema markoviano il vettore al tempo 1, cioè la distribuzione al 1955, sarà:

$$V_1 = \frac{\begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \end{vmatrix}}{100} \quad \begin{matrix} \text{decessi per tumori} \\ \text{decessi per altre cause} \end{matrix} = A_m V_0 = \begin{vmatrix} m_{11} & m_{21} \\ m_{12} & m_{22} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_0 \\ b_0 \end{vmatrix}$$

eseguendo il prodotto riga per colonna si avrà:

$$m_{11}\ a_0 + m_{21}\ b_0 = a_1$$
$$m_{12}\ a_0 + m_{22}\ b_0 = b_1$$

Il vettore al tempo 2, cioè la distribuzione al 1959 sarà:

$$V_2 = \frac{\begin{vmatrix} a_2 \\ b_2 \end{vmatrix}}{100} \quad \begin{matrix} \text{decessi per tumori} \\ \text{decessi per altre cause} \end{matrix} = A_m V_1 = \begin{vmatrix} m_{11} & m_{21} \\ m_{12} & m_{22} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \end{vmatrix} \quad \text{da cui}$$

$$m_{11}\ a_1 + m_{21}\ b_1 = a_2$$
$$m_{12}\ a_1 + m_{22}\ b_1 = b_2$$

Dal sistema:

$$m_{11}\ a_0 + m_{21}\ b_0 = a_1$$
$$m_{11}\ a_1 + m_{21}\ b_1 = a_2 \qquad \text{si avrà:}$$

$$m_{11} = \frac{\begin{vmatrix} a_1 & b_0 \\ a_2 & b_1 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 \\ a_1 & b_1 \end{vmatrix}} = \frac{\Delta\ n}{\Delta\ d} = \frac{a_1\ b_1 - a_2\ b_0}{a_0\ b_1 - a_1\ b_0}$$

$$m_{21} = \frac{\begin{vmatrix} a_0 & a_1 \\ a_1 & a_2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_0 & b_0 \\ a_1 & b_1 \end{vmatrix}} = \frac{\Delta\ n}{\Delta\ d} = \frac{a_0\ a_2 - a_1^2}{a_0\ b_1 - a_1\ b_0}$$

$$m_{12} = 1 - m_{11}\ ;\ m_{22} = 1 - m_{21}$$

Il vettore al tempo n sarà dato da:

$$V_n = A_m\ V_{n-1} - \ = A_m^n\ V_0$$

Al limite per n tendente all'infinito la matrice stocastica raggiunge una struttura in cui sono eguali le colonne:

$$\lim_{n \to \infty} A_m^n = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{11} \\ b_{12} & b_{12} \end{vmatrix}$$

Per una caratteristica del sistema, moltiplicando rispettivamente a_{11} e b_{12} per 100 avremo la distribuzione percentuale di stazionarietà dei decessi per causa tumorale (a) e per altre cause (b).

Al fine di calcolare i valori della matrice limite di A^n per $n \to \infty$ si può effettuare il prodotto delle matrici, $A \times A$; $A^2 \times A$; $A^3 \times A$ e così via fino ad ottenere la matrice di equilibrio, o considerare (teorema di Sylvester) (1) il limite per $n \to \infty$ di un polinomio.

Siano y_1 e y_2 le radici caratteristiche della matrice (A_m); $F\ (A_m)$ sia il polinomio: $F\ (A_m) = F\ (y_1)\ Z_1 + F\ (y_2)\ Z_2$.

$$Z_1 = \frac{y_2 I - A_m}{y_2 - y_1}\ ;\ Z_2 = \frac{y_1 I - A_m}{y_1 - y_2}$$

$$Z_1^n\ (y_1) = Z_1$$
$$Z_2^n\ (y_2) = Z_2 \qquad \text{per } n \text{ intero positivo}$$

(1) FRAZER R. A., DUNCAN W. J., CALLAR A. R.: *Elementary matrices*, Cambridge 1960.

$$\sum_{r=1}^{2} Z_0 (y_r) = \mathbb{I} \text{ matrice unità di ordine } 2$$

$$Z_1 (y_1) \,.\, Z_2 (y_2) = \text{ matrice nulla}$$

Gli autovalori di A sono:

$$y_1 = 1 \; ; \; y_2 = y$$

$$y\mathbb{I} - A_m = \text{ matrice caratteristica di } A$$

Per $F(A) = A_m^n$ si ha:

$$A_m^n = y_1^n Z_1 + y_2^n Z_2$$

Al limite per n tendente all'infinito si ha:

$$A_m^n = Z_1 = \frac{y\mathbb{I} - A_m}{y - 1} \quad \text{essendo: } y_1 = 1 \; ; y_2 < 1.$$

lim $n \to \infty$

Si è visto che:

$V_1 = A_m V_0$ da cui $V_0 = \dfrac{V_1}{A_m} = A_m^{-1} V_1$. Con A_m^{-1} s'intende l'inversa della matrice A_m.

Per calcolare l'inversa di una matrice è necessario che la matrice quadrata A sia « non singolare » e ciò si ha se il determinante della matrice è diverso da 0, $|A| \neq 0$.

Poichè nel nostro caso tale condizione si verifica, calcoliamo l'inversa della matrice e, trattandosi di pochi stadi (4), si ricava l'inverso della matrice, A_m^{-1}, ottenendo la matrice aggiunta $\bar{A}_m$ e la trasposta $\bar{A}'_m$. Una volta calcolati i complementi algebrici degli elementi di A_m si avrà la matrice aggiunta $\bar{A}_m$ e trasponendo le colonne con le righe si avrà la trasposta $\bar{A}_m$ da cui si otterranno i valori della matrice inversa, dividendo i valori della $\bar{A}'_m$ per il determinante di A_m. Non ricorre all'uso di altri metodi (es. metodo di Jordan) di più immediata risoluzione solo nel caso di matrici quadrate più complesse.

Sia $A_m = \begin{vmatrix} m_{11} & m_{21} \\ m_{12} & m_{22} \end{vmatrix}$;

$$A_m^{-1} = \begin{vmatrix} \dfrac{m_{22}}{|A|} & -\dfrac{m_{12}}{|A|} \\ -\dfrac{m_{21}}{|A|} & \dfrac{m_{11}}{|A|} \end{vmatrix}$$

ove $|A| = (m_{11} \cdot m_{22}) - (m_{21} \cdot m_{12})$;

$A_m^{-1} \; A_m = \mathrm{I}$ (matrice unità)

La matrice unità $\mathrm{I} = \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{vmatrix}$

Dette A_m^{-1} la matrice inversa della matrice stocastica tipo (nel presente studio quella corrispondente alla media nazionale) e V_1 (vettore al tempo 1) l'effettiva distribuzione di una regione al 1955, avremo dal prodotto matrice per vettore $(A^{-1} \times V_1)$ una distribuzione teorica (vettore al tempo 0) al 1950 che differirà in più od in meno o sarà uguale a quella effettiva a seconda che le probabilità di « spostamento » del periodo campione scelto saranno state maggiori minori od uguali a quelli della matrice tipo cioè della media nazionale.

Sia $A_m^{-1} = \begin{vmatrix} m'_{11} & m'_{21} \\ m'_{12} & m'_{22} \end{vmatrix}$ (matrice inversa della media nazionale)

Sia $A_e^{-1} = \begin{vmatrix} e'_{11} & e'_{21} \\ e'_{12} & e'_{22} \end{vmatrix}$ (matrice inversa effettiva della regione)

$\begin{vmatrix} a'_0 \\ b'_0 \end{vmatrix} = V_{t0} =$ (vettore teorico al tempo 0) distribuzione teorica della regione al 1950

$\begin{vmatrix} a_0 \\ b_0 \end{vmatrix} = V_{e0} =$ (vettore effettivo al tempo 0) distribuzione effettiva della regione al 1950

$\begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \end{vmatrix} = V_{e1} =$ (vettore effettivo al tempo 1) distribuzione effettiva della regione al 1955.

$$V_{to} = A_m^{-1} \, V_{e1} = \begin{vmatrix} m'_{11} & m'_{21} \\ m'_{12} & m'_{22} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \end{vmatrix} = \begin{matrix} m'_{11} \, a_1 + m'_{21} \, b_1 = a'_0 \\ m'_{12} \, a_1 + m'_{22} \, b_1 = b'_0 \end{matrix}$$

$$V_{e0} = A_e^{-1} \, V_{e1} = \begin{vmatrix} e'_{11} & e'_{21} \\ e'_{12} & e'_{22} \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} a_1 \\ b_1 \end{vmatrix} = \begin{matrix} e'_{11} \, a_1 + e'_{21} \, b_1 \\ e'_{12} \, a_1 + e'_{22} \, b_1 \end{matrix} = \begin{matrix} a_0 \\ b_1 \end{matrix}$$

Si prenda in considerazione il valore relativo (in percento) dei decessi tumorali (a). La percentuale effettiva (a_0) sarà $\gtreqless$ di quella teorica (a_0') a seconda che:

$$e_{11}' a_1 + e_{21}' b_1 \gtreqless m_{11}' a_1 + m_{21}' b_1$$

$$a_1 (m_{11}' - e_{11}') + b_1 (m_{21}' - e_{21}') \gtreqless 0$$

$a_0 = a_0'$ nel caso di $m_{11}' = e_{11}'$ ed $m_{21}' = e_{21}'$

$$a_1 (m_{11}' - e_{11}') + b_1 (m_{21}' - e_{21}') = 0$$

$a_0' > a_0$ nel caso che: $m_{11}' > e_{11}'$ ed $m_{21}' = e_{21}'$

» » » : $m_{11}' = e_{11}'$ ed $m_{21}' > e_{21}'$

» » » : $m_{11}' < e_{11}'$ ed $m_{21}' > e_{21}'$

in tale guisa da compensare, superandola, la diminuzione ($m_{11}' > e_{11}'$)

$a_0' < a_0$ nel caso che $m_{11}' < e_{11}'$ ed $m_{21}' = e_{21}'$

» » » $m_{11}' = e_{11}'$ ed $m_{21}' < e_{21}'$

» » » $m_{11}' > e_{11}'$ ed $m_{21}' < e_{21}'$

e la diminuzione ($m_{21}' < e_{21}'$) è tale da annullare l'aumento ($m_{11}' > e_{11}'$).

Con m_{11}' s'intende la probabilità di « permanenza » nel primo aggregato della matrice tipo (della media nazionale) e con m_{21}' la probabilità teorica di spostamento dal secondo aggregato al primo.

Con e_{11}' ed e_{21}' s'intendono le analoghe probabilità effettive della regione. Dal fatto che le probabilità, di « permanenza » e di « spostamento», siano maggiori, minori od uguali (o tali, compensandosi, da dare luogo ad un aumento, diminuzione od uguaglianza) nelle due matrici, la effettiva e la teorica, dipende se il valore relativo effettivo dei decessi per tumori sia maggiore, minore od uguale di quello teorico.

4. Per capire appieno e quindi interpretare nel suo giusto valore i risultati che si otterranno dalla previsione stocastica markoviana del fenomeno in oggetto, non si possono obliare le analisi che della nostra mortalità per tumori hanno compiuto, da tempo, i demografi italiani (1).

(1) Si citano solo alcuni lavori:

BRUNO V.: *Evoluzione della mortalità per cause di morte nella prima metà del secolo XX in base alle tavole di mortalità 1899-1902 e 1950-1953.* Pisa, 1960, Pellegrini.

CHIASSINO G.: *Sulla mortalità da tumore maligno in Italia.* Riv. Italiana di Economia, Demografia e Statistica. Vol. XVI, n. 3-4, Roma.

DE MEO G.: *Ricerche statistiche sulle cause di morte nella popolazione italiana ed in una collettività di assicurati sulla vita.* Atti dell'Istituto Naz. delle Assicurazioni. Vol. XVI, Roma 1946.

Lo studio della mortalità regionale o per altre grandi ripartizioni geografiche ha palesato, da tempo, in maniera inequivocabile, una sub-mortalità tumorale del Sud rispetto al Nord. La mortalità per tumori del Sud corrisponde, in base all'esperienza 1951-1952 e tenendo conto della diversa composizione per età, al 56 % di quella del Nord; le sarebbe cioè inferiore del 44 % (1).

Le regioni maggiormente colpite, sia che l'osservazione si porti su quozienti grezzi di mortalità che su quozienti normalizzati onde correggere le differenze esistenti nelle strutture per età delle popolazioni confrontate, si palesano, in tempi andati come in quelli recenti, la Toscana, la Lombardia e l'Emilia Romagna. Una indagine del Niceforo (2) svolta in base agli anni 1919-1921 mostra che i tassi di mortalità più elevati per centomila viventi di ambo i sessi con più di 40 anni di età si hanno per la Toscana (329) la Lombardia (289) e l'Emilia-Romagna (317). Le regioni con minore mortalità tumorale risultano la Sardegna (115), la Calabria (120), la Puglia (121) e la Basilicata (128).

Per il periodo 1950-1952 (3) i quozienti corretti di mortalità da tumori maligni (per 100.000 ab.) confermano le più alte quote di mortalità per la Toscana (119,57), per la Lombardia (111,52) e per l'Emilia-Romagna (115,66). La mortalità più bassa si riscontra nella Basilicata (48,87) e nella Calabria (47,65).

5. Per la media nazionale i valori, relativi al totale dei decessi, dei tumori maligni in tutte le sedi degli anni 1950, 1955, 1959 risultano essere:

$$a_0 = 0{,}1114$$

$$a_1 = 0{,}1359$$

$$a_2 = 0{,}1605$$

FEDERICI N.: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia.* Discorso d'apertura della XX riunione della « Società Italiana di Statistica ». Roma, 29-30 ottobre 1960.

LASORSA G.: *Variazioni stagionali della mortalità secondo gruppi di cause morte.* Atti del Congresso internazionale per gli studi sulla popolazione. Vol. VII, Roma, 1934.

L'ELTORE G.: *Mortalità per cause nella popolazione italiana ed in un gruppo di assicurati nei quinquenni 1929-33 e 1934-38.* « Difesa Sociale » fasc. II, Roma, 1949.

MORTARA G.: *Alcune caratteristiche demografiche differenziali del Nord e del Sud dell'Italia.* Istituto di Demografia. Facoltà di Scienze statistiche e demografiche. Roma, 1960.

NICEFORO A.: *La statistica sanitaria demografica del cancro in Italia.* Milano, 1928, Stucchi.

— *Aumento della mortalità per cancro, diminuzione della mortalità per tubercolosi e selezione mortuaria,* in « Atti del congresso internazionale per gli studi sulla popolazione ». Roma, 1931 Vol. V.

TIZZANO A.: *Il comportamento tra il 1900 ed il 1944 delle differenti generazioni di fronte al cancro* « Bollettino di Oncologia » n. 3, 1950.

SCARDOVI I.: *Alcuni aspetti della mortalità differenziale da tumore maligno.* Istituto di Demografia, Facoltà di scienze statistiche e demografiche, Roma, 1961.

(1) MORTARA G.: Op. cit. pag. 49.

(2) NICEFORO A.: *La statistica sanitaria* ecc. op. cit.

(3) CHIASSINO G.: Op. cit. pag. 122.

La matrice stocastica è data da:

$$A_m = \begin{vmatrix} 0{,}997 & 0{,}024 \\ 0{,}003 & 0{,}976 \end{vmatrix} \begin{matrix} \text{— Decessi per tumori maligni} \\ \text{— Decessi per altre cause} \end{matrix}$$

Si rilevano elevate probabilità di « permanenza » nel gruppo di origine. Più elevata è la probabilità di « spostamento » verso i decessi tumorali (0,024).

La matrice di « stazionarietà » è:

$$A_m^n = \begin{vmatrix} 0{,}888 & 0{,}888 \\ 0{,}112 & 0{,}112 \end{vmatrix} \begin{matrix} \text{— Decessi per tumori maligni} \\ \text{— Decessi per altre cause} \end{matrix}$$

lim. $n \to \infty$

La percentuale che i decessi per tumori della media nazionale avranno, nelle varie unità di tempo, risultano nella tavola 1.

Tav. 1 – VALORI PERCENTUALI DEI DECESSI NELLE VARIE FASI DEL TEMPO

GRUPPI DI DECESSI	DISTRIBUZIONE OSSERVATA AL TEMPO			DISTRIBUZIONE CALCOLATA AL TEMPO			DISTRIBUZIONE CALCOLATA SIMILE A QUELLA DI STAZIONARIETÀ PER IL TEMPO INDICATO ACCANTO	DISTRIBUZIONE DI STAZIONARIETÀ ∞
	0	1	2	3	4	5		
							141	
Per tumori maligni	11,14	13,49	16,00	18,01	19,92	21,78	88,79	88,80
Per rimanenti cause	88,86	86,51	84,00	81,99	80,08	78,22	11,21	11,20

Dai valori suddetti si rileva che, rimanendo costanti nel tempo le tendenze messe in risalto dalla matrice stocastica del periodo 1950-1959, al 5° stadio poco più di 1/5 dei decessi saranno dovuti ad una causa tumorale. Non intervenendo fattori nuovi tali da risultarne modificata la matrice, si raggiungerà la distribuzione di stazionarietà nel 141° stadio, cioè a dire in un tempo alquanto remoto, con una cifra di decessi che coprirà l'intero numero dei morti per l'88,80 %. Il progressivo invecchiamento della popolazione e le altre cause di diffusione della malattia possono fare paventare l'effettivo verificarsi di tale tendenza non certo eccessivamente rovinosa date le non lievi fasi di tempo necessarie al raggiungimento del livello di stazionarietà. D'altra parte la ricerca medica fa sperare che anche tale livello di stazionarietà risulterà abbassato o spinto sempre più lontano nel tempo.

I valori teorici dei decessi per tumori maligni che si rilevano per le singole regioni se, a partire dalla situazione del 1950, valgono le tendenze della matrice della media nazionale, sono esposte nella tavola 2.

Tav. 2 – VALORI PERCENTUALI DEI DECESSI PER TUMORI MALIGNI NELLE VARIE FASI DI TEMPO

REGIONI	VALORI DELLA DISTRIBUZIONE OSSERVATA AL TEMPO 0	VALORI DELLE DISTRIBUZIONI CALCOLATE AI TEMPI				
		1	2	3	4	5
Piemonte - Valle d'Aosta	13,60	15,98	18,18	20,41	22,51	24,30
Lombardia	14,68	17,02	19,31	21,51	23,56	25,31
Trentino-A. Adige	12,48	14,89	17,13	17,08	21,52	23,33
Veneto	11,82	14,25	16,51	18,80	20,94	22,76
Friuli-Venezia Giulia	14,08	16,45	18,63	20,98	22,93	24,70
Liguria	15,13	17,46	19,62	21,81	23,85	25,60
Emilia-Romagna	15,79	18,10	20,24	22,41	24,44	26,07
Toscana	16,73	19,01	21,13	23,28	25,27	26,98
Umbria	10,91	13,17	15,65	17,96	20,13	21,98
Marche	11,45	13,89	16,16	18,46	20,60	22,44
Lazio	12,10	14,53	16,77	17,19	21,18	23,00
Abruzzi e Molise	6,75	9,33	11,74	14,17	16,46	18,41
Campania	6,25	8,85	11,27	13,72	16,01	17,97
Puglia	6,05	8,66	11,08	13,54	15,84	17,80
Basilicata	4,08	6,75	9,23	11,74	14,10	16,11
Calabria	5,25	7,88	10,34	12,82	15,14	17,12
Sicilia	6,83	9,42	11,82	14,25	16,53	18,48
Sardegna	6,53	9,03	11,54	13,97	16,26	18,21

Valendo le condizioni medie nazionali, si rileva che nella 5° fase di tempo in tutte le regioni del Nord-Italia i morti per causa tumorale supereranno il 20 % di tutti i decessi, avvicinandosi ed, in alcune regioni superandolo, ad 1/4 dei decessi complessivi.

Mercè la matrice inversa A_m^{-1} che è data dai seguenti valori:

$$A_m^{-1} = \begin{vmatrix} 1{,}003 & -0{,}029 \\ -0{,}003 & 1{,}029 \end{vmatrix}$$

e con la distribuzione effettiva di ogni singola regione al tempo 1, si è ottenuta la distribuzione teorica al tempo 0, di cui si esprime la sola percentuale dei decessi per tumori maligni nella tavola 3.

Il valore effettivo al tempo 0 risulta alquanto inferiore a quello teorico, ottenuto con la matrice stocastica tipo, per la Sardegna, il che fa rilevare che nel passare dal tempo 1 al tempo 0 il decremento relativo dovuto all'uso dell'effettiva matrice sarebbe maggiore di quello ottenuto con l'uso della matrice della media nazionale e che, in conseguenza, la tendenza all'aumento per il periodo in esame, sarebbe più elevata di quella media. I valori effettivi al tempo iniziale risultano, con più evidenza, più alti di quelli teorici, per il Piemonte-Valle d'Aosta, Abruzzi-Molise, Emilia-Romagna, Toscana ed Umbria. Per le dette regioni i decrementi si presentano in realtà minori con la matrice effettiva che con quella tipo e quindi meno accentuati di quelli medi ne sono gli incrementi.

Tav. 3 – VALORI PERCENTUALI DEI DECESSI PER TUMORI MALIGNI, TEORICI ED EFFETTIVI, AL TEMPO 0

REGIONI	TEMPO 0		$\frac{Se - St}{Se} \cdot 100$
	Valori effettivi (Se)	Valori teorici (St)	
Piemonte - Valle d'Aosta	13,60	12,17	+ 10,5
Lombardia	14,68	15,85	— 2,9
Trentino-A. Adige	12,48	13,17	— 5,5
Veneto	11,82	11,42	+ 3,4
Friuli-Venezia Giulia	14,08	13,74	+ 2,4
Liguria	15,13	14,29	+ 5,5
Emilia-Romagna	15,79	14,76	+ 7,9
Toscana	16,73	15,57	+ 6,8
Umbria	10,91	10,27	+ 6,1
Marche	11,45	11,21	+ 2,0
Lazio	12,10	12,55	— 3,7
Abruzzi e Molise	6,75	5,96	+ 11,6
Campania	6,25	6,04	+ 3,3
Puglia	6,05	6,32	— 4,4
Basilicata	4,08	4,00	+ 1,9
Calabria	5,25	5,07	+ 3,4
Sicilia	6,83	6,93	— 1,4
Sardegna	6,53	7,95	— 21,7

6. Per due regioni, tipiche da più di un punto di vista, Lombardia e Basilicata, si è calcolata la matrice di transizione effettiva.

I valori relativi dei decessi per tumori maligni nelle varie fasi, 50-55-59, sono:

Per la Lombardia:

$a_0 = 0{,}1468$
$a_1 = 0{,}1759$
$a_2 = 0{,}1971$

Per la Basilicata:

$a_0 = 0{,}0408$
$a_1 = 0{,}0668$
$a_2 = 0{,}0909$

Le matrici che si ricavano sono:

Per la Lombardia

Decessi per tumori maligni	0,798	0,069
Decessi per altre cause	0,202	0,931

Per la Basilicata

Decessi per tumori maligni	0,917	0,030
Decessi per altre cause	0,083	0,970

Nella tavola 4 si riportano le percentuali dei decessi tumorali ottenuti col presupposto che rimangano fisse nel tempo le probabilità delle suddette matrici.

Dai dati su esposti appare che la più rapida convergenza verso lo schema di stazionarietà si ha per la Lombardia; infatti tale livello è raggiunto

Tav. 4 – VALORI PERCENTUALI DEI DECESSI TUMORALI NELLE VARIE FASI DI TEMPO

REGIONI	VALORI OSSERVATI AL TEMPO			VALORI CALCOLATI AL TEMPO			VALORI SIMILI A QUELLI DI STAZIONARIETÀ PER I TEMPI ACCANTO INDICATI	VALORI DI STAZIONARIETÀ ∞
	0	1	2	3	4	5		
Lombardia . . .	14,68	17,59	19,71	21,27	22,40	23,22	18 25,2	25,4
Basilicata. . . .	4,08	6,68	9,09	11,06	12,81	14,37	53 26,8	27,0

dopo poche fasi di tempo (18) rispetto a quelle della Basilicata (53). Poichè il confronto fra la Lombardia, regione di notevole popolosità e la Basilicata, piccola regione, sia come entità di popolazione che come numero di decessi (nel 1950 i decessi in totale sono 6.529), può dare luogo ad alcune perplessità, si è ritenuto opportuno di effettuare il confronto fra la Lombardia, da una parte, ed il complesso della Puglia, Basilicata e Calabria, regioni che hanno quasi la stessa mortalità tumorale e complessiva e che presentano omogeneità sotto certi altri aspetti. Tale complesso presenta numerosità quasi eguale a quella della Lombardia, sia per la popolazione (i valori in migliaia degli abitanti sono per la Lombardia, nel 1950, 6.317 mentre per il complesso suddetto sono 5.828) sia come decessi in totale (nel 1950 i decessi della Lombardia sono 66.648 e per l'insieme, Puglia-Basilicata-Calabria risultano 54.894).

Per il complesso Puglia-Basilicata-Calabria i parametri per ottenere la matrice stocastica sono:

$$a_0 = 0{,}0375$$
$$a_1 = 0{,}0734$$
$$a_2 = 0{,}1064$$

La matrice stocastica è la seguente:

0,958	0,039	Decessi per tumori maligni
0,042	0,961	Decessi per altre cause

Nella tavola 5 sono riportati i valori percentuali dei decessi per tumore per i tempi direttamente osservati e per quelli calcolati in base alla catena markoviana

Anche qui si nota la più rapida convergenza verso il livello di stazionarietà dei decessi tumorali della Lombardia rispetto al complesso Puglia-Basilicata-Calabria. I risultati, ottenuti nei suddetti due confronti mostrano che, valendo nel tempo le condizioni accertate nel periodo 1950-55-59, i decessi tumorali degli aggregati territoriali del Sud raggiungeranno un valore

Tav. 5 – VALORI PERCENTUALI DEI DECESSI TUMORALI NELLE VARIE FASI DI TEMPO

REGIONI	VALORI OSSERVATI AL TEMPO			VALORI CALCOLATI AL TEMPO			VALORI SIMILI A QUELLI DI STAZIONARIETÀ PER I TEMPI ACCANTO INDICATI	VALORI DI STAZIONARIETÀ ∞
	0	1	2	3	4	5		
Lombardia . . .	14,68	17,59	19,71	21,27	22,40	23,22	18 25,2	25,4
Puglia - Basilicata - Calabria	3,75	7,34	10,64	13,67	16,45	19,01	71 43,7	44,0

lativo al totale dei decessi, più elevato che non quello della Lombardia, tipica regione del Nord-Italia ad attuale alta mortalità tumorale.

Il livello di stazionarietà si raggiungerà per le zone del Sud-Italia considerate, in una fase di tempo più lontana di quella della Lombardia.

Ciò conferma, in parte, l'ipotesi che l'accelerazione della mortalità tumorale tende a smorzarsi nelle zone del Settentrione per aumentare nelle zone del Meridione.

7. Concludendo si può dire che dallo studio in oggetto è emersa la tendenza ad un livellamento regionale dell'importanza relativa dei decessi per tumori. Ciò si spiega pensando alla rapida diffusione dei mezzi diagnostici e terapeutici nonchè al processo di omogeneizzazione dei singoli aggregati regionali rispetto ai caratteri fisici, antropologici e delle condizioni di vita e di lavoro. La mortalità tumorale della Basilicata e del complesso, Basilicata-Puglia-Calabria diverrà, a lungo andare, più elevata di quella della Lombardia.

Per finire è doveroso sottolineare che i risultati ottenuti vanno accettati non dimenticando che si tratta, pur sempre, di valori espressi in termini probabilistici che varranno purchè non muteranno le condizioni del periodo scelto come campione per l'accertamento delle suddette tendenze.

RIASSUNTO

L'Autore, essendo note le distribuzioni (vettori) nei tre tempi (1950, 1955 e 1959) dei decessi, distinti per tumori e per altre cause, ricava, con un procedimento interpolatorio apposito, le probabilità di transizione delle catene markoviane. Le quote che i decessi per tumore raggiungeranno in una fase infinita mercè l'applicazione del suddetto processo stocastico palesano qualche aspetto di rilievo. Il confronto fra i livelli di «stazionarietà» che i decessi per tumori raggiungeranno per la Lombardia, regione del Settentrione tipica per l'attuale alta mortalità tumorale, e per il complesso delle regioni Basilicata, Puglia e Calabria, zone del Mezzogiorno tipiche per la bassa mortalità, palesa un certo interesse. Infatti probabilisticamente si riesce a prevedere che nelle successive fasi di tempo i decessi per tumori delle suddette regioni del Sud supereranno, come valori relativi, il livello che avranno nella regione del Nord. Ciò conferma l'ipotesi che l'accelerazione della mortalità tumorale tende ad aumentare nelle une per diminuire nell'altra.

RÉSUMÉ

Etant connues les répartitions (vecteurs) dans les trois temps (1950, 1955, 1959) des décès, distinctement par tumeurs et par d'autres causes, l'Auteur calcule par un procédé d'interpolation les probabilités de passage des chaînes de Markoff. Les niveaux auxquels les décès par tumeurs parviendront dans une phase infinie présentent des aspects intéressants au moyen de l'application de ce procédé stochastique. La comparaison est également intéressante entre les niveaux de « stationnaireté » des décès par tumeurs en Lombardie, région du nord typique pour les nombreux décès par tumeurs, et les régions Basilicata, Pouille et Calabre, typiques pour leur faible mortalité. En effet du point de vue probabiliste on peut prévoir que sans des phases temporelles successives les décès par tumeurs dans les régions du sud susmentionnées excéderont, comme valeurs relatives, le niveau de la région du nord. On voit confirmé, de cette façon, l'hypothèse que l'accelération des décès par tumeurs tend à augmenter dans les premières et à diminuer dans la seconde.

SUMMARY

The Author, from the distribution of deaths by tumours and by other causes for the three years 1950, 1955 and 1959, by means of an interpolated proceedure finds the transition probabilities of Markov Chains. The rates that deaths by tumours reach in an infinite phase, from the application of the abovesaid stochastic process, reveals important aspects. The comparison, between the stationary levels reached in Lombardy, a typical northern region with a high tumour mortality rate, and those of Basilicata, Puglia and Calabria, southern regions with low mortality rates, are of some interest. In fact from a probability viewpoint, it could be forecast that in subsequent time phases, deaths from tumours in the southern regions, will be higher, as relative values, than the levels in the North. This confirms the hypothesis, that the acceleration of tumour mortality, tends to increase in one whilst decreasing the other.

Prof. Vincenzo Dogliotti – Prof. Carlo Ferraro
degli Ospedali Civili di Genova - Divisione Ostetrico-Ginecologica

INDIRIZZI METODOLOGICI DI STUDIO DELLA GENETICA ONCOLOGICA IN GINECOLOGIA

1. Introduzione

In tema di ricerche di genetica oncologica è facile rilevare in letteratura disparità di opinioni e conclusioni talora contradditorie, risultanti da indagini intese ad affermare l'esistenza di una possibile componente familiare sia generica che omotopa.

È noto come i criteri metodologici seguiti siano numerosi e come molti di essi non siano esenti da critiche.

Il Montalenti, proprio in questa sede, faceva rilevare come « nessuna indagine seria può essere intrapresa nel campo della genetica umana se non è accompagnata e sostenuta da una accurata preparazione statistica ».

Le ricerche per accertare l'esistenza di una componente idiotipica nella genesi di determinate forme tumorali, richiedono ovviamente una rigorosa metodica statistico-matematica, al fine di poter evidenziare, in maniera significativa, quanto incida il patrimonio genetico ereditario accanto ad eventuali fattori ambientali e fenotipici estremamente variabili.

I risultati finora ottenuti danno modo di sperare in una futura possibilità di stabilire cifre per la prognosi genetica o quanto meno, secondo la opinione di Gedda, di formulare quel giudizio di « rischio clinico » che apre la via a « ragionevoli profezie sul futuro morboso di ogni singolo soggetto ».

Abbiamo pertanto ritenuto opportuno passare rapidamente in rassegna i vari tipi di ricerca diretta in questo senso, per proporre infine un criterio metodologico statistico-genetico da noi già precedentemente adottato ed utilizzato per uno studio della importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie mali moris dell'ovaio.

2. Ricerche sperimentali sugli animali

Alcuni Autori hanno eseguito ricerche genetiche sperimentali sugli animali: con questo metodo di indagine si hanno infatti degli innegabili

vantaggi rispetto al metodo adottato su materiale umano, vantaggi costituiti da una maggiore qualità e quantità di soggetti studiati, dalla possibilità di seguire in un tempo relativamente breve più generazioni, da un numero di figli generalmente alto, dalla possibilità di produrre incroci e di ottenere ceppi selezionati e soprattutto dalla possibilità di eseguire esperienze preordinate teoricamente.

Queste indiscutibili migliori condizioni di lavoro hanno condotto ad una vastissima serie di pubblicazioni, che hanno recato un contributo notevole alla classificazione dei problemi oncogenetici.

Le ricerche sperimentali sugli animali sono state condotte, come è noto, su tumori spontanei, su tumori da innesto e su tumori indotti sperimentalmente.

Ricerche su tumori spontanei

Si sono potuti dimostrare alcuni tipi di tumori spontanei sicuramente trasmissibili ereditariamente.

Uno di questi è il melanoma maligno della Drosophila (Stark 1918), che viene determinato da un gene recessivo localizzato nello eterocromosoma X ed è pertanto legato al sesso.

Tumori benigni istogeneticamente legati allo sviluppo di germi embrionari, comparsi per mutazione spontanea e la cui trasmissione ereditaria è di tipo polimero, sono stati pure riscontrati nella Drosophila.

Tumori, più o meno legati ad influssi idiotipici, sono stati segnalati nei pesci (Kosswig 1929; Gordon 1931; Haussler 1934).

Tumori trasmessi ereditariamente sono stati pure riscontrati in farfalle (Federley 1936).

Il tentativo di ottenere l'insorgenza di tumori spontanei mediante l'incrocio di individui appartenenti a specie diversa ha avuto qualche risultato positivo: Poll (1929) ha osservato negli ibridi, ottenuti dall'incrocio di un pavone con una gallina faraona, tumori interstiziali del testicolo.

L'animale di gran lunga più usato nelle ricerche sperimentali è il topo, che presenta, tra l'altro, il vantaggio di essere portatore di neoplasie spontanee assai somiglianti a quelle umane: fra esse fu indagato particolarmente il comportamento dell'adenocarcinoma mammario.

Con una selezione rigorosa, mediante incroci ripetuti per molte generazioni, alcuni Autori ottennero razze ad altissima incidenza neoplastica (fino al 70-80 %) e razze al contrario con incidenza particolarmente bassa (solo 1-2 %): ciò ha richiamato l'attenzione sulla possibile esistenza di fattori ereditari specifici.

Kreyberg, portando alla mammella stimoli irritativi (legatura del capezzolo ad esempio), ottenne aumenti sensibili di incidenza dell'adenocarcinoma in ceppi altamente oncoblastici e risultati negativi in ceppi a bassa incidenza.

Risultati analoghi si ebbero applicando i comuni agenti oncogeni sperimentali, catrame ed idrocarburi (Kreyberg 1935).

Lacassagne, Bonser, Stickland ed altri hanno dimostrato che, trattando con estrogeni topi appartenenti a ceppi altamente oncoblastici, si diminuisce l'età media del cancro nelle femmine e si determina l'insorgenza di adenocarcinoma mammario nei maschi, che normalmente non ne sono colpiti. Al contrario lo stesso trattamento, applicato a topi provenienti da ceppi scarsamente oncoblastici, non ha determinato alcuna modificazione nel senso di neoproduzioni mammarie. Chiaro segno che lo stimolo ormonale agisce là ove esiste geneticamente una condizione predisposizionale.

Negli ultimi anni le ricerche sull'adenocarcinoma del topo hanno preso un indirizzo nuovo, dopo che Murray, Little, Korteweg e più tardi Bittner dimostrarono l'importanza di un elemento contenuto nel latte nella trasmissione della potenzialità oncogena. Questo fattore, genericamente indicato come « fattore latte », per le sue caratteristiche è stato considerato dagli Autori americani come un virus filtrabile.

La scoperta di questo nuovo fattore non ha però sminuito l'importanza dei fattori idiotipici, come dimostra il fatto che il fattore latte, passato in ceppi a bassa incidenza oncoblastica, pur continuando a moltiplicarsi, non determina aumento di comparsa dei tumori; in altre parole il virus agisce su terreno costituzionamente predisposto (Bittner 1939)

Ricerche su tumori da innesto

È noto come la costituzione genetica dell'ospite giochi un ruolo fondamentale nell'attecchimento dei trapianti di materiale tumorale; la maggiore o minore recettività di un animale dipende dal rapporto tra la propria costituzione genetica e la costituzione genetica del tumore. Infatti un tumore, insorto spontaneamente in linea pura, è trapiantabile nel 100 % dei casi in individui appartenenti allo stesso ceppo, mentre può non attecchire o attecchisce in bassissime percentuali in altri ceppi.

Lavorando con razze altamente selezionate, Strong e Bittner ottennero importanti risultati in questo settore; incrociando un ceppo ad alta incidenza neoplastica (in cui il tumore era insorto spontaneamente ed era trapiantabile nel 100 % di casi) con un ceppo refrattario (in cui lo stesso tumore non attecchiva), ottennero in prima generazione degli ibridi tutti recettivi all'innesto, dimostrando che il carattere « recettività » domina il carattere « resistenza »; in seconda generazione poi ebbero una parte di animali recettivi (3/4) ed una parte di resistenti (1/4) secondo le leggi mendeliane; il rapporto 3/1 si verifica solo se il carattere « recettività » dipende da una sola coppia di geni. Ma per lo più i risultati sono di complessa interpretazione e fanno pensare che l'attecchimento dell'innesto dipenda non da un solo fattore (eredità monomera), ma da più fattori (eredità polimera).

Tumori istologicamente uguali possono differire nella loro trapiantabilità, in quanto possono avere una diversa costituzione genetica. La dimostrazione di ciò è stata fornita da Little e Strong, i quali notarono per due tumori, istologicamente identici e provenienti da uno stesso animale, una diversa percentuale di attecchimento nella seconda generazione di ibridi derivati dall'incrocio tra un ceppo resistente ed uno recettivo.

Per ciò che riguarda l'intimo meccanismo con cui si esplica la resistenza verso l'innesto, le ricerche di Morpurgo, Vecchi e Milone (1926) ne hanno dimostrato la natura esclusivamente tissulare.

Ricerche su tumori indotti sperimentalmente

Dal punto di vista genetico sono stati analizzati anche i tumori indotti sperimentalmente con vari agenti esogeni. È stato dimostrato che tali agenti determinano tumori con diversa facilità in individui diversi, verificandosi una larga variabilità individuale nella risposta oncogena, in relazione alla propria e peculiare situazione costituzionale.

Infatti, l'induzione di un certo tumore da parte di un cancerogeno, non è altro che la risultante di una reazione tra la sua configurazione chimica e quella di certe strutture dell'organismo ospite (Ciaranfi 1949).

3. L'EREDITÀ NEOPLASTICA UMANA IN GENERALE

Rilievi sui gemelli

Anche lo studio del comportamento delle neoplasie nei gemelli venne affrontato, onde mettere in luce la parte rispettivamente giocata dai fattori ereditari e dai fattori esogeni, attraverso una eventuale differenza nella frequenza di coppie discordanti o concordanti tra gemelli monoovulari (con uguale patrimonio idiotipico) e gemelli biovulari (con diverso patrimonio idiotipico).

Coppie gemellari monoovulari concordanti vennero riferite, per il carcinoma dello stomaco, da Waaler (1931), Kranz (1932), ecc.; per quello dell'ovaio e della mammella da McFarland e Meade (1932); per l'epitelioma del labbro da Verschuer (1927) e Kranz (1932); per il sarcoma del testicolo da Champlin; per il neuroblastoma cerebellare da Leavitt.

Coppie invece monoovulari discordanti vennero riferite da Weitz (1924), Waaler (1931), Kranz (1932), Habs (1939) e Bauer (1940).

In una ampia relazione al congresso chirurgico di Jena (1936), Schinz, considerando la significativa concordanza di sede e tipo istologico nei gemelli monoovulari per certe rare forme tumorali benigne ed al contrario la scarsa concordanza per le forme maligne più frequenti, affermò che i tumori non seguono delle leggi ereditarie semplici.

Peyron e Kobotzieff (1937) raccolsero in bibliografia 98 casi di coppie interessate da neoplasie: tra le coppie monoovulari (62) riscontrarono il 57,4 % di concordanza per sede, età e tipo istologico, mentre tra le coppie biovulari (36) rilevarono concordanza nel 36 %.

Indagini in tal senso sono state esperite anche da molti altri Autori, ma le conclusioni tratte dallo studio analitico di coppie gemellari non sono assolutamente univoche.

Il numero dei casi di cancro in gemelli che è stato sino ad oggi esaminato è peraltro troppo limitato per trarre conclusioni definitive e per ottenere dati sulla ereditarietà statisticamente significativi.

Gli alberi genealogici

I rilievi genetici di un tempo consistevano quasi esclusivamente in osservazioni monocasistiche e, soltanto più tardi, iniziarono le ricerche statistiche sistematiche.

Enorme è il numero degli alberi genealogici di famiglie oncoblastiche, pubblicati dalla metà dell'800 ad oggi.

Tra i più celebri è da ascriversi quello che Broca e Lugol illustrarono nel 1866 in cui 16 dei 38 membri di una famiglia morirono per neoplasia ed in cui si notò il prevalente interessamento del sesso femminile ed in modo particolare l'alta incidenza del cancro della mammella.

Ricordiamo pure le ricerche di Sampter (1924) estese a 3 ceppi con 416 membri, 52 dei quali ammalarono di neoplasie maligne (12,5 %).

Il ceppo più studiato comprendeva ben 32 cancerosi su 257 individui.

Tra i numerosi casi di genealogie con predisposizioni neoplastiche citati in letteratura, ricordiamo ancora quelli di Peyser (1915), Letulle (1924), Paulsen (1924), Ewald (1931), Frikholn (1943), ecc.

Alcuni Autori notarono una diminuzione della frequenza neoplastica nelle generazioni successive. Ciò potrebbe essere spiegato sia dal fatto che gli appartenenti alle generazioni precedenti sono ancora in una età troppo giovane per una forte incidenza neoplastica, sia dal fatto che il patrimonio genetico ereditario iniziale si diluisce progressivamente nel succedersi delle generazioni.

Dalle osservazioni di molti alberi genealogici, se è facile opinare una trasmissione ereditaria della predisposizione oncoblastica, non è possibile trarre conclusioni definitive circa le modalità di trasmissione.

La maggioranza degli Autori pensa che tale predisposizione sia di una natura assai complessa essendo determinata da numerosi geni contemporanei (polimeria) e con una penetranza piuttosto bassa, per cui è molto difficile stabilire fenotipicamente la realtà del genoma.

Rilievi etnico-geografici

I risultati ottenuti dalle statistiche etnico-geografiche sono stati variamente valorizzati da diversi Autori.

Le ricerche statistiche internazionali danno scarso valore alle ipotesi di una differente predisposizione per il cancro in generale nelle diverse razze, mentre invece alcuni dati ne evidenziano una differente distribuzione di organo nei vari gruppi etnici.

Un altro importante rilievo è dato dal rapporto di frequenza tra neoplasie connettivali ed epiteliali: mentre in Europa il rapporto tra sarcomi ed epiteliomi è circa 1/15, in Africa Equatoriale è uguale a 1/1, in Algeria, situata in posizione intermedia, è di 1/6.

Anche l'età in cui si attua l'insorgenza delle neoplasie sembra notevomente diminuita negli indigeni mussulmani rispetto agli europei.

Le conclusioni che abbiamo brevemente esposto sono state variamente interpretate: mentre alcuni Autori hanno valorizzato i fattori genotipici costituzionali, altri hanno attribuito la responsabilità di questo comportamento a fattori ambientali; l'interpretazione di tutti questi dati è però ancora assai difficile.

Rilievi sui portatori di tumori multipli primitivi

Le ricerche genetico-statistiche sui portatori di tumori multipli primitivi sono quasi completamente mancanti.

Ricordiamo solo che Engelbreth-Holm ha pubblicato (1942) 87 casi di pazienti che, oltre che di carcinoma mammario, erano portatrici di neoplasie in altre sedi: riscontrò che il 75 % di queste ultime era localizzato all'utero e all'ovaio.

Catania (1952) dall'esame di 161 casi di neoplasie multiple primitive, ricoverate nell'« Istituto dei Tumori di Milano » dal 1928 al 1951, non rilevò alcun particolare incremento della familiarità neoplastica rispetto ai portatori di un'unica neoplasia.

Le statistiche

Abbiamo visto come l'indagine genealogica di qualche tempo fa consisteva quasi esclusivamente in osservazioni monocasistiche. Solo in un periodo successivo iniziarono ricerche statistiche sistematiche di un certo valore. Tali ricerche però possono essere suscettibili di critica sia per la eterogeneità dei materiali considerati, sia per la diversità delle metodologie impiegate, sia per la non idoneità del materiale di confronto.

La diffusione della malattia richiede una rigorosa metodica statistico-genetica anche solo per l'affermazione del concetto di familiarità: infatti coincidenze di queste neoplasie in determinati ceppi familiari potrebbero determinarsi anche per puro caso.

Metodo di elezione in questo studio statistico genealogico è quello di valutare il termine di confronto della incidenza di neoplasie nei familiari dei probandi e in quelli di soggetti sani presi come controllo.

Tra le più accreditate ed accurate elaborazioni statistico-matematiche dei risultati ottenuti con le indagini genetiche, sono indubbiamente da ricordare, per ciò che concerne le neoplasie ginecologiche, quelle di Brobeck, Murphy, Rondoni, Beolchini, Gresseri, Gianferrari, Malcovati, Bucalossi, Morganti, Gedda, von Verschuer, Koober, Liber, Abruzzese, Lynch, Soini, Ferraro F. e Serio, ecc.

La significatività statistica di tali risultati veniva esplorata solitamente con il test di Pearson del χ^2: con tale metodo si stabilisce un confronto tra valori osservati e valori attesi per una combinazione casuale, ottenendo la misura della probabilità che i dati forniti possano essere dovuti a cause accidentali.

Nella nostra Divisione è stato attuato uno studio sull'importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie ovariche mediante un particolare criterio metododologico: il test di Wilcoxon.

L'elaborazione dei dati rilevati ed i risultati ottenuti sono stati in questa sede già comunicati e pubblicati (Dogliotti e Ferraro).

Scopo di questa nota è appunto quello di illustrare il test di Wilcoxon e di valutarne le possibilità di applicazione.

4. Test di Wilcoxon

Le nostre indagini genetico-statistiche vengono condotte procedendo alla costruzione degli alberi genealogici dei soggetti « probandi » e « controlli », allorchè il sistema di scelta dei soggetti stessi sia avvenuto con il criterio dei campioni collegati e non con quello dei campioni indipendenti.

L'indagine genealogica è volta ad accertare la presenza di neoplasie di qualsiasi tipo e sede in talune categorie di familiari (genitori, nonni, zii, fratelli, figli) per le quali si siano potuti raccogliere dati anagrafici e clinici sufficienti.

Si costituisce inoltre un materiale di controllo, raccogliendo, con criteri analoghi a quelli stabiliti per le « probande », i dati relativi alle famiglie di altrettanti soggetti sani, il più possibile simili per età, parità, condizioni sociali e di ambiente alle « probande » stesse. Le notizie raccolte devono essere controllate almeno presso due membri di ogni ceppo familiare.

Seguendo questo criterio, la sovrapponibilità delle caratteristiche del soggetto « controllo » rispetto a quelle della « probanda » deve essere tale da far ritenere che l'unica differenza tra i due individui in esame sia sostanzialmente ed unicamente rappresentata dalla neoplasia, presente nella « probanda » ed assente nel « controllo ».

Ai fini della validità del risultato, si attua così un metodo statistico adeguato ai criteri seguiti nella rilevazione dei dati di base, che consiste nel costruire dei gruppi di soggetti « probandi » e « controlli » mediante una scelta a coppie.

« Considerata d_i la differenza in segno e valore tra le frequenze di neoplasia intervenute rispettivamente tra i parenti del soggetto « probanda » e del soggetto « controllo » di ciascuna coppia, tutte le d_i vengono messe in graduatoria senza riguardo al rispettivo segno: cioè viene attribuito valore 1 alla più piccola in valore assoluto, valore 2 a quella successiva, ecc. Quindi i valori di questa graduatoria vengono divisi in due gruppi in base al segno (positivo o negativo) della corrispondente d_i.

Nell'ipotesi che il fattore idiotipico non intervenga nella manifestazione della neoplasia in esame, le somme dei valori dei due gruppi suddetti dovrebbero risultare approssimativamente uguali.

Se al contrario la somma dei valori di graduatoria corrispondenti a d_i con segno positivo (maggior frequenza di casi di neoplasia nell'albero della « probanda ») risultasse molto diversa dalla somma dei valori della graduatoria corrispondenti a d_i con segno negativo, potremmo inferire che il fattore idiotipico giuochi un ruolo di importanza non trascurabile nella genesi delle neoplasie.

È possibile che alcune d_i risultino uguali a zero: evidentemente tali d_i sono inutili per l'analisi e le corrispondenti coppie di soggetti vengono trascurate, prendendosi in considerazione soltanto le coppie che presentano d_i positiva o negativa.

Se più d_i indipendentemente dal segno sono uguali, si attribuisce ad esse nella graduatoria lo stesso valore, pari alla media aritmetica dei valori che si sarebbero ottenuti se le d_i anzichè essere uguali fossero lievemente diverse.

Si considera quindi l'indice T, pari alla somma dei valori della graduatoria con segno negativo.

Un'apposita tavola (Wilcoxon) consente di determinare attraverso questo indice T il valore della probabilità che nessun fatto idiotipico intervenga nella manifestazione della neoplasia in esame, nel caso che le differenze rilevate siano dovute esclusivamente a fattori casuali.

Qualora tale probabilità risulti estremamente piccola, inferiore ad un livello di significatività α stabilito a priori, la ipotesi di casualità delle differenze rilevate può essere rifiutata e può essere accettata l'ipotesi contraria (Siegel, Fisher).

La tavola fornisce in corrispondenza del numero di coppie di soggetti considerati e per alcuni livelli di significatività dei valori critici di T.

Se l'indice T ottenuto dall'analisi è uguale o minore a quello risultante dalla tavola per il livello di significatività prestabilito, si può quindi accettare come valida l'ipotesi che il fattore idiotipo giuochi un ruolo di importanza non trascurabile nella genesi delle neoplasie in esame ».

Anche questo test stabilisce un confronto fra frequenze teoriche od attese e frequenze empiriche od osservate; esso elimina la possibilità che i dati ottenuti siano dovuti esclusivamente a fattori casuali, qualora tale probabilità risulti estremamente piccola, inferiore cioè ad un limite di significatività α stabilito a priori.

Per una buona valutazione dei risultati ottenuti con questo tipo di indagine, pensiamo sia opportuno prefissare, per convenzione statistica, tale limite fiduciario al 2,5 %.

Nell'elaborazione di rigorose metodiche statistico-genetiche, l'adozione del test di Wilcoxon ci sembra possa rappresentare un mezzo di indagine valido ed attendibile.

Con gli altri metodi, infatti, la scelta dei campioni di soggetti malati e sani da cui rilevare le caratteristiche di morbilità dei componenti dei rispettivi gruppi familiari, dovrebbe presumere un preventivo censimento diagnostico dell'intera popolazione cui la indagine è rivolta, la suddivisione di questa in due gruppi ed infine la rigorosa estrazione casuale da tali gruppi dei due campioni (rispettivamente affetti e non affetti dalla neoplasia in esame).

È chiaro come, per ragioni pratiche, tale possibilità presenti delle difficoltà non indifferenti.

Inoltre, con il criterio di rilevazione che si attua applicando il test di Wilcoxon, un altro innegabile vantaggio è costituito dalla possibilità di procedere all'analisi statistica in termini sequenziali: si rende cioè possibile l'elaborazione di dati ad intervalli successivi di tempo, durante i quali ulteriori coppie di soggetti « probandi » e « controlli » saranno state rilevate.

L'elaborazione di alcuni dati personali con questo criterio metodologico ci ha già dato la possibilità di affermare una evidente significatività delle differenze di frequenza neoplastica in tutte le sedi ed una significatività statistica meno decisa, ma pur sempre valida, delle differenze di frequenza neoplastica in sede omotopa tra i parenti delle « probande » affette da neoplasia ovarica ed i parenti dei « controlli ».

Sulla base di tutte queste considerazioni noi pensiamo che l'adozione di questo indirizzo metodologico di studio potrà essere applicata, al fine di ottenere un significato clinico probatorio, avvalorante l'ipotesi che prospetta l'esistenza di una familiarità neoplastica per alcune forme tumorali.

RIASSUNTO

Vengono rapidamente passati in rassegna i vari metodi di ricerca genetica e viene prospettata la possibilità di adottare un particolare criterio statistico di valutazione : il test di Wilcoxon.

RÉSUMÉ

On expose brièvement les diverses méthodes employées dans la recherche générique et on mentionne la possibilité d'adopter un critérium statistique particulier d'évaluation : le test de Wilcoxon.

SUMMARY

Various methods of genetics research are briefly discussed and the possibility of adopting a particular statistical evaluation test, the Wilcoxon, is examined.

BIBLIOGRAFIA

ABRUZZESE G. : *La predisposizione costituzionale ai tumori negli organi genitali della donna.* Riv. It. di Gin., 17, 115, 1934.

ARRIGONI G., GRESSERI A., LEVATI G. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche e clinico-statistiche sulla neoplasia della vescica. - 90 anni dalle leggi mendeliane -.* Ed. Ist. G. Mendel, 340-350, Roma, 1956.

ARRIGONI G., GRESSERI A., LEVATI G. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche e clinico-statistiche sulle neoplasie della prostata.* A. Ge. Med. Ge., 5, 224-233, 1956.

BEOLCHINI B., MALCOVATI P. e MORGANTI G.: *Ricerche genetiche sulle neoplasie dell'utero.* A. Ge. Me. Ge., 5, 462-468, 1956.

BROBECK O.: *Heredity in Cancer Uteri.* Universitaetforelaget i Aarhus, Kobenhavn, 1949.

BUCALOSSI P., VERONESI U. e PANDOLFI A.: *Il problema dell'ereditarietà neoplastica nell'uomo. III. il Cancro dell'utero.* Tumori, XLII, V, 664-702, 1956.

CATANIA V.: *Tumori*, 38, 394, 1952.

CATTANEO L.: *La statistica nello studio dei tumori maligni ginecologici.* Ann. di Stat. Med., VIII, 13, 45, 1962.

DOGLIOTTI V. e FERRARO C.: *Rilievi clinico-statistici sull'importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie mali moris dell'ovaio.* Ann. di Stat. Med., VIII, 13, 611, 1962.

FERRARO C. e SALOMONE I.: *Il problema dell'importanza dell'idiotipo nella manifestazione delle neoplasie. Considerazioni su un nuovo metodo d'indagine statistica.* Pammatone 5, 1962.

FERRARO F. e SERIO A.: *Indagini statistiche sulla genetica delle neoplasie.* Ann. di Statistica Med. VIII, 13, 633, 1962.

FISHER R. A.: *Statistical Methods for Research Workers.* Oliver e Boyd, Edimburgo, 1934.

FISHER R. A.: *Metodi statistici ad uso dei ricercatori.* U.T.E.T., Torino, 1948.

GEDDA L.: *Studi sui gemelli.* Ed. Orizzonte Medico, Roma, 1951.

GIANFERRARI L.: *Il problema genetico della leucemia.* Cardiologia, 6 (suppl.), 390-434, 1954.

GIANFERRARI L.: *Sul problema genetico delle neoplasie.* (Estraz. da « Genetica della tubercolosi e dei tumori »). Atti Simp. Int., Torino, 1957.

JACOBSEN O.: *Heredity in breast cancer.* Nyt Nordush Forlag A. Busck, 1946.

MONTALENTI G.: *Gli studi statistico-sanitari e la genetica umana.* Ann. di Stat. Med., VIII, 13, 463, 1962.

MORGANTI G.: *Ricerche sulla famigliarità neoplastica.* A. Ge. Me. Ge., 6, 217-223, 1957.

MURPHY D. P.: *Heredity in uterine cancer.* Harvad University Press, Cambridge, Mass., 1952.

PAULSEN J.: *Zschr. f. Krebsforsch.*, 21, 119, 1924.

PEARSON K.: *Tables for Statisticians and Biometricians.* London, 1930-31.

RONDONI P.: *Il cancro.* C.E.A., Milano, 1946.

RONDONI P.: *Le malattie ereditarie.* C.E.A., Milano, 1947.

SIEGEL S.: *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences.* Mc. Graw-Hill, New York, 1956.

SOINI A.: *Rilievi clinico-statistici ed eredopatogenetici sul cancro ovarico.* Quad. Clin. Ost. Gin., XIV, 8, 791-819, 1959.

SOINI A. e SERRA A.: *Ricerche sulla famigliarità del carcinoma ovarico.* A. Ge. Me. Ge., 383-396, 1957.

WILCOXON F.: *Individual comparison by ranking methods.* Biometrics Bull., 1, 80-83, 1945.

WILCOXON F.: *Probability tables for individual comparision by ranking methods.* Biometrics, 3, 119-122, 1947.

WILCOXON F.: *Some rapid approximate statistical procedures.* Am. Cynamid Co., Stamford, Conn., 1949.

B – INDAGINI BASATE SU DATI DELLE STATISTICHE DELLA MORTALITÀ E DELLA MORBOSITÀ

Dott. Irpino Fracasso – Dott. Renato Guarini
del Ministero della Sanità e dell'Istituto Centrale di Statistica

ANALISI STATISTICA DELLA MORTALITÀ PER TUMORI BRONCOPOLMONARI IN ITALIA

Premessa

Il notevole aumento della mortalità per tumori maligni verificatosi negli ultimi anni ha richiamato l'attenzione di numerosi studiosi, che in tutti i Paesi hanno esaminato il fenomeno da diversi punti di vista.

Tra le varie localizzazioni tumorali notevole e preoccupante incremento ha avuto quella per tumori broncopolmonari.

Generalmente, viene riconosciuto che questo aumento non è semplicemente conseguenza dell'impiego di maggiori e più perfezionati metodi diagnostici, bensì si ammette che vi è stato un reale aumento della malattia quale non è avvenuto per nessun'altra forma di cancro. Inoltre è necessario ricordare che solo una piccola parte dell'aumento è ascrivibile all'invecchiamento della popolazione; infatti può notarsi che negli ultimi anni i quozienti di mortalità per tumori broncopolmonari sono aumentati in tutti i gruppi di età dall'età media in su.

Nella presente nota viene compiuta un'analisi della mortalità per tumori broncopolmonari in Italia. Viene prima esaminato l'andamento temporale dei tumori in generale e dei tumori broncopolmonari per gli ultimi dieci anni. Successivamente viene particolarmente studiato l'andamento della mortalità per cancro broncopolmonare secondo la distribuzione geografica in relazione anche all'andamento del consumo del tabacco per un decennio.

Analisi temporale della mortalità per tumori broncopolmonari

Il confronto tra la mortalità per tumore maligno di tutte le sedi e per tumori broncopolmonari è stata condotta per il periodo 1952-1960.

Dall'esame dei valori dei quozienti di mortalità e dei relativi indici, riportati nella tavola 1, emerge che la mortalità per tumori maligni di tutte

Tav. 1 - MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ITALIA NEL PERIODO 1952-1960

ANNI	TUTTE LE SEDI			TUMORI BRONCOPOLMONARI		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
	Quozienti per 100.000 abitanti					
1952	128,24	119,69	123,88	11,13	3,22	7,10
1953	129,27	121,44	125,27	12,60	3,51	7,96
1954	132,54	123,25	127,80	14,62	3,58	8,99
1955	137,82	126,10	131,84	15,07	4,08	9,77
1956	145,26	129,58	137,26	17,25	4,33	11,01
1957	149,23	131,35	140,11	19,31	4,32	11,67
1958	150,12	132,02	140,88	20,32	4,56	12,28
1959	157,91	134,23	145,83	22,06	4,40	13,05
1960	164,42	140,34	152,13	24,22	5,30	14,57
	Numeri indici (Base 1952 = 100)					
1952	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1953	100,8	101,5	101,1	113,2	109,0	112,1
1954	103,4	103,0	103,2	131,4	111,2	126,6
1955	107,5	105,4	106,4	135,4	126,7	137,6
1956	113,3	108,3	110,8	155,0	134,5	155,1
1957	116,4	109,7	113,1	173,5	134,2	164,4
1958	117,1	110,3	113,7	182,6	141,6	173,0
1959	123,1	112,1	117,7	198,2	136,6	183,8
1960	128,2	117,3	122,8	217,6	164,6	205,2

le sedi ha avuto un incremento di circa il 23 % in totale e rispettivamente del 28 % per i maschi e del 17 % per le femmine.

Per quanto concerne, invece, la mortalità per tumori broncopolmonari risulta che il quoziente relativo ai maschi nel periodo considerato è più che raddoppiato e che quello relativo alle femmine ha subito un aumento più modesto anche se sempre notevole.

L'aumento della mortalità per tumori broncopolmonari risulta anche dalla tavola 2 nella quale sono riportati i rapporti percentuali di composizione.

Tav. 2 - MORTI PER TUMORI MALIGNI IN ITALIA NEL PERIODO 1952-60
(*Rapporti percentuali di composizione*)

ANNI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	Tumori broncopolmonari	Altre sedi	Tumori broncopolmonari	Altre sedi	Tumori broncopolmonari	Altre sedi
1952	8,68	91,32	2,69	97,31	5,73	94,27
1953	9,75	90,25	2,89	97,11	6,36	93,64
1954	11,03	88,97	2,91	97,09	7,03	92,97
1955	11,39	88,61	3,23	96,77	7,41	92,59
1956	12,37	87,63	3,34	96,66	8,02	91,98
1957	12,94	87,06	3,29	96,71	8,33	91,67
1958	13,54	86,46	3,45	96,55	8,71	91,29
1959	13,97	86,03	3,28	96,72	8,95	91,05
1960	14,73	85,27	3,78	96,22	9,58	90,42

La mortalità per tumori broncopolmonari che nel 1952 rappresentava circa il 6 % di quella totale, nel 1960 rappresenta circa il 10 %.

Interpolando la serie dei dati osservati con una curva del tipo $y = y_0 e^{mt}$, che meglio della retta si adatta a rappresentarli analiticamente, sono stati calcolati i valori dei tassi istantanei di accrescimento che si riportano nella tavola 3.

I valori del parametro m della curva esponenziale mettono in evidenza che per i tumori broncopolmonari dei maschi si ha un tasso di accrescimento pari al 9,27% per 100.000 abitanti.

TAV. 3 - VALORI DEI TASSI DI ACCRESCIMENTO.

LOCALIZZAZIONE TUMORI MALIGNI	VALORI DEL PARAMETRO $m \times 100$
TUTTE LE SEDI:	
maschi	3,21
femmine	1,86
totale	2,56
TUMORI BRONCOPOLMONARI	
maschi	9,27
femmine	5,38
totale	8,41

ANALISI DELLA DISTRIBUZIONE TERRITORIALE DELLA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI

Un aspetto importante dello studio delle cause dei tumori è quello delle variazioni territoriali nella loro distribuzione. Gli studi clinici e statistici condotti negli ultimi anni in molti Paesi hanno messo in evidenza che diversi importanti fattori, anche se in vario grado, influiscono sulla distribuzione geografica e sulla frequenza dei tumori maligni, ma purtroppo i dati sulle differenze locali di questa distribuzione sono ancora scarsi.

Allo stato attuale l'associazione tra il cancro e i diversi fattori ambientali è stata stabilita al di sopra di ogni dubbio. Per esempio il clima, la composizione del terreno e dell'acqua, i gruppi etnici e le condizioni economiche, sono tutti fattori di definita significatività. Occorre poi considerare altri fattori che dipendono dalle caratteristiche locali della vita della popolazione (dalle abitudini alimentari, dai costumi e dalle pratiche igieniche).

Gli studi sulla patologia geografica dei tumori sono comunque molto difficoltosi. Per poter ottenere dati comparabili occorre definire esattamente l'unità geografica ed il periodo di tempo per i quali si vuole compiere lo studio.

Gli studi sulla distribuzione geografica dei tumori broncopolmonari sono stati tra i primi ad essere condotti in numerosi Paesi, sia per la grande prevalenza relativa di questa localizzazione tumorale che per la letalità che raggiunge quasi il 100 %. La maggior parte di questi studi sono basati sulle cifre di mortalità, ma in questo caso, proprio per l'elevatissima letalità, esse tendono a combaciare con quelle di morbosità, sempre ammettendo

Tav. 4 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI PER REGIONE

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

REGIONI	ANNI								
	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960
					Tutte le sedi				
Piemonte	183,39	184,41	184,42	184,87	187,45	192,43	188,96	198,15	223,71
Valle d'Aosta	120,63	140,31	132,64	124,74	128,21	150,00	159,39	135,68	166,17
Liguria	173,57	181,88	181,94	186,60	200,43	202,07	206,38	214,06	209,36
Lombardia	175,77	173,97	175,35	180,85	187,49	188,18	190,78	193,73	197,09
Trentino-A. A.	152,52	161,76	157,51	167,15	168,96	164,94	164,15	173,87	191,01
Veneto	126,27	128,62	129,59	135,94	135,67	141,99	143,96	150,91	157,26
Friuli-V. G.	117,79	122,79	171,72	180,11	183,93	188,08	189,86	191,50	209,26
Emilia-Romagna	166,05	169,87	166,95	173,02	180,66	184,10	183,56	185,39	190,19
Marche	123,39	124,49	128,54	126,42	135,30	137,15	136,04	137,69	151,68
Toscana	181,19	183,10	183,03	191,37	198,63	199,35	201,82	206,63	207,85
Umbria	119,33	115,58	117,81	128,38	128,91	121,64	128,93	135,13	147,49
Lazio	121,47	118,09	125,49	129,56	132,19	133,52	136,95	143,84	133,73
Campania	69,81	71,34	77,06	76,84	84,28	87,18	86,72	89,97	93,07
Abruzzi e Molise	77,48	77,28	75,38	80,41	87,42	95,24	93,35	97,74	106,07
Puglia	71,78	72,29	73,99	75,02	84,44	86,44	85,20	87,99	92,70
Basilicata	53,49	59,78	56,11	60,80	61,49	70,70	65,07	71,46	77,96
Calabria	56,93	54,65	59,25	61,38	63,93	68,00	65,57	74,14	82,59
Sicilia	79,28	83,49	82,37	87,61	90,05	92,98	93,18	101,06	105,37
Sardegna	77,39	81,96	82,63	83,06	89,73	98,61	96,53	95,95	104,47
ITALIA	**124,87**	**126,28**	**128,82**	**132,94**	**138,27**	**141,27**	**141,90**	**146,98**	**152,81**
					Tumori broncopolmonari				
Piemonte	9,14	10,87	12,35	13,20	13,26	13,26	14,80	16,55	18,77
Valle d'Aosta	3,17	7,33	8,29	6,19	5,13	9,18	8,12	9,05	11,94
Liguria	12,48	13,88	14,04	18,42	21,97	21,69	22,08	24,67	23,53
Lombardia	9,67	10,17	11,87	12,27	14,36	14,85	16,34	16,80	20,19
Trentino-A. A.	6,68	11,76	8,85	10,37	13,61	13,26	13,17	12,68	17,97
Veneto	8,10	9,27	11,33	11,52	12,31	13,62	15,14	16,17	17,22
Friuli-V. G.	8,41	8,97	17,90	18,66	23,09	20,47	23,16	26,17	25,89
Emilia-Romagna	7,89	8,54	9,17	9,92	11,39	11,50	11,35	12,63	14,03
Marche	4,47	6,09	5,87	6,03	7,51	8,04	9,45	8,65	10,14
Toscana	7,49	8,97	10,27	12,02	12,01	13,65	13,69	13,66	15,68
Umbria	4,10	5,71	5,21	6,20	6,70	7,46	7,36	6,38	8,65
Lazio	10,87	10,46	12,72	13,81	13,94	14,56	14,90	15,62	16,08
Campania	5,86	6,68	6,99	7,34	9,39	10,77	10,41	10,27	11,19
Abruzzi e Molise	3,03	4,18	3,66	4,16	6,08	6,21	6,27	6,33	7,21
Puglia	5,09	5,35	5,84	6,57	7,51	9,03	8,94	9,31	10,41
Basilicata	2,70	3,47	3,13	2,18	3,73	4,96	3,41	3,87	3,71
Calabria	1,81	2,73	2,57	3,43	3,96	3,67	3,63	4,56	6,32
Sicilia	4,58	4,97	5,46	5,53	5,96	7,49	7,20	8,51	10,11
Sardegna	3,81	4,21	2,95	4,85	5,91	5,26	7,09	7,59	7,03
ITALIA	**7,11**	**7,97**	**9,00**	**9,78**	**11,02**	**11,69**	**12,24**	**12,99**	**14,53**

che la struttura medicosanitaria del Paese dia sufficienti garanzie sulla diagnosi e sulla certificazione delle cause di morte.

Nella tavola 4 si riportano i valori dei quozienti grezzi di mortalità per i tumori maligni di tutte le sedi e per quelli broncopolmonari per le Regioni italiane nel periodo 1952-1960. Dall'esame dei dati risulta che, generalmente, le Regioni settentrionali presentano una mortalità per tumore maligno di tutte le sedi molto superiore a quella delle Regioni centrali e meridionali.

Anche la mortalità grezza per tumori broncopolmonari risulta accentuata nelle Regioni settentrionali, con punte massime in Liguria, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, e bassa nella Regioni meridionali, con punte minime nella Basilicata ed in Calabria.

Per ciascuna Regione le serie dei dati osservati dei quozienti grezzi di mortalità per tumori maligni di tutte le sedi e per quelli broncopolmonari sono state interpolate con una retta e nella tavola 5 si riportano i valori dei tassi annuali medi dei rispettivi quozienti per 100.000 abitanti.

Dall'esame dei valori di detti parametri risulta che l'incremento medio annuo è maggiore di 1 nel Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia.

I precedenti quozienti grezzi di mortalità, anche se forniscono interessanti elementi sulla distribuzione geografica della mortalità per tumori maligni, non permettono una corretta comparabilità del fenomeno a causa di altri fattori che potrebbero differenziare la mortalità.

Per una più attendibile comparibilità dei dati raccolti in diverse regioni e in diversi periodi di tempo è necessario stabilire, in primo luogo, la composizione per sesso ed età della popolazione allo scopo di calcolare dei quozienti standardizzati di mortalità.

Nella tavola 6 si riportano i valori dei quozienti standardizzati di mortalità ottenuti attribuendo a ciascuna delle popolazioni la distribuzione per età del totale dell'Italia. Nella penultima colonna della stessa tavola si riportano i valori degli indici di variazione dei quozienti standardizzati; un valore di tale indice superiore ad 1

Tav. 5 – VALORI DEI PARAMETRI DELLE RETTE INTERPOLANTI I QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI

(*Per 100.000 abitanti*)

REGIONI	TASSI MEDI ANNUI DI INCREMENTO DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ	
	Per tumori di tutte le sedi	Per tumori broncopolmonari
Piemonte	3,65	1,01
Valle d'Aosta	4,12	0,71
Liguria	5,07	1,48
Lombardia	3,05	1,22
Trentino-A. A.	3,36	0,99
Veneto	3,77	1,12
Friuli-V. G.	5,05	1,40
Emilia-Romagna	3,12	0,71
Marche	2,90	0,66
Toscana	3,71	0,92
Umbria	3,11	0,43
Lazio	2,55	0,69
Campania	2,98	0,71
Abruzzi e Molise	3,78	0,49
Puglia	2,74	0,70
Basilicata	2,68	0,14
Calabria	3,01	0,43
Sicilia	3,07	0,64
Sardegna	3,23	0,53
ITALIA	**3,47**	**0,89**

Tav. 6 – CONFRONTO TRA QUOZIENTI GREZZI STANDARDIZZATI DI MORTALITÀ PER TUMORI BRONCOPOLMONARI – Anno 1960

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

REGIONI	QUOZIENTI GREZZI	QUOZIENTI STANDARDIZZATI	INDICI DI VARIAZIONE	VALORI DELLA « t » DI STUDENT
Piemonte	18,5	13,9	95,2	173,376
Valle d'Aosta . . .	12,9	11,9	81,5	6,802
Liguria	24,8	18,6	127,4	139,413
Lombardia	20,1	18,3	125,3	87,108
Trentino-A. A.. . .	17,1	17,2	117,8	1,656
Veneto	17,2	18,3	125,3	39,952
Friuli-V. G. . . .	26,3	23,2	158,9	55,885
Emilia-Romagna . .	14,2	13,1	89,7	43,290
Marche	9,8	9,9	67,8	2,759
Toscana.	15,6	13,2	90,4	87,493
Umbria	9,0	9,1	62,3	2,202
Lazio	16,8	17,9	122,6	40,367
Campania	11,4	14,4	98,6	137,461
Abruzzi e Molise .	7,0	7,8	53,4	27,184
Puglia	10,3	12,8	87,7	102,210
Basilicata	3,4	4,3	29,5	2,660
Calabria.	5,8	7,7	52,7	76,840
Sicilia.	10,1	11,3	77,4	59,525
Sardegna	6,9	8,1	55,5	38,237
ITALIA . . .	**14,6**	**14,6**	**100,0**	

esprime il fatto che la popolazione della Regione in esame è composta per età in modo tale da far apparire nella Regione stessa, a parità di ogni altra circostanza, una mortalità per tumori superiore a quella nazionale Inoltre per ciascuna Regione i valori dei quozienti grezzi e standardizzati sono stati confrontati mediante il parametro t di Student e ciò per valutare l'influenza del fattore « età » a parità degli altri fattori nell'ambito della regione.

Dall'esame dei dati si nota che il quoziente standardizzato relativo alla Liguria è notevolmente inferiore al corrispondente quoziente grezzo e ciò per la notevole prevalenza dei gruppi più anziani della popolazione di questa regione rispetto alla media nazionale.

Dai valori della t di Student riportati nell'ultima colonna della tavola si può dedurre che generalmente il fattore età, a parità degli altri fattori, ha un notevole peso sui quozienti di mortalità delle singole Regioni.

Le cause dell'aumento della mortalità per tumori broncopolmonari sono state esaminate da numerosi studiosi ed esiste una ricca bibliografia in merito. I più hanno attribuito l'aumento all'azione del fumo e all'inquinamento dell'atmosfera, poggiando le loro tesi anche su eleborazioni statistiche delle serie storiche. È noto, però, che l'interpretazione dei risultati ottenuti dai calcoli statistici deve essere fatta con molta cautela in quanto non è possibile individuare e scindere tutti gli altri fattori che insieme al fumo influiscono sul fenomeno.

Tav. 7 – CONSUMO PRO-CAPITE DI TABACCO E MORTALITÀ PER TUMORI BRONCOPOLMONARI NEL PERIODO 1952-1960

REGIONI	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960
CONSUMO PRO-CAPITE DI TABACCO (*grammi*)									
Piemonte	1.006	1.056	1.108	1.134	1.185	1.213	1.254	1.257	1.282
Valle d'Aosta	1.211	1.272	1.319	1.303	1.395	1.422	1.427	1.426	1.454
Liguria	964	1.022	1.070	1.111	1.163	1.200	1.248	1.258	1.248
Lombardia	1.106	1.127	1.169	1.182	1.175	1.219	1.239	1.262	1.266
Trentino-A. A.	891	963	1.000	1.026	1.050	1.083	1.123	1.166	1.181
Veneto	727	779	830	827	825	832	1.215	1.305	1.298
Friuli-V. G.	1.125	1.208	1.277	1.288	1.358	1.415	1.472	1.492	1.504
Emilia-Romagna	924	978	1.037	1.077	1.117	1.159	1.195	1.236	1.271
Marche	941	1.007	1.072	1.102	1.139	1.176	1.212	1.239	1.284
Toscana	631	678	721	748	780	809	828	851	891
Umbria	607	650	700	724	767	802	832	855	892
Lazio	986	1.035	1.138	1.169	1.209	1.255	1.274	1.301	1.335
Campania	573	615	646	663	675	702	720	746	773
Abruzzi e Molise	669	709	778	800	851	895	923	952	986
Puglia	633	681	716	736	743	767	792	810	824
Basilicata	491	535	561	579	600	595	610	623	637
Calabria	504	545	574	584	604	616	636	659	680
Sicilia	646	698	749	750	783	822	846	872	906
Sardegna	695	750	785	796	813	847	832	849	882
ITALIA	**818**	**871**	**924**	**948**	**984**	**1.020**	**1.061**	**1.086**	**1.109**
MORTALITÀ PER TUMORI BRONCOPOLMONARI (*per 100.000 abitanti*)									
Piemonte	9,14	10,87	12,35	13,20	13,26	13,26	14,80	16,55	18,77
Valle d'Aosta	3,17	7,33	8,29	6,19	5,13	9,18	8,12	9,05	11,94
Liguria	12,48	13,88	14,04	18,42	21,97	21,69	22,08	24,67	23,53
Lombardia	9,67	10,17	11,87	12,27	14,36	14,85	16,34	16,80	20,19
Trentino-A. A.	6,68	11,76	8,85	10,37	13,61	13,26	13,17	12,68	17,97
Veneto	8,10	9,27	11,33	11,52	12,31	13,62	15,14	16,17	17,22
Friuli-V. G.	8,41	8,97	17,90	18,66	23,09	20,47	23,16	26,17	25,89
Emilia-Romagna	7,89	8,54	9,17	9,92	11,39	11,50	11,35	12,63	14,03
Marche	4,47	6,09	5,87	6,03	7,51	8,04	9,45	8,65	10,14
Toscana	7,49	8,97	10,27	12,02	12,01	13,65	13,69	13,66	15,68
Umbria	4,10	5,71	5,21	6,20	6,70	7,46	7,36	6,38	8,65
Lazio	10,87	10,46	12,72	13,81	13,94	14,56	14,90	15,62	16,08
Campania	5,86	6,68	6,99	7,34	9,39	10,77	10,41	10,27	11,19
Abruzzi e Molise	3,03	4,18	3,66	4,16	6,08	6,21	6,27	6,33	7,21
Puglia	5,09	5,35	5,84	6,57	7,51	9,03	8,94	9,31	10,41
Basilicata	2,70	3,47	3,13	2,18	3,73	4,96	3,41	3,87	3,71
Calabria	1,81	2,73	2,57	3,43	3,96	3,67	3,63	4,56	6,32
Sicilia	4,58	4,97	5,46	5,53	5,96	7,49	7,20	8,51	10,11
Sardegna	3,81	4,21	2,95	4,85	5,91	5,26	7,09	7,59	7,03
ITALIA	**7,11**	**7,97**	**9,00**	**9,78**	**11,02**	**11,69**	**12,24**	**12,99**	**14,53**

Nella presente nota è stata considerata per ciascuna Regione la relazione esistente tra i dati relativi al periodo 1952-60 della mortalità per tumore broncopolmonare e del consumo del tabacco. Nella tavola 7 si riportano i valori dei quozienti di mortalità per tumori broncopolmonari in ciascuna Regione e i valori dei consumi pro-capite del tabacco.

Tav. 8 – RELAZIONE TRA MORTALITÀ PER TUMORI BRONCOPOLMONARI E CONSUMO DI TABACCO PER REGIONE - Periodo 1952-1960

REGIONI	COEFFICIENTE DI REGRESSIONE	VARIANZA	INDICE "t"
Piemonte	0,024	0,0032	7,611
Valle d'Aosta	0,019	0,0057	3,350
Liguria	0,029	0,0033	8,779
Lombardia	0,027	0,0032	8,414
Trentino-A. A.	0,035	0,0093	3,724
Veneto	0,033	0,0017	19,869
Friuli-V. G.	0,011	0,0033	3,465
Emilia-Romagna	0,016	0,0013	12,131
Marche	0,019	0,0021	9,154
Toscana	0,022	0,0015	14,795
Umbria	0,014	0,0026	5,442
Lazio	0,015	0,0008	19,568
Campania	0,017	0,0017	10,103
Abruzzi e Molise	0,025	0,0045	5,528
Puglia	0,026	0,0029	9,049
Basilicata	0,008	0,0051	1,523
Calabria	0,021	0,0036	5,848
Sicilia	0,019	0,0024	8,115
Sardegna	0,018	0,0046	3,953
ITALIA	**0,024**	**0,0059**	**4,081**

Dall'esame della tavola 8, nella quale si riportano i valori dei coefficienti di regressione e la stima della significatività del coefficiente, risulta evidente che esiste una correlazione positiva tra la mortalità per tumori broncopolmonari ed il consumo di tabacco; questi due fenomeni hanno un andamento parallelo. Non si ritiene opportuno, però, in questa sede entrare in merito ai problemi di causalità eziopatogenetica tra fumo e tumori polmonari.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver compiuto un'analisi della mortalità per tumori broncopolmonari in Italia negli ultimi dieci anni esaminano particolarmente l'andamento dello stesso fenomeno nelle Regioni italiane.

Successivamente la mortalità per questi tumori, verificatasi nell'ultimo decennio nelle Regioni italiane, viene analizzata in relazione anche all'andamento del consumo del tabacco.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, après avoir analysé les décès par tumeurs broncho-pulmonaires en Italie pendant les derniers dix ans, examinent le même phenomène par région.

Successivement, les décès par ces tumeurs, dans la même periode et par région, sont analysés par rapport à la consommation du tabac.

SUMMARY

The Authors after examining death rates from broncho-polmonary neoplasms in Italy, in the last ten years, analyse the trends of such with reference to Italian geographical regions.

Subsequently, death rates from these neoplasms for the last ten years in such regions are examined, with reference also to tobacco consumption.

BIBLIOGRAFIA

BARBERI B., *Nozioni di calcolo statistico*, Boringhieri, Torino, 1962.

BARBERI B., *Le statistiche sanitarie al servizio dell'indagine scientifica nel campo della medicina*, Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 13, Istituto Centrale di Statistica, Roma.

BERKSON J., *Difficulty of interpretation of the « association of death rates and physical factors*, Bulletin de l'Institut International de Statistique, Tome XXXIX, 3e livraison, Paris, 1962.

BERKSON J., *The statistical study of association betwen smoking and lung cancer*. Proceedings of the staff, Meetings of the Mayo Clinie, 1955.

CHIASSINO G., *Sulla mortalità da tumore maligno in Italia*, Rivista della Società Italiana di Economia Demografica e Statistica, N. 10, Roma 1962.

DE CASTRO D., *Smoking and lung cancer*, 33rd Session International Statistical Institute, Paris 1961.

SNEDECOR G. W., *Statistical Methods*, Iowa State College, Ames, Iowa, 1958.

Dott. Leandro Guastalla – Dott. Giancarlo De Paulini
dell'Ospedale Galliera di Genova - Divisioni Ostetrico-Ginecologiche

INDAGINE STATISTICA SULL'INCIDENZA DI MANIFESTAZIONI TUMORALI DI INTERESSE GINECOLOGICO IN UNA ZONA INDUSTRIALE DI GENOVA

Il problema del cancro è diventato in questi ultimi anni il fulcro delle ricerche di molti studiosi. Come la riproduzione cellulare che normalmente rappresenta il perpetuarsi della vita possa divenire strumento di distruzione è argomento che affascina i biologi. Ancora oggi, però, siamo forse lontani dal raggiungere una sufficiente chiarezza etiologica.

Gli intimi meccanismi patogenetici che regolano la nascita e lo sviluppo del tumore rappresentano il punto sul quale si è focalizzata l'attenzione di tutti i ricercatori. Questa particolare tenacia e l'allarme che si diffonde fra le popolazioni è giustificato da indagini statistiche che indicano un progressivo aumento della mortalità per tumori. Tale aumento percentuale non è facilmente spiegabile, anche se in parte può essere legato al prolungarsi della vita media e ai migliorati mezzi diagnostici.

I più recenti studi hanno accertato che esistono numerosi stimoli capaci di provocare l'insorgenza dei tumori: stimoli fisici, chimici, infiammatori e biologici (virali). Tutti questi agenti sarebbero in grado di modificare la struttura degli acidi nucleinici alterando i processi di sintesi cellulare.

Ci interessano in questa analisi statistica, più che gli agenti fisici (radiazioni) o virali, gli agenti chimici derivati dal catrame, quali il 3-4 benzopirene, il benzoantracene, il colantrene, ecc. L'ambiente nel quale è stata condotta la nostra indagine è infatti inquinato soprattutto da tali sostanze essendo una zona di Genova altamente industrializzata, dove predominano industrie chimiche e petrolchimiche.

L'azione sicuramente tumorigena di tali agenti dispersi nell'atmosfera è stata accertata sia sugli animali che sull'uomo, esposto per motivi di lavoro o di residenza alla loro azione per vari periodi di tempo.

Questi dati hanno preoccupato gli organi della Sanità Pubblica. Al sempre più esteso inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo, si aggiunge oggi il pericolo della presenza di sostanze cancerogene nei comuni beni di consumo.

Recentemente, al Congresso Internazionale sul cancro tenutosi a Mosca, è stato dimostrato molto interesse per l'argomento e non sono mancate proposte per l'attuazione di severe misure preventive. Tale azione dovrebbe essere svolta soprattutto nell'ambito di quelle industrie che comportano pericolo di tumori professionali e tra gli abitanti delle zone presumibilmente inquinate. Individuati gli agenti tumorigeni e soprattutto i soggetti prossimi a manifestazioni tumorali, sarebbe auspicabile limitare o addirittura evitare il contatto quotidiano tra il soggetto e l'agente oncogeno.

Sostiene Ferstudt che lo studio del cancro deve essere esteso principalmente alle città industriali e particolarmente dove esistono stabilimenti chimici in discreto numero.

Infatti, diverse ricerche statistiche indicano che la maggiore incidenza di tumori maligni si ha nelle zone dove abitanti e industrie coesistono nella medesima area. Non si deve pensare con questo che gli agenti mutageni distribuiti nell'ambiente dalle industrie debbano necessariamente essere provocatori di cancro; molto spesso però, come risulta dalle esperienze di Durand-Rejnals, tali agenti possono facilmente determinare la malattia se incontrano un terreno predisposto a causa di processi infiammatori. Appare logico supporre quindi che, a parte le attuali maggiori possibilità di dépistage dei tumori, indubbiamente vi è nella nostra era un reale aumento di questa malattia, tanto da farla assurgere all'importanza di malattia sociale.

In questi ultimi decenni anche in Italia è stata soddisfatta l'esigenza di documentare statisticamente la maggiore frequenza delle manifestazioni cancerigne (Valdoni, Bonanno, De Bernardinis, Niceforo, Seppilli, Candeli, Tizzano, Ferraro, Serio, Somogyi, Chiurco e altri).

Dagli studi di questi Autori risulta chiaramente un aumento progressivo della frequenza delle neoplasie nell'ultimo decennio, con prevalenza per i soggetti che abitano nei grandi centri.

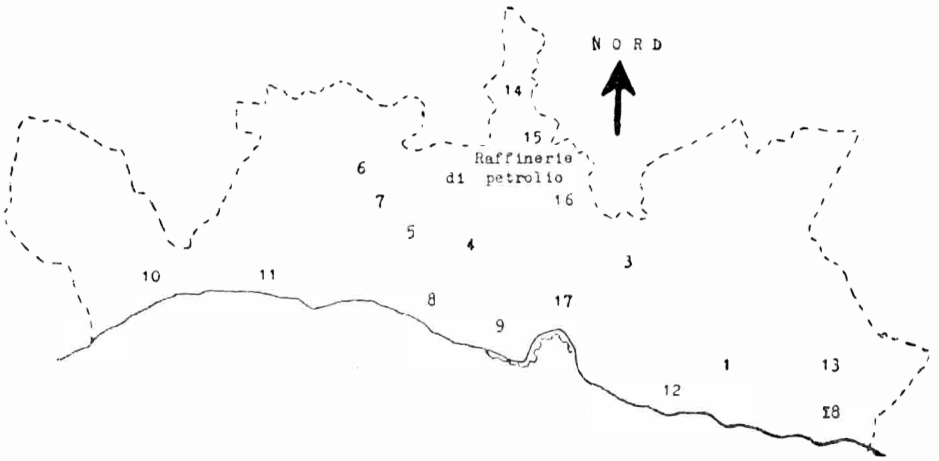
L'Italia è passata, per quello che riguarda la mortalità per tumori, dal sesto posto del 1926 al terzo posto nel 1959.

L'Istituto Centrale di Statistica, in una indagine condotta nel 1956 sui ricoverati degli Ospedali, ha informato che nel nostro Paese il sesso più colpito è quello femminile con prevalenza delle neoplasie dell'apparato genito-urinario.

L'età di maggiore incidenza sarebbe fra i 50 e 60 anni.

Prendendo lo spunto dalle ricerche eseguite sia in Italia che all'estero su questo argomento e ritenendo di grande valore la conferma statistica della morbositá dei tumori al fine di poter valutare le possibili origini, ci è parso utile compiere questa indagine su una vasta e popolosa zona industriale di Genova (Valpolcevera), contrassegnata nella cartina dalle zone 14-15-16.

Abbiamo consultato, per compiere tale lavoro, gli uffici della Sezione INAM di Genova-Rivarolo, documentandoci per quanto riguarda il periodo tra il 1947 ed il 1962. Abbiamo diviso le affezioni tumorali rispetto alla loro malignità e benignità e rispetto all'età delle pazienti (tavv. 1 e 2).



I dati riportati nelle tavole indicano chiaramente quale sia stato l'incremento della morbosità per i tumori maligni, soprattutto negli ultimi cinque anni, nella zona studiata.

I tumori maligni della mammella e degli organi genitali femminili riscontrati in questa zona dal 1947 al 1962 sono 247, con netta prevalenza dei tumori dell'utero rappresentati da 120 casi.

L'incidenza di questi tumori è praticamente sestuplicata rispetto al 1947. Per i tumori benigni invece si è verificato un aumento di frequenza di circa tre volte superiore al 1947.

È necessario a questo punto sottolineare che nella Valpolcevera il sistema industriale è principalmente rappresentato da raffinerie di petrolio e quindi l'ambiente è di necessità ricco di quei composti che sono universalmente riconosciuti quali potenti oncogeni.

Un'indagine condotta dall'Istituto di Igiene dell'Università sull'inquinamento atmosferico della città di Genova nel periodo ottobre marzo, ha messo in evidenza, nella zona da noi esaminata, una più alta concentrazione di 3-4 benzopirene nel pulviscolo sospeso:

VALPOLCEVERA (zone 14 - 15 - 16)	4,08 g./100 mc.
Media degli altri centri urbani.	2,67 g./100 mc.

Sono indicati i risultati dei rilevamenti mediante campionatori a membrane filtranti del 3-4 benzopirene nel pulviscolo sospeso a Genova (1954/1961).

All'inquinamento dell'atmosfera si accompagna in questa zona inquinamento del suolo e delle acque scoperte e, tenendo presente quanto da autorevoli ricercatori è stato stabilito, non sembra fuori luogo associare l'intensificarsi della comparsa di neoplasie maligne all'aumento indiscriminato delle aree industriali nei centri urbani.

Tav. 1 — MALATE DI TUMORE DELLA MAMMELLA E DEGLI ORGANI GENITALI NEGLI ANNI 1947-1962 IN UNA ZONA INDUSTRIALE DI GENOVA, SECONDO IL TIPO E LA SEDE DEL TUMORE

N° class. internaz.	SEDE	ANNI																TOTALE
		1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	
	Tumori benigni																	
213	Mammella	2	2	2	1	4	1	3	5	3	8	9	12	14	12	7	10	95
214	Utero (fibromioma)	5	7	10	6	7	9	13	16	13	13	16	22	23	21	25	26	232
215	Utero (altri)	1	1	2	1	4	3	6	1	4	8	5	6	34	17	28	30	151
216	Ovaio	2	6	1	1	—	—	2	1	3	3	4	1	6	4	6	8	48
217	Altri e non specif. organi genitali	—	—	1	—	—	—	1	1	1	1	2	1	4	5	13	9	39
	TOTALE	**10**	**16**	**16**	**9**	**15**	**13**	**25**	**24**	**24**	**33**	**36**	**42**	**81**	**59**	**79**	**83**	**565**
	Tumori maligni																	
170	Mammella	2	4	2	—	5	2	—	1	3	8	5	20	12	18	11	17	110
171	Collo dell'utero	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1	1	2	1	5	1	13
172	Corpo dell'utero	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	3	4	2	3	3	4	21
173	Altre parti dell'utero	—	—	—	—	—	—	—	1	1	3	1	5	7	4	6	7	35
174	Utero s. a. i.	1	2	4	1	1	—	3	1	3	2	—	—	6	3	6	18	51
175	Ovaio, tromba e legamento largo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	3	1	2	1	9
176	Altri e non specif. organi genitali	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	4	1	—	8
	TOTALE	**3**	**6**	**6**	**1**	**6**	**2**	**4**	**5**	**9**	**14**	**12**	**31**	**32**	**34**	**34**	**48**	**247**

TAV. 2 — MALATE DI TUMORE DELLA MAMMELLA E DEGLI ORGANI GENITALI NEGLI ANNI 1947-1962 IN UNA ZONA INDUSTRIALE DI GENOVA, SECONDO L'ETÀ E IL TIPO DEL TUMORE

CLASSI DI ETÀ	TUMORI BENIGNI						TUMORI MALIGNI							
	Mammella	Utero		Ovaio	Altri e non specificati organi	Totale	Mammella	Utero				Ovaio, tromba, legamento largo	Altri e non specificati organi	Totale
		fibro-mioma	altri					collo	corpo	altra sede	s. a. i.			
Fino a 5	—	—	—	—	2	2	—	—	1	—	—	—	—	1
6-10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11-15	1	1	1	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—
16-20	5	—	—	3	—	8	1	1	—	—	—	—	—	2
21-25	14	1	2	4	3	24	2	1	—	—	—	—	—	3
26-30	12	7	10	4	9	42	1	—	1	1	1	1	—	5
31-35	8	17	15	4	8	52	3	1	—	2	1	1	—	8
36-40	10	28	25	8	3	74	6	—	2	1	5	1	—	15
41-45	13	59	28	3	4	107	13	2	3	3	3	—	—	24
46-50	13	74	34	7	6	134	13	3	1	4	5	3	—	29
51-55	7	27	15	6	1	56	10	1	2	5	8	—	2	28
56-60	8	11	13	4	2	38	22	2	1	4	4	2	1	36
61-65	1	4	3	2	—	10	16	—	6	4	8	—	2	36
66-70	1	2	1	3	—	7	5	—	2	3	8	—	—	18
71-75	1	1	2	—	—	4	13	—	1	7	6	1	2	30
76-79	1	—	1	—	—	2	3	1	1	1	1	—	1	8
80 e oltre . . .	—	—	1	—	1	2	2	1	—	—	1	—	—	4
TOTALE	**95**	**232**	**151**	**48**	**39**	**565**	**110**	**13**	**21**	**35**	**51**	**9**	**8**	**247**

La pericolosità dell'ambiente è notevole se ammettiamo l'incremento delle manifestazioni tumorali nella donna perchè allora si deve concludere che la possibilità di insorgenza del tumore non rappresenta più un rischio professionale bensì un rischio esteso a tutti gli abitanti della vallata in questione.

A seguito di quanto sopra, ci sembra logico concludere con una condanna verso l'indiscriminato estendersi delle industrie nelle aree abitate, per i danni evidenti che derivano non solo ai lavoratori ma alle popolazioni che vivono abitualmente in quelle sedi.

A questo sarebbe doveroso aggiungere l'applicazione di particolari accorgimenti tecnici, tendenti sia a diminuire il rischio professionale, sia ad accertare con appropriati controlli medici le fasi preinvasive dei tumori.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo alcune considerazioni sull'aumento, statisticamente confermato, delle forme tumorali e dopo l'affermazione della possibile connessione fra questo aumento e l'inquinamento dell'ambiente abitato da parte di industrie chimiche e petrolchimiche, espongono i risultati di una indagine svolta in una zona altamente industrializzata di Genova. Rilevano che in tale zona, nel periodo esaminato (1947-1962), l'incidenza di tumori di interesse ginecologico è aumentata in proporzione tale da far sospettare la possibile influenza delle industrie petrolchimiche, coesistenti nella zona esaminata, sulle popolazioni urbane.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, ayant consideré l'augmentation, confirmée aussi par la statistique, des tumeurs, et ayant souligné la possible influence sur cette augmentation des pollutions atmosphériques dues aux établissements chimiques et pétrolchimiques, exposent les résultats d'une enquête effectuée dans une zone de Gênes hautement industrialisée. Dans cette zone, pendant la période examinée (1947-1962), l'incidence des tumeurs de caractère gynécologique est augmentée tellement qu'on peut supposer une influence des industries pétrolchimiques ici existantes sur la population urbaine.

SUMMARY

The Authors after some comments on the statistically confirmed increase of neoplasms and after affirming the possibility of a connection between this increase and the pollution of the atmosphere of residential areas, by chemical and petroleum industries, give the results of a survey carried out in a highly industrialized area of Genoa. They found that in such area, in the period in question (1947-1962), the incidence of gynaecological tumours increased to such a proportion, as to suspect a possible influence by the petroleum-chemical industries, that are situated in the residential area in question.

BIBLIOGRAFIA

BONANNO A.: *Tumori*, 16, 67, 1930.

CHIURCO G. A.: *Il cancro e gli stati precancerosi nella diagnosi precoce*. I problemi della sicurezza sociale. INAM, Roma, 4, 1953.

CHIURCO G. A. : *Lavoro e Tumori*. Arch. di Med. Mutual. INAM, anno IV, 14, 1959.

DE BERNARDINIS L. : *La mortalità per tumori maligni in Italia*. Boll. Lega It. per la lotta contro il cancro, 10, 78, 1936.

DURAND-REYNALS M. L. : *Combined effects of vaccinia and methil-colanthrene (MC) in cortisone treated and untreated mice.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro. Mosca, 1962

FERRARO F., SERIO A. : *Aspetti attuali della malattia neoplastica.* I problemi della Sicurezza Sociale. INAM, Roma, quad. n. 16, 1960.

FERSTUDT V. I. : *Experimental study of lung cancer incidence in a large industrial city.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

GURINOV B. P.: *Carcinogenic substances in the air of cities and measures of profilaxis.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

HERROLD K. M. : *Effects of benzo(alfa)pyrene, cigarette, smoke condensate and athmosfere pollulants on the respiratory tract of syrian hamsters.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

HUERPER W. C. : *Directions and direstives of occupational cancer.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

KIMINA S. N. : *Cancerogenis substances in the athmosphere and the incidence and mortality of lung cancer.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro. Mosca, 1962.

KOTIN P. : *Biological response to cancerogenic substances in polluted air.* Comunicato all' VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

LIBSCHUTZ A. e Coll. : *Unio inter. contra cancreum acta*, 6, 85, 1948.

NICEFORO A. : *La mortalità per tumori maligni alle varie età della vita in Italia.* Le Assicurazioni, luglio-agosto 1925.

NICEFORO A. : *La Statistica Sanitaria demografica del cancro in Italia.* Ist. Sierot. Mil., 1928.

PETRILLI F. L. e KANITZ S. : *Sull'inquinamento atmosferico della città di Genova.* Giornale di Igiene e Medicina Preventiva, vol. 3, fasc. 2, 1962.

RAVARA A. M. : *Indagine Statistica (dal 1947 al 1962) sull'incidenza di manifestazioni tumorali in una zona industriale di Genova.* INAM, Sede Provinciale di Genova, 1962.

SEPPILLI A. e CANDELI A. : *Indagini statistiche sulla mortalità per tumori in Italia. I° raffronto della mortalità per regioni e classi di età tra il 1931 e il 1951.* Ann. San. Pubbl., 18, 1457, 1957.

SEPPILLI A. e CANDELI A. : *Indagini statistiche sulla mortalità per tumori in Italia. II° raffronto della mortalità per alcune classi di tumori tra il 1931 e il 1951.* Ann. San. Pubbl., 19, 703, 1958.

SHABAD L. M. : *Blastomogenic substances in human environment and principles of prevention.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

SHAPOSHNIKOVA A. F. e Coll. : *On environmental factors influencing frequency of cancer of the skin and respiration organs.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

SKRAMOVSKY V. : *Determination of 3,4 Benzopyrene in athmosphere of prague.* Comunicato all'VIII Congr. Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

SOMOGYI S. : *La statistica delle cause di morte.* Previdenza Sociale, aprile 1957.

STOCKS P. : *Cancer registration and studies of incidence by surveys.* Bull. Org. Mond. Santé, 20, 697, 1959.

TIZZANO A. : *Recenti sviluppi della mortalità per tumori maligni.* Boll. di Oncol., 25, 297, 1951.

VALDONI P. : *Cancro del polmone.* Rec. Progr. in Med., vol. 2°, 97, gennaio-giugno 1947.

VYSAMYAE A. I.: *On blastomogenic action of the estonian oil shale soot and the soot of liquid fuel, obtained from the processing of oil shale.* Comunicato all'VIII Congresso Internaz. sul Cancro, Mosca, 1962.

Prof. GIUSEPPE MOGGIAN BARBAN
dell'Ospedale Civile di Adria - Divisione Ostetrico-Ginecologica

LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE NELLA ZONA BASSO-POLESANA NEL QUINQUENNIO 1958-62 – ORGANIZZAZIONE E MEZZI DIAGNOSTICI

È oggi più che mai avvertito da ogni classe della popolazione l'importanza che va assumendo il problema diagnostico del cancro dell'utero.

L'impressionante aumento della mortalità dei tumori in Italía, ad onta dei progressi della medicina sociale in senso diagnostico e terapeutico, conferma la necessità di istituire in ogni sede ospedaliera un centro di profilassi anti-cancro. Questi ambulatori specialistici devono essere attrezzati per la diagnosi precoce, per la profilassi e per la terapia, in modo che la lotta contro il cancro possa essere trasferita sul piano sociale.

È considerazione errata quella che fa ritenere che il cancro colpisce le persone di età avanzata. Le statistiche di Stocks (1) riportano al contrario che le ore di lavoro perdute nel 1950 per tumori maligni assommano a 432 mila anni, mentre per gli infortuni e per la tubercolosi sono rispettivamente pari a 272 e 268 mila.

Notevole interesse ha suscitato lo studio fatto dal Chiassino (2) sulla evoluzione temporale della mortalità per tumori maligni.

Dal 1887 al 1893 il quoziente di mortalità per neoplasie era pari a 42-43 morti per 100.000 abitanti.

Eccettuata una flessione nel 1926, tale indice è arrivato nel 1923 a 70 e nel 1960 a 142 unità per 100.000 abitanti, triplicando nello spazio di 70 anni il quoziente iniziale.

A spiegazione di questo fenomeno non è assolutamente necessario dar valore al concetto che la mortalità per cancro aumenti con il crescere della età.

Anche nel corso della presente indagine ho dovuto rendermi conto — specie in centri basso-polesani colpiti dalle calamità naturali e privi quindi di una organizzazione sanitaria adeguata — che alla voce generica di «senescenza» ovvero di «marasma senile» era attribuito un grande numero di decessi.

Ma uno dei fattori più importanti è rappresentato dal miglioramento dei mezzi diagnostici, che permane, tuttavia, insufficiente.

Per quanto concerne la distribuzione territoriale della mortalità per tumori maligni, sembra che i tassi più elevati si riscontrino nella Toscana e nella Lombardia, mentre quelli più bassi appartengono alla Basilicata e alla Calabria.

Le notizie statistiche più sotto riportate vogliono costituire un modesto contributo, atto a chiarire le caratteristiche territoriali della mortalità per neoplasia dell'apparato genitale nella zona basso-polesana.

DECESSI PER TUTTE LE CAUSE E DECESSI PER NEOPLASIE MALIGNE DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE NELLA ZONA BASSO-POLESANA NEL QUINQUENNIO 1958-1962

A - DECESSI PER TUTTE LE CAUSE

COMUNI	1958	1959	1960	1961	1962	TOTALE
Adria	303	304	379	326	402	1.714
Ariano Polesine	60	66	64	46	53	289
Contarina	90	83	80	45	69	377
Corbola	41	29	47	38	45	200
Donada	77	47	66	49	66	305
Loreo	23	32	25	24	30	134
Papozze	29	32	30	25	25	141
Porto Tolle	106	85	75	53	67	386
Rosolina	23	23	19	18	30	113
Taglio di Po	53	55	50	40	65	263
TOTALE	**805**	**756**	**835**	**674**	**852**	**3.922**

B - DECESSI PER NEOPLASIE MALIGNE DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE

COMUNI	CLASSI DI ETÀ (anni)						TOTALE	
	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Dati assoluti	Dati percent. (*a*)
Adria	3	8	3	9	6	1	30	1,7
Ariano Polesine	—	2	1	3	—	—	6	2,0
Contarina	—	—	1	2	—	—	3	0,9
Corbola	—	—	—	—	1	1	2	1,0
Donada	1	3	3	—	1	—	8	2,6
Loreo	1	—	1	2	—	—	4	2,9
Papozze	—	—	—	1	—	1	2	1,4
Porto Tolle	—	1	2	—	2	—	5	1,3
Rosolina	—	1	1	3	—	—	5	4,4
Taglio di Po	—	—	—	1	—	1	2	0,7
TOTALE	**5**	**15**	**12**	**21**	**10**	**4**	**67**	**1,7**

(*a*) Su 100 morti per tutte le cause.

Dall'esame della tavola appare evidente come i valori relativi della mortalità per cancro dell'apparato genitale siano nettamente inferiori a quelli riscontrati in Italia.

Queste cifre sono particolarmente significative soprattutto per quanto ho riferito più sopra.

A parte l'incidenza distrettuale del comune di Rosolina, il quoziente medio — pari a 1,7 % — di mortalità per neoplasie dell'apparato genitale femminile constatato nel basso Polesine, che — come abbiamo detto — è nettamente al di sotto di quello nazionale, non può essere ritenuto statisticamente valido.

Pur considerando il continuo esodo di interi nuclei famigliari in altre provincie con un progressivo decremento numerico di tutta la popolazione, pur rilevati l'inadeguatezza o l'insufficienza terminologica delle cause di morte, non si può non ascrivere alla mancata organizzazione diagnostica anti-cancro la causa di queste notevoli differenze dei valori statistici.

Per quanto riguarda in particolare il cancro del collo dell'utero, è notoriamente risaputo che questa forma di tumore maligno — la più frequente nella donna — può essere riconosciuta in tempo utile per un intervento efficace in un grande numero di casi.

Le esperienze cliniche hanno dimostrato che ogni donna dovrebbe essere controllata routinariamente dopo i 30-35 anni. Questo perchè il cancro invasivo della *portio* presenta una incidenza molto bassa (inferiore al 5 per 100.000 soggetti) nelle persone comprese tra i 20 e i 30 anni. Maggiori proporzioni assume il problema diagnostico nelle persone comprese tra i 40 e i 50 anni (Nieburgs *et alii*, 3).

A questo fine potrebbe portare un notevole vantaggio la creazione — anche nella zona basso-polesana — di centri oncologici, attrezzati per una applicazione di massa su larga scala di esami colpocitologici routinari, che — a seconda dei reperti — possono essere completati da una conizzazione della *portio* per un esame istologico seriato, da un *curettage* della cavità uterina ed eventualmente da un intervento demolitore allargato o da una terapia radiante.

Ad integrazione di queste considerazioni di carattere strettamente specialistico, sarebbe necessario creare una mentalità anti-cancro ed istituire un'adeguata propaganda, atta a far conoscere che vari possono essere gli agenti eziologici oncogeni: alcuni professionali, rappresentati dalle radiazioni penetranti, da manifestazioni di energia nucleare; altri non necessariamente professionali, in cui entrano in giuoco fattori alimentari, l'eccesso del fumo di tabacco, l'inquinamento dell'atmosfera da parte di prodotti della combustione del carbon fossile e di olii minerali.

In conclusione, oltre alle strutture organizzative sopra ricordate, debbono valere le attività propagandistiche attraverso conferenze divulgative che servano a migliorare ed elevare la coscienza sanitaria della popolazione, che forse non sa ancora che il cancro può guarire purchè diagnosticato tempestivamente e prontamente curato.

RIASSUNTO

Dopo aver ribadita la necessità di affrontare il problema « umano e sociale » delle malattie oncologiche dell'apparato genitale femminile da un punto di vista organizzativo, profilattico e terapeutico, l'A. riporta i valori assoluti e percentuali di incidenza di queste malattie nel basso Polesine nell'ultimo quinquennio.

Viene tracciato un programma profilattico anti-cancro.

RÉSUMÉ

L'Auteur souligne d'abord la nécessité de se poser le problème « humain et social » des maladies oncologiques de l'appareil génital féminin du point de vue organisatif prophylactique et thérapeutique et présente des données absolues et des pourcentages d'incidence de ces maladies dans la zone du bas Polésine pendant les derniers 5 ans.

Il expose enfin un programme prophylactique anti-cancer.

SUMMARY

After affirming the necessity of affronting the « human and social » problem of neoplasms of the female genital apparatus from organisation, prophylactic and therapeutic viewpoints, the Author gives actual figures and percentages for such diseases in the lower Polesine region, during the last five years.

A prophylactic anti-cancer programme is outlined.

BIBLIOGRAFIA

STOCKS P.: *Cancer and the Community*. Brit. med. J., 4851, 1950.

CHIASSINO G.: *La mortalità per tumori maligni in Italia*. Riv. It. Economia, Statistica e Demografia, 16, 1962.

NIEBURGS H. E. *et alii* : *Mass screenning of the total female population of a county*. J. A. M. A., 164, 1546, 1957.

Dott. Pietro Morganti - Dott. Armando Olivieri
Dott. Francesco Sodani - Dott. Flavia Sulprizio - Dott. Elvira Porzia
dell'Istituto Centrale di Statistica

DISTRIBUZIONE TERRITORIALE DELLA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI IN ITALIA (*a*)

Premessa

Il presente lavoro si riferisce ai principali tipi di tumori maligni, con l'esclusione di quelli dell'apparato genitale femminile, già trattati, insieme con la distribuzione territoriale dei tumori maligni in complesso, in un recente lavoro dal dott. Maurizio Barberi (*b*). Con esso si è voluta completare una panoramica della distribuzione dei tumori maligni in Italia, in quanto essa è sembrata utile contributo agli studi tendenti ad individuare fattori costituzionali e fattori ambientali nella eziologia dei tumori maligni. Una tale ricerca si può dire che è connaturata con tutte le distribuzioni territoriali. Quello però che nel presente lavoro si ritiene più utile e più suscettibile di positivi sviluppi è la scelta dell'unità territoriale. Affinchè i fattori causali di un fenomeno, studiato nella sua distribuzione territoriale, possano essere statisticamente messi in evidenza, è necessario che l'unità territoriale sia tale da rappresentare un ambiente omogeneo. Tale caratteristica non si raggiunge quasi mai, o in maniera troppo imperfetta, nella provincia e, se si raggiunge nei comuni, il loro numero è troppo elevato per poter effettuare una distribuzione territoriale sulla base di essi. L'unità territoriale più adatta è sembrata il « settore statistico », che, creato per le complesse esigenze delle rilevazioni statistiche, corrisponde nella maniera più completa oggi possibile a quelle condizioni di omogeneità cui si è accennato.

I settori statistici possono essere considerati come unità antropo-geo-economiche, costituite nell'ambito della provincia mediante l'opportuno raggruppamento dei comuni. Ad essi si perviene nella seguente maniera. Nell'ambito provinciale si definiscono dapprima le cosiddette « zone alti-

---

(*a*) Il dott. Morganti ha trattato i tumori del tubo digerente, dell'apparato genitale maschile, del rene e degli altri organi urinari, della pelle, del cervello e delle altre parti del sistema nervoso; il dott. Olivieri i tumori del fegato e del pancreas; il dott. Sodani i tumori dell'apparato respiratorio; la dott.ssa Sulprizio il gruppo linfosarcoma, reticolosarcoma, morbo di Hodgkin, altri linfomi, mieloma multiplo; la dott.ssa Porzia le leucemie.

(*b*) Barberi M. - *Problemi metodologici dello studio dei tumori maligni nelle popolazioni umane.* Annali della Sanità Pubblica - Vol. XXIV - N. 23 - Marzo-Giugno 1963.

metriche », zone che si differenziano, cioè, essenzialmente per la loro altitudine. Se ne prendono in considerazione tre : montagna, collina, pianura, di cui le prime due possono essere suddivise in montagna interna e montagna litoranea, collina interna e collina litoranea, sulla base dell'influenza del mare sul loro clima. Tali zone vengono poi suddivise in circoscrizioni minori denominate « regioni agrarie », costituite dal raggruppamento di comuni contigui, aventi analoghe condizioni naturali ed agrarie. Il raggruppamento di più zone agrarie contigue, costituenti nel loro complesso un'unità antropo-geografica ed economica, porta alla costituzione del « settore statistico ». Per avere un'idea della sua ampiezza, ci si può riferire al fatto che esso in genere comprende 25 comuni e un territorio di 90.000 ettari (1).

Il criterio dell'omogeneità che ha guidato nella creazione del settore statistico, applicato su scala più larga, ha portato poi alla creazione delle « regioni statistiche » e delle « ripartizioni statistiche ». Le prime sono regioni storiche, o gruppi di regioni storiche, riunite sempre in base a criteri geo-economici (fa eccezione il Lazio che invece è diviso). Esse sono undici come risulta dall'elenco che segue :

I – Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria;
II – Lombardia;
III – Tre Venezie;
IV – Emilia-Romagna, Marche;
V – Toscana, Umbria, Alto Lazio (Viterbo e Rieti);
Roma e provincia (viene considerata come regione statistica a parte per i suoi caratteri peculiari);
VI – Lazio Meridionale (Latina e Frosinone), Campania;
VII – Abruzzi e Molise;
VIII – Puglia, Basilicata, Calabria;
IX – Sicilia;
X – Sardegna.

Le « ripartizioni statistiche » sono grandi raggruppamenti di regioni statistiche riunite con criterio prevalentemente economico. Esse sono tre :

I – comprendente le regioni statistiche I e II, con carattere prevalentemente industriale (68 settori);

II – comprendente le regioni statistiche III, IV, V e Roma e provincia, con carattere misto agricolo-industriale (121 settori) (2);

---

(1) Cfr. Istituto Centrale di Statistica : *Circoscrizioni statistiche*. Metodi e norme. Serie C, n. 1, Agosto 1958.

(2) Nel presente lavoro sono stati considerati 119 settori, poichè i dati del Comune di Roma, che è costituito di tre settori, non erano disponibili per singolo settore.

III – comprendente tutte le altre regioni statistiche (dalla VI alla X), con carattere prevalentemente agricolo (139 settori).

I dati sui tumori riportati nel presente lavoro sono quelli relativi ai morti nel 1960, considerati secondo il luogo di decesso.

Per lo studio della mortalità per tumore in rapporto con le caratteristiche ambiantali sarebbero stati più utili i dati relativi ai morti per luogo di residenza, che generalmente coincide con quello di origine o di più stabile domicilio, ma tali dati non sono disponibili. La popolazione sulla cui base sono stati calcolati i quozienti (per 100.000 abitanti) è invece la popolazione residente: si ritiene tuttavia che da ciò non sia derivata una sensibile deformazione della rappresentazione del fenomeno.

Considerata la natura del presente studio si comprenderà come le deduzioni e le idee più interessanti potranno sorgere dallo studio dei prospetti e ancor meglio dei cartogrammi che si riportano in appendice. Tuttavia non sembra inutile fare qui anche una breve descrizione di come il fenomeno stesso si presenta a seconda del tipo di tumore, non senza richiamare l'attenzione, per una più esatta valutazione delle osservazioni che si faranno, sul fatto che i dati di un solo anno, specialmente per i tumori i cui quozienti sono molto bassi, possono anche rispecchiare situazioni legate al caso.

Tumori maligni del tubo digerente (*a*)

Sono stati presi in considerazione, separatamente, i tumori maligni dell'esofago (150), i tumori maligni dello stomaco (151) e i tumori maligni dell'intestino (152-154).

Considerati nel loro insieme, presentano una certa uniformità di comportamento, che ricalca quello dei tumori maligni presi nel loro complesso, consistente nella esiguità del fenomeno nella III ripartizione statistica. Tuttavia per tale ripartizione può notarsi come nella provincia de L'Aquila si riscontrino quozienti leggermente più alti.

Esofago – I quozienti di mortalità per tumori maligni di questo tratto del tubo digerente sono in Italia molto bassi: in 75 settori non si è avuto nessun caso di morte, negli altri esso ha oscillato da un minimo di 0,3 ad un massimo di 21,1 (*b*). La mortalità italiana per tumori maligni dell'esofago è di 3,1. Le regioni più fortemente colpite sono le Tre Venezie, particolarmente il Trentino-Alto Adige, seguite con valori decrescenti dalla Lombardia e dalla regione statistica Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta. Nella

(*a*) I numeri riportati tra parentesi dopo la denominazione dei vari tumori trattati sono quelli della classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte.

(*b*) Nel testo ci si riferisce sempre ai quozienti relativi alla popolazione in complesso, mentre nelle tavole sono riportati anche quelli per sesso. Ciò spiega perchè in queste ultime siano riportati anche quozienti più elevati.

Toscana si nota una zona di maggiore mortalità corrispondente alle provincie di Lucca, Pistoia, Firenze e Arezzo e ad alcuni settori statistici limitrofi delle provincie confinanti. Nelle zone a bassa mortalità spiccano, per una mortalità leggermente maggiore, due settori statistici degli Abruzzi appartenenti rispettivamente alle provincie di Pescara e L'Aquila, il settore 2° della provincia di Cagliari e la fascia che taglia quasi verticalmente al centro la Sicilia e costituita da settori appartenenti alle provincie di Palermo, Agrigento e Caltanissetta. Trattandosi di un fenomeno a bassa frequenza, tali osservazioni vanno accompagnate, come già detto, da una certa cautela, essendo i quozienti calcolati su un piccolo numero di casi.

La tavola 1 ci dà una descrizione più sintetica della diffusione del fenomeno. In essa il numero dei settori statistici è distribuito per ripartizione statistica e secondo classi di ampiezza dei quozienti di mortalità per sesso.

Tav. 1 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'ESOFAGO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 4,9	30,9	39,5	89,9	82,4	90,8	99,3	64,7	64,7	98,6
5,0– 9,9	42,6	34,4	9,4	17,6	8,4	0,7	26,5	29,4	1,4
10,0–14,9	14,7	19,3	0,7	—	—	—	8,8	3,4	—
15,0–19,9	8,8	1,7	—	—	0,8	—	—	0,8	—
20,0–24,9	3,0	3,4	—	—	—	—	—	1,7	—
25,0–35,1	—	1,7	—	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Il secondo termine dell'ultima classe indica il quoziente più alto che si è presentato.

La tavola dimostra la progressiva diminuzione dei settori ad alto quoziente di mortalità nel passaggio dalla prima alla terza ripartizione, anche se la differenza nel comportamento tra le due prime ripartizioni non è molto netta.

Stomaco – La mortalità per tumori maligni dello stomaco nei vari settori statistici ha oscillato tra un minimo di 2,2 ed un massimo di 120,4. Poichè la mortalità italiana è stata di 33,3, si nota che la prima e la seconda ripartizione statistica sono ambedue, in gran parte, al di sopra della media. Possono tuttavia individuarsi alcune isole di minore frequenza, tra cui più notevoli appaiono quella costituita dalla provincia di Roma e da alcuni settori delle provincie di Terni, Rieti e Perugia, quella costituita dalle provincie di Verona, Vicenza, Venezia e da alcuni settori della provincia di Bolzano e quella della Valle d'Aosta. Per contro, nella terza ripartizione, caratterizzata da bassa mortalità, può essere segnalata, per la maggiore fre-

quenza del fenomeno, tutta la zona settentrionale e in particolare la provincia de L'Aquila, la parte occidentale della Sicilia e la fascia centrale della Sardegna.

Spicca poi, ed è l'osservazione più importante, l'elevatezza del fenomeno nella Toscana e nell'Emilia-Romagna. La tavola 2, costruita con gli stessi criteri della tavola 1, ci dà in sintesi la distribuzione del fenomeno nelle tre ripartizioni.

Tav. 2 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 19,9. . .	—	3,4	64,8	10,3	15,1	82,0	2,9	5,1	74,1
20,0– 39,9. . .	19,1	29,4	30,9	51,5	45,4	14,4	25,0	38,7	23,7
40,0– 59,9. . .	30,9	24,4	4,3	27,9	21,8	3,6	44,1	27,7	2,2
60,0– 79,9. . .	23,5	20,2	—	7,4	9,2	—	17,7	15,1	—
80,0– 99,9. . .	11,8	15,9	—	2,9	7,6	—	4,4	10,9	—
100,0–154,7. . .	14,7	6,7	—	—	0,9	—	5,9	2,5	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. precedente.

La progressiva diminuzione dei settori ad alto quoziente di mortalità nel passaggio dalla prima alla terza ripartizione è meglio evidente per i maschi. Per le femmine, anzi, i più alti quozienti sono più frequenti nella seconda ripartizione, il che rende piuttosto incerto il fenomeno della progressiva diminuzione quando lo si considera nel complesso dei due sessi.

Intestino – È stato considerato nel suo insieme, dal duodeno al retto compresi. La mortalità ha oscillato, nei vari settori statistici, da un minimo di 0,9 ad un massimo di 45,1 e in 6 di essi non si è avuto nessun caso di morte. Poichè la mortalità è stata in Italia del 13,8, si nota che analogamente a quanto accade per lo stomaco, le due prime ripartizioni sono in gran parte al di sopra della media, con isole di minor frequenza che hanno carattere di maggiore irregolarità rispetto a quelle individuate nel caso dello stomaco. Nella terza ripartizione spicca la maggiore frequenza del fenomeno nella provincia de L'Aquila, che assume particolare interesse per essere in armonia con quanto già rilevato per le due altre sezioni del tubo digerente. Per quanto riguarda il resto della terza ripartizione il fenomeno appare più diffuso nelle Puglie, nella Sicilia e in Sardegna. Confrontando le zone a maggiore mortalità per tumori maligni dello stomaco con quelle dell'intestino (prima e seconda ripartizione per ambedue i tumori) si ha l'impressione di uno spostamento verso occidente della zona di maggior

mortalità per tumori maligni dell'intestino rispetto a quella a maggiore mortalità per tumori maligni dello stomaco. Risulta, difatti, particolarmente colpito il Piemonte e Liguria e la parte occidentale della Lombardia. La zona Emilia-Romagna e Toscana appare colpita meno rispetto ai tumori maligni dello stomaco.

La tavola 3 mostra più nettamente che per le due precedenti sezioni del tubo digerente il fenomeno della progressiva diminuzione della mortalità nel passaggio dalla prima alla terza ripartizione.

Tav. 3 - Settori statistici per ripartizione statistica e secondo la mortalità per tumori maligni dell'intestino

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	Maschi			Femmine			Totale		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0- 5,9. . . .	5,9	10,1	52,5	11,8	10,9	44,6	2,9	5,9	51,1
6,0-11,9. . . .	19,1	26,9	39,5	14,7	26,1	38,9	22,1	29,4	38,8
12,0-17,9. . . .	26,4	27,7	5,0	26,5	26,0	13,7	20,6	28,6	9,4
18,0-23,9. . . .	13,2	15,1	1,5	19,1	21,8	0,7	25,0	17,6	—
24,0-29,9. . . .	17,7	9,3	1,5	10,3	7,6	1,4	14,7	10,9	0,7
30,0-80,0. . . .	17,7	10,9	—	17,6	7,6	0,7	14,7	7,6	—
Totale . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

Tumori maligni primitivi delle vie biliari e del fegato (155)

Il quoziente di mortalità per tumori maligni primitivi delle vie biliari e del fegato nei vari settori statistici ha oscillato da un minimo di 0,5 ad un massimo di 17,7; in 39 di essi non si è avuto nessun caso di morte. Poichè la mortalità per l'intero territorio nazionale è stata di 3,9, la prima e la seconda ripartizione statistica sono ambedue in gran parte al di sopra della media: isole di minor frequenza hanno caratteristiche di grande irregolarità. Similmente nella terza ripartizione, che è a bassa mortalità, non si individuano con certezza zone a mortalità più alta. Tuttavia se ne vogliono segnalare alcune quali quelle nelle provincie de L'Aquila, Teramo, Matera, Messina, Sassari e Cagliari.

La tavola 4 ci dà in sintesi la distribuzione del fenomeno nelle tre ripartizioni.

I settori a basso quoziente di mortalità sono percentualmente più elevati nella terza ripartizione mentre quelli ad alto quoziente sono più elevati nella prima ripartizione.

Tav. 4 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI PRIMITIVI DELLE VIE BILIARI E DEL FEGATO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 3,9. . . .	29,4	56,3	87,8	36,8	45,4	80,6	26,4	49,6	87,8
4,0– 7,9. . . .	42,7	33,7	10,8	39,7	40,3	15,8	45,6	42,0	10,8
8,0–11,9. . . .	17,6	8,4	1,4	16,2	7,6	3,6	25,0	5,9	1,4
12,0–15,9. . . .	5,9	0,8	—	4,4	5,1	—	1,5	2,5	—
16,0–19,9. . . .	4,4	0,8	—	2,9	0,8	—	1,5	—	—
20,0–27,6. . . .	—	—	—	—	0,8	—	—	—	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

TUMORI MALIGNI DEL FEGATO SECONDARI O NON SPECIFICATI (156)

Il quoziente di mortalità per tumori maligni del fegato secondari o non specificati, nei vari settori statistici, ha oscillato da un minimo di 0,8 ad un massimo di 47,2; in 4 di essi non si è avuto nessun caso di morte. La mortalità per l'intero territorio nazionale è stata di 10,4. Le regioni più colpite risultano il Piemonte, la Lombardia e la Liguria. Settori ad elevato quoziente sono frequenti nelle Tre Venezie, in Toscana e in Emilia. Per quanto riguarda l'Italia meridionale e in specie le isole c'è da notare, a confronto con altri tipi di tumore, che numerosi settori hanno una mortalità vicina o superiore alla media nazionale. Si segnalano in particolare alcuni settori delle provincie di Caserta, Benevento, L'Aquila, Campobasso, Bari, Matera, Trapani, Palermo, Messina, Caltanissetta, Siracusa e numerosi settori delle tre provincie della Sardegna.

La tavola 5 ci dà in sintesi la distribuzione del fenomeno nelle tre ripartizioni.

Tav. 5 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL FEGATO SECONDARI O NON SPECIFICATI

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 5,9. . . .	8,8	21,9	35,3	8,8	21,0	25,2	4,4	16,0	27,3
6,0–11,9. . . .	38,2	50,4	43,2	30,9	42,0	46,0	38,2	48,7	52,5
12,0–17,9. . . .	25,0	19,3	15,8	29,4	26,9	23,8	29,4	31,1	17,3
18,0–23,9. . . .	11,8	5,0	4,3	19,1	5,9	5,0	20,6	2,5	2,2
24,0–29,9. . . .	10,3	1,7	1,4	8,8	2,5	—	5,9	1,7	0,7
30,0–58,5. . . .	5,9	1,7	—	3,0	1,7	—	1,5	—	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

Da essa risulta che la più alta percentuale dei settori cade, sia per le femmine che per i maschi e in tutte e tre le ripartizioni statistiche, nella classe di mortalità 6,0 - 11,9, cioè quella che include il quoziente di mortalità medio dell'intero territorio nazionale. È inoltre da rilevare che i settori a basso quoziente di mortalità sono in numero percentuale più elevato nella terza ripartizione e che quelli ad alto quoziente sono in numero percentuale più elevato nella prima ripartizione, in armonia con quanto accade generalmente per la mortalità per tumori maligni.

Tumori maligni del pancreas (157)

La mortalità ha oscillato nei vari settori statistici da un minimo di 0,3 ad un massimo di 18,1, mantenendosi nel complesso molto bassa : in molti settori, non si è avuto nessun caso di morte. La mortalità italiana per tumori maligni del pancreas è di 3,4. Le regioni più fortemente colpite sono le Tre Venezie, la Lombardia, il Piemonte, la Liguria e, nell'Emilia-Romagna e Toscana, la zona a nord della linea che va da Massa Carrara a Ravenna. Notevolmente colpite sono il resto della Toscana, dell'Emilia Romagna, la Valle d'Aosta, le Marche e la Sardegna. Nelle zone a bassa mortalità per questa causa si segnala, per una leggera maggiore diffusione della medesima, una zona costituita da alcuni settori della provincia di Roma, Viterbo, Rieti, Latina, Frosinone, L'Aquila, Teramo e la zona intorno a Bari.

La tavola 6 ci dà una descrizione sintetica della diffusione del fenomeno.

Tav. 6 – Settori statistici per ripartizione statistica e secondo la mortalità per tumori maligni del pancreas

(*Distribuzione percentuale*)

Classi di quozienti (*a*)	Maschi			Femmine			Totale		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 3,9. . . .	32,4	47,1	74,1	55,9	68,1	91,4	38,2	53,0	87,1
4,0– 7,9. . . .	42,6	35,3	21,6	33,8	26,0	7,9	48,5	42,0	11,5
8,0–11,9. . . .	17,6	15,1	2,9	7,4	4,2	—	10,3	3,4	1,4
12,0–15,9. . . .	5,9	1,7	0,7	—	—	0,7	1,5	0,8	—
16,0–19,9. . . .	1,5	—	—	2,9	—	—	1,5	0,8	—
20,0–33,7. . . .	—	0,8	0,7	—	1,7	—	—	—	—
Totale . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

Essa dimostra la progressiva diminuzione dei settori ad alto quoziente di mortalità nel passaggio dalla prima alla terza ripartizione.

TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

In questo gruppo sono considerati i tumori maligni del naso, orecchio medio e seni accessori (160), i tumori maligni del laringe (161), i tumori maligni della trachea, bronchi e polmoni (162) specificati come primitivi, i tumori maligni del polmone non specificati se primitivi o secondari (163), i tumori maligni del mediastino (164).

Le cifre assolute, per l'intero territorio nazionale, riguardanti il complesso dei maschi e delle femmine sono le seguenti:

n. nosologico	*morti*
160	162
161	1.352
162	2.313
163	5.004
164	454
Totale	**9.285**

Si ricorda che il numero dei morti per tutti i tumori, comprese le leucemie e i tumori benigni è stato di 76.915. Il gruppo preso in esame costituisce dunque ben il 12,1% del totale dei morti per tumori.

Nel nostro lavoro abbiamo considerato questi tumori in unico gruppo perchè la gran massa è dovuta ai tumori del polmone e non era conveniente separarne gli altri dato l'esiguo numero dei casi che non avrebbe consentito uno studio territoriale bene approfondito. La mortalità per tale gruppo di tumori e per l'intero territorio nazionale è stata di 18,2. Le regioni più colpite sono il Piemonte, la Lombardia, le Tre Venezie, seguite dall'Emilia-Romagna, dalla Toscana, dal Lazio. Le regioni dell'Italia meridionale e le isole hanno una mortalità inferiore alla media nazionale, salvo il settore 3 della provincia di Napoli e il settore 5 della provincia di Messina. In sei settori, infine non si sono avuti casi di morte.

Tali diversità territoriali possono essere meglio valutate esaminando la tavola 7.

Tav. 7 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO RESPIRATORIO
(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 9,9 . . .	2,9	8,4	39,6	67,6	83,2	95,7	5,9	20,2	64,7
10,0– 19,9 . . .	10,3	21,8	36,7	30,9	14,3	3,6	42,7	51,3	33,8
20,0– 29,9 . . .	29,4	32,8	20,9	—	1,7	0,7	32,5	22,7	1,5
30,0– 39,9 . . .	25,0	23,5	2,8	1,5	0,8	—	10,1	3,3	—
40,0–134,0 . . .	32,4	13,5	—	—	—	—	8,8	2,5	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

I settori a basso quoziente di mortalità sono in numero percentuale più elevato nella 3ª ripartizione e quelli ad alto quoziente nella 1ª. È particolarmente indicativa da questo punto di vista la parte della tabella relativa ai maschi (che costituiscono la parte maggiore dei morti per questi tumori : maschi 7.598, femmine 1.687), nella quale il fenomeno assume una particolare regolarità.

Tumori maligni dell'apparato genitale maschile

Sono stati considerati separatamente i tumori maligni della prostata (177), del testicolo (178) e quelli degli « altri organi genitali » (179).

Prostata – La mortalità ha oscillato nei vari settori da un minimo di 1,0 ad un massimo di 50,2. In 31 settori non si sono avuti casi di morte. La mortalità in Italia è stata di 9,5. Analogamente a quanto accade per i tumori maligni del fegato (secondari o non specificati) dell'apparato urinario e della pelle, può dirsi che anche in questo caso numerosi settori della terza ripartizione tendono ad avvicinarsi ai valori della media italiana. Colpisce in particolare, da questo punto di vista, la situazione degli Abruzzi-Molise. Nelle due prime ripartizioni spiccano la mancanza del fenomeno in quasi tutti i settori della provincia di Bolzano e, per contro, la compatta zona di alti quozienti che dalla Liguria e dalle zone limitrofe si estende a comprendere quasi tutto il Piemonte.

La tavola 8, come le altre analoghe tavole, mostra la diversa distribuzione percentuale delle varie classi di quozienti nelle tre ripartizioni statistiche mettendo in evidenza la frequenza dei bassi quozienti nella terza ripartizione e quella degli alti quozienti nelle altre due ripartizioni e specialmente nella prima.

Tav. 8 – Settori statistici per ripartizione statistica e secondo la mortalità per tumori maligni della prostata

(*Distribuzione percentuale*)

Classi di quozienti (*a*)	I Ripartizione	II Ripartizione	III Ripartizione	Classi di quozienti (*a*)	I Ripartizione	II Ripartizione	III Ripartizione
0,0– 5,9. . . .	17,7	21,8	59,0	24,0–29,9. . . .	4,4	1,7	—
6,0–11,9. . . .	33,8	38,7	31,7	30,0–50,2. . . .	4,4	0,8	—
12,0–17,9. . . .	23,5	31,1	7,9				
18,0–23,9. . . .	16,2	5,9	1,4	Totale . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

Testicolo ed « altri organi genitali maschili » – La scarsa mortalità per tumori maligni di questi organi non consente un'illustrazione ulteriore rispet-

to a quella visiva che si è fatta con il cartogramma. Solo si vuol segnalare quella zona compatta e piuttosto vasta a mortalità per tumore maligno del testicolo relativamente più alta (la media nazionale è 0,8) che si estende in massima parte in una zona rapportabile al decorso del Po e dei suoi affluenti. Per completezza si riporta la tavola 9 che permette deduzioni analoghe a quelle fatte per altri tumori.

Tav. 9 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL TESTICOLO E DEGLI « ALTRI ORGANI GENITALI MASCHILI »

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	TESTICOLO			CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	ALTRI ORGANI GENITALI MASCHILI		
	I	II	III		I	II	III
0,0– 0,9	48,5	65,5	85,6	0,0–0,9	79,4	83,2	85,6
1,0– 1,9	22,1	17,6	5,0	1,0–1,9	10,3	9,3	8,6
2,0– 2,9	17,6	10,1	3,6	2,0–2,9	5,9	2,5	3,6
3,0– 3,9	5,9	3,4	3,6	3,0–3,9	2,9	2,5	0,7
4,0– 4,9	—	1,7	1,5	4,0–4,9	1,5	—	1,5
5,0–11,2	5,9	1,7	0,7	5,0–7,4	—	2,5	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

TUMORI MALIGNI DEL RENE, DELLA VESCICA E DEGLI ALTRI ORGANI URINARI (180-181)

Sono stati considerati, nel loro insieme, tutti i tumori relativi all'apparato urinario. La mortalità ha oscillato da un minimo di 0,6 ad un massimo di 18,3. In 19 settori non si è avuto alcun caso di morte. Poichè la mortalità in Italia è stata di 5,1, può dirsi che, per i tumori dell'apparato urinario, anche nella terza ripartizione statistica sono diversi i settori che salgono verso la media nazionale, pur senza che nel complesso venga alterato quel distacco che la tiene separata dalle altre due ripartizioni. Come impressione sintetica, ricavabile dall'osservazione del cartogramma, si mette in evidenza la rassomiglianza di esso con quello dei tumori intestinali, più evidente se si limita l'osservazione alle prime due ripartizioni statistiche.

La tavola 10 dimostra la frequenza dei bassi quozienti nella terza ripartizione e la relativa più elevata frequenza dei quozienti più alti nelle altre due ripartizioni. La tavola dimostra anche come nelle femmine predominino quozienti di mortalità bassi, qualunque sia la ripartizione statistica.

Tav. 10 - SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO URINARIO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0- 3,9. . . .	16,2	25,2	46,1	66,2	59,7	86,3	30,9	34,5	66,9
4,0- 7,9. . . .	38,2	33,7	35,3	26,5	31,1	13,7	47,0	48,7	30,9
8,0-11,9. . . .	26,5	27,7	16,5	4,4	8,4	—	16,2	16,0	2,2
12,0-15,9. . . .	10,3	7,6	1,4	2,9	—	—	1,5	—	—
16,0-19,9. . . .	4,4	5,0	—	—	0,8	—	4,4	0,8	—
20,0-27,7. . . .	4,4	0,8	0,7	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

TUMORI MALIGNI DELLA PELLE

Sono stati considerati insieme i melanomi maligni (190) e gli « altri tumori maligni della pelle » (191).

La mortalità ha oscillato nei vari settori da un minimo di 0,3 ad un massimo di 9,1. In 64 settori non si sono avuti casi di morte. La mortalità in Italia è stata di 1,7. Può perciò dirsi che anche per questi tumori maligni sono piuttosto numerosi i settori della terza ripartizione che raggiungono e superano il livello nazionale. La tavola 11 mostra evidente la consistenza di questa osservazione. Infatti è la seconda ripartizione che prende il posto generalmente tenuto dalla terza per quanto riguarda l'elevata frequenza dei settori a basso quoziente di mortalità e ciò per effetto dei settori a basso quoziente di mortalità nelle femmine. I maschi, infatti, si comportano secondo la regola generale, anzi, si può dire, in maniera più tipica che per altri tumori. Va anche segnalata la zona di addensamento di settori ad alto quoziente di mortalità in Piemonte e Liguria che ricorda la situazione della mortalità per tumori maligni della prostata.

Tav. 11 - SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA PELLE

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0- 1,9. . . .	36,8	58,0	68,3	55,9	72,2	59,0	41,2	70,6	64,0
2,0- 3,9. . . .	36,8	31,9	22,3	20,6	20,2	24,5	30,9	21,0	28,1
4,0- 5,9. . . .	13,2	7,6	5,8	11,8	4,2	10,1	20,6	8,4	4,3
6,0- 7,9. . . .	7,4	1,7	2,9	4,4	1,7	2,9	4,4	—	2,2
8,0- 9,9. . . .	2,9	0,8	—	4,4	1,7	1,4	2,9	—	1,4
10,0-15,4. . . .	2,9	—	0,7	2,9	—	2,1	—	—	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

TUMORI MALIGNI DEL CERVELLO E DELLE ALTRE PARTI DEL SISTEMA NERVOSO (193)

La mortalità ha oscillato nei vari settori da un minimo di 0,4 ad un massimo di 8,8. In 99 settori non si sono avuti casi di morte. In Italia la mortalità è stata di 1,6. La zona più colpita può situarsi a nord di una linea che va da Massa Carrara a Ravenna.

La tavola 12 dimostra il consueto fenomeno della progressiva diminuzione dei settori ad alto quoziente di mortalità e del progressivo aumento dei settori a basso quoziente di mortalità nel passaggio dalla prima alla terza ripartizione.

Tav. 12 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL CERVELLO E DELLE ALTRE PARTI DEL SISTEMA NERVOSO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 0,9	25,0	42,0	67,7	27,9	53,8	77,0	19,1	37,0	62,6
1,0– 1,9	25,0	19,3	10,1	25,0	16,0	10,8	32,3	29,4	27,4
2,0– 2,9	17,7	15,2	10,1	23,5	14,3	4,3	19,1	18,5	7,9
3,0– 3,9	10,3	10,9	7,2	10,3	9,2	5,8	19,1	10,1	2,1
4,0– 4,9	8,8	4,2	2,1	5,9	0,8	1,4	4,4	1,7	—
5,0– 5,9	7,3	4,2	1,4	4,4	2,5	0,7	3,0	2,5	—
6,0–12,5	5,9	4,2	1,4	3,0	3,4	—	3,0	0,8	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

LINFOSARCOMA, RETICOLOSARCOMA, MORBO DI HODGKIN, ALTRI LINFOMI, MIELOMA MULTIPLO (200-203)

In questo gruppo si sono considerati globalmente linfosarcoma e reticolosarcoma, morbo di Hodgkin, altre forme di linfomi e mieloma multiplo. Il numero assoluto di morti per tali malattie, in tutto il territorio nazionale, è stato di 2.627 (di cui 1.556 maschi e 1.071 femmine) cioè il 3,4 % dei morti per tumori (76.915). L'esiguità dell'incidenza sulla mortalità totale per tumore ha consigliato di considerare insieme queste forme anche se altri criteri potevano suggerire diversamente.

La mortalità per questo gruppo di tumori è stata in Italia di 5,1. Osservando il cartogramma si nota una scarsa diffusione del fenomeno nella terza ripartizione mentre un'accentuazione dello stesso si evidenzia nella prima ripartizione e nella parte settentrionale della seconda. I valori della classe che include la media nazionale (5,1) si osservano in tutte le regioni,

comunque prevalentemente nell'Italia Centrale e in Sicilia. I settori a mortalità zero sono 19 e nessuno di essi di pianura : nella maggior parte sono settori di « montagna interna » e di « collina interna » e solo alcuni di « collina litoranea ». Tra i settori a più bassa mortalità (0,1-1,9) solo alcuni, e spesso non completamente, sono di pianura. Per contro i settori a più elevata mortalità sono situati per la maggior parte in pianura : si noti il loro addensamento, su una fascia quasi continua, lungo la pianura padana.

Naturalmente non si vuole attribuire al rilievo un particolare valore, chè gli elementi a disposizione non autorizzano a dargliene, tuttavia non lo si è voluto passare del tutto sotto silenzio.

Nella distribuzione dei settori secondo classi di ampiezza dei quozienti di mortalità (tav. 13) non si notano grandi differenze tra la prima e la seconda ripartizione statistica, mentre nella terza ripartizione, come per gli altri tumori presi in considerazione, la maggior parte dei settori presenta una bassa mortalità.

Tav. 13 - SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER LINFOSARCOMA, RETICOLOSARCOMA, MORBO DI HODGKIN, ALTRI LINFOMI, MIELOMA MULTIPLO

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0- 1,9. . . .	8,8	16,8	26,6	22,1	27,8	42,5	10,3	10,9	26,6
2,0- 3,9. . . .	16,2	13,5	29,5	27,9	23,5	31,7	19,1	26,9	40,3
4,0- 5,9. . . .	19,1	22,7	20,2	20,6	19,3	15,1	17,7	21,0	24,5
6,0- 7,9. . . .	10,3	10,9	18,7	8,8	16,0	5,8	26,5	23,5	5,0
8,0- 9,9. . . .	19,1	13,5	3,6	16,2	5,9	1,4	19,1	9,3	1,4
10,0-11,9. . . .	10,3	10,9	—	2,9	5,0	1,4	4,4	5,9	2,2
12,0-13,9. . . .	7,4	5,0	0,7	1,5	0,8	0,7	2,9	0,8	—
14,0-25,1. . . .	8,8	6,7	0,7	—	1,7	1,4	—	1,7	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

LEUCEMIE ED ALEUCEMIE (204)

La mortalità per leucemie presenta nell'insieme un comportamento simile a quello degli altri tumori maligni, cioè un'intensità decrescente del fenomeno dalla prima alla terza ripartizione statistica (tav. 14).

La mortalità per leucemie in Italia, nell'anno in esame, è stata del 5,2. Nella maggior parte dei settori la mortalità presenta valori vicini alla media. Il valore minimo di 0,5 si ha in un settore della provincia di Brescia e quello massimo di 21,1 in un settore della provincia di Bolzano. In numerosi settori (22) non si è avuto nessun caso di morte per leucemie e solo in 5 settori si sono avuti quozienti superiori a 20. Le regioni che nel

complesso sono più uniformemente interessate sono la Toscana e l'Emilia-Romagna. Inoltre va messo in evidenza che in alcune provincie, come Bolzano e le tre provincie sarde, coesistono settori in cui non vi sono stati morti per leucemie con settori ad alti quozienti di mortalità.

Tav. 14 – SETTORI STATISTICI PER RIPARTIZIONE STATISTICA E SECONDO LA MORTALITÀ PER LEUCEMIA

(*Distribuzione percentuale*)

CLASSI DI QUOZIENTI (*a*)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0,0– 3,9. . . .	38,2	29,7	49,6	45,6	52,6	56,9	35,3	28,7	51,1
4,0– 7,9. . . .	30,9	39,8	36,0	30,9	33,9	36,7	35,3	58,8	41,7
8,0–11,9. . . .	16,2	24,6	10,1	17,6	9,3	5,0	23,5	10,9	6,5
12,0–15,9. . . .	5,9	5,1	3,6	5,9	3,4	1,4	4,4	0,8	0,7
16,0–19,9. . . .	5,9	—	0,7	—	—	—	1,5	—	—
20,0–42,6. . . .	2,9	0,8	—	—	0,8	—	—	0,8	—
TOTALE . . .	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**100,0**

(*a*) Vedi nota a pag. 510.

La tavola 14, analogamente a quanto accade per gli altri tumori del sistema linfatico ed ematopoietico non mette che scarsamente in rilievo il fenomeno della progressiva diminuzione dei quozienti elevati nel passaggio dalla prima alla seconda ripartizione statistica mentre esso è ben evidente quando si passa a considerare la terza ripartizione.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno studiato la mortalità per i principali tumori maligni in Italia nel 1960. La peculiarità del lavoro è la scelta dell'unità territoriale sulla base della quale il fenomeno è stato distribuito. Tale unità è il «Settore statistico», particolarmente adatto allo studio della distribuzione territoriale dei fenomeni, perchè da un lato assicura una omogeneità di ambiente maggiore della provincia, dall'altro evita l'eccessiva dispersione che si avrebbe ricorrendo come base territoriale ai comuni.

Anche se lo studio è stato condotto sulla mortalità di un solo anno, tuttavia si ritiene che esso sia utile per una migliore definizione delle zone a diverso grado di mortalità e per l'individuazione di isole a comportamento diverso da quello della zona circostante.

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont étudié la mortalité par les principales tumeurs malignes en Italie pendant 1960. La caractéristique de cette étude est le choix de l'unité territoriale de base utilisée pour la répartition du phenomène.

Cette unité est le «Secteur statistique», très convenable pour l'étude de la répartition territoriale des phenomènes, car il garantit une plus grande homogénéité d'ambiance que la province, tout en évitant la dispersion excessive qu'on aurait en choisissant comme base territoriale les Communes.

Bien que l'étude considère la mortalité d'une année seulement, on estime qu'elle est utile pour une meilleure définition des zones ayant un taux différent de mortalité et pour l'individualisation des îles à conduite diverse par rapport à la zone environnante.

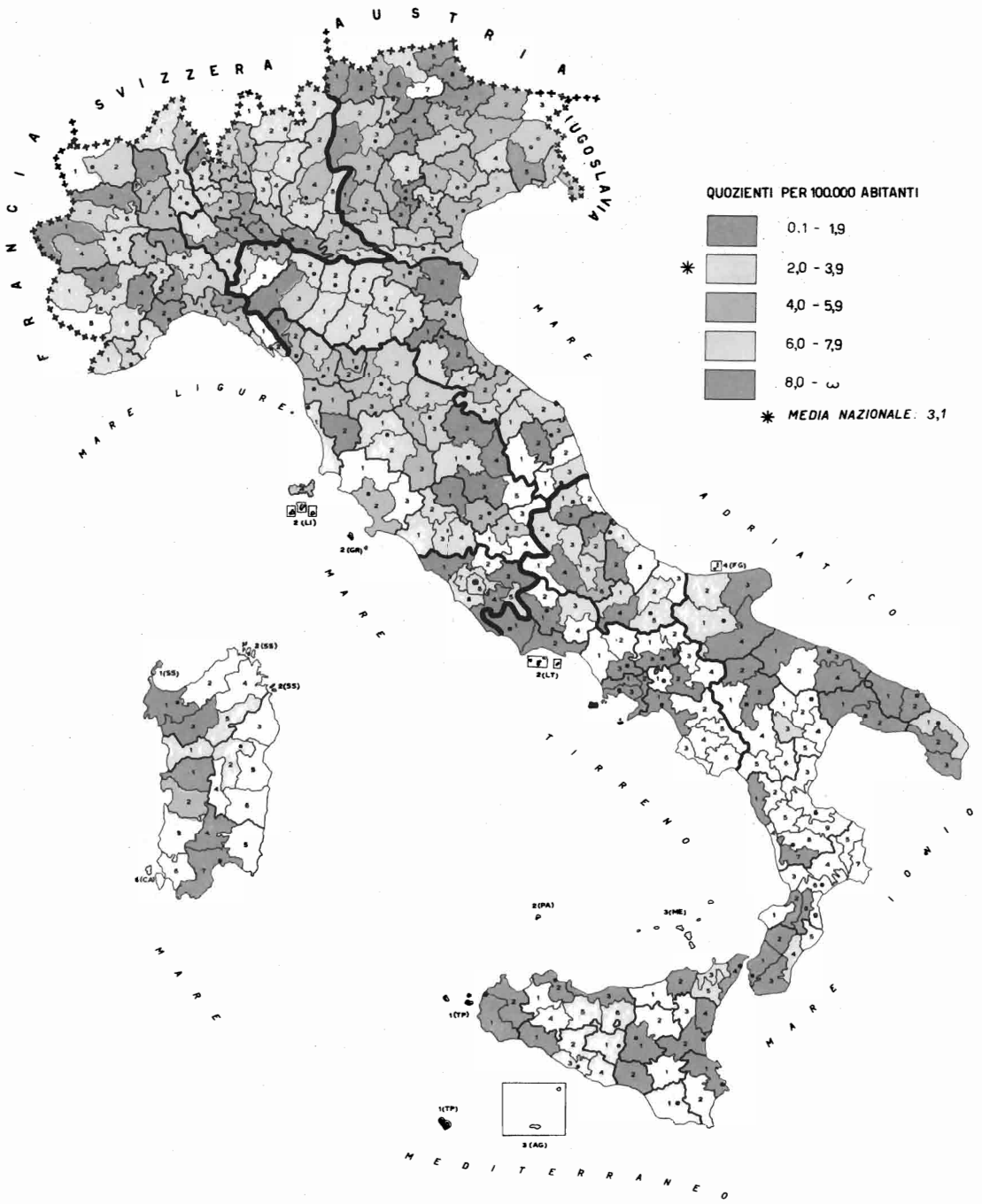
SUMMARY

The Authors have studied death rates for main malignant tumours in Italy in 1960. The feature of this study, is the territorial unit, on the basis of which the phenomena was distributed.

Such unit was the « Statistical Unit », which is particularly suitable for studying the territorial distributicn of phenomena, because on the one hand, it assures a homogeneity of the largest environment of the province and on the other, avoids the excessive dispersion which would occur if Communes were used as territorial units.

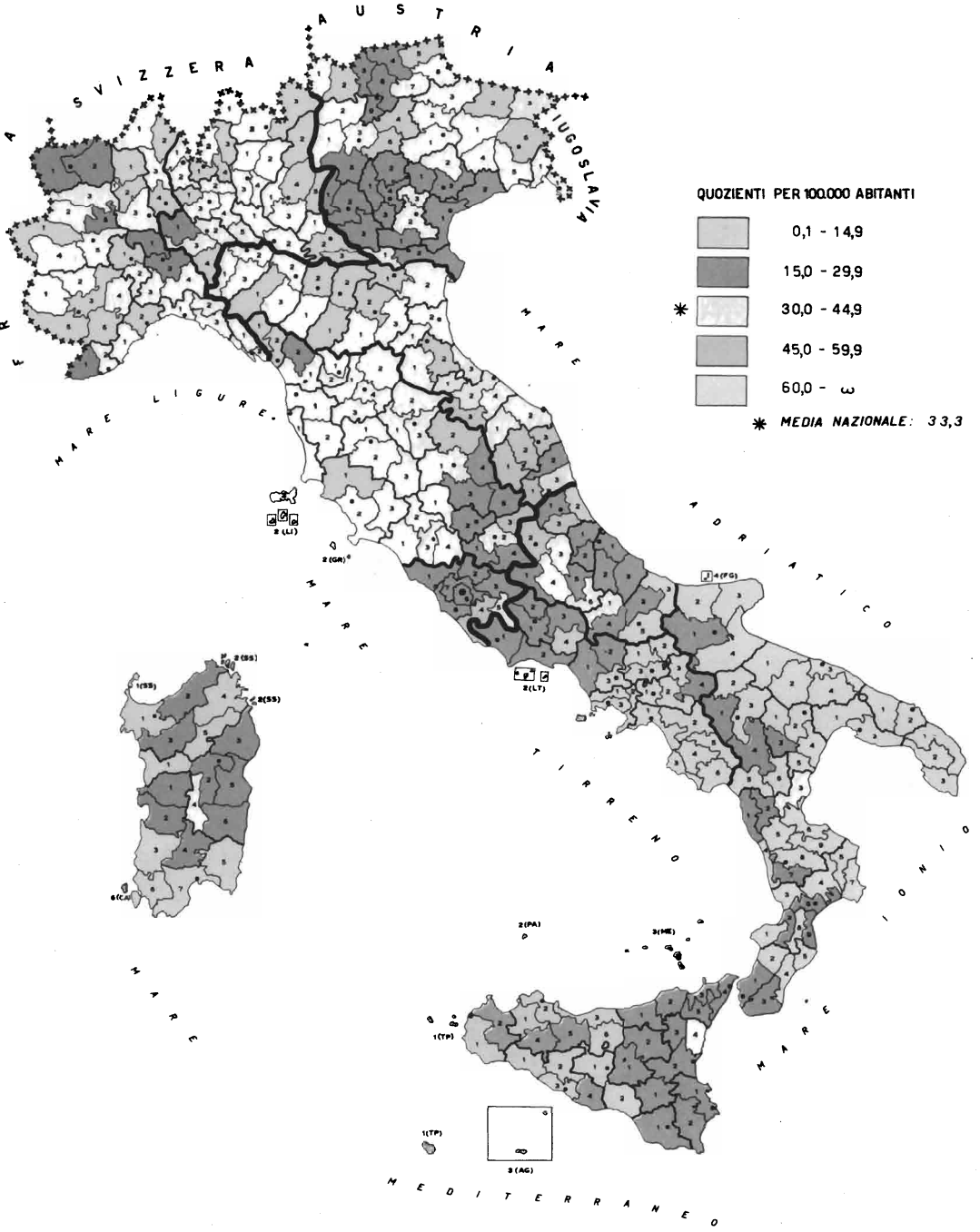
Even though the study of the death rates was only carried out for one year, it is held that such a study is useful for better defining the zones with different degrees of mortality and for locating islands, where the phenomena behaves in a different way from the surrounding area.

TUMORI MALIGNI DELL'ESOFAGO (150)



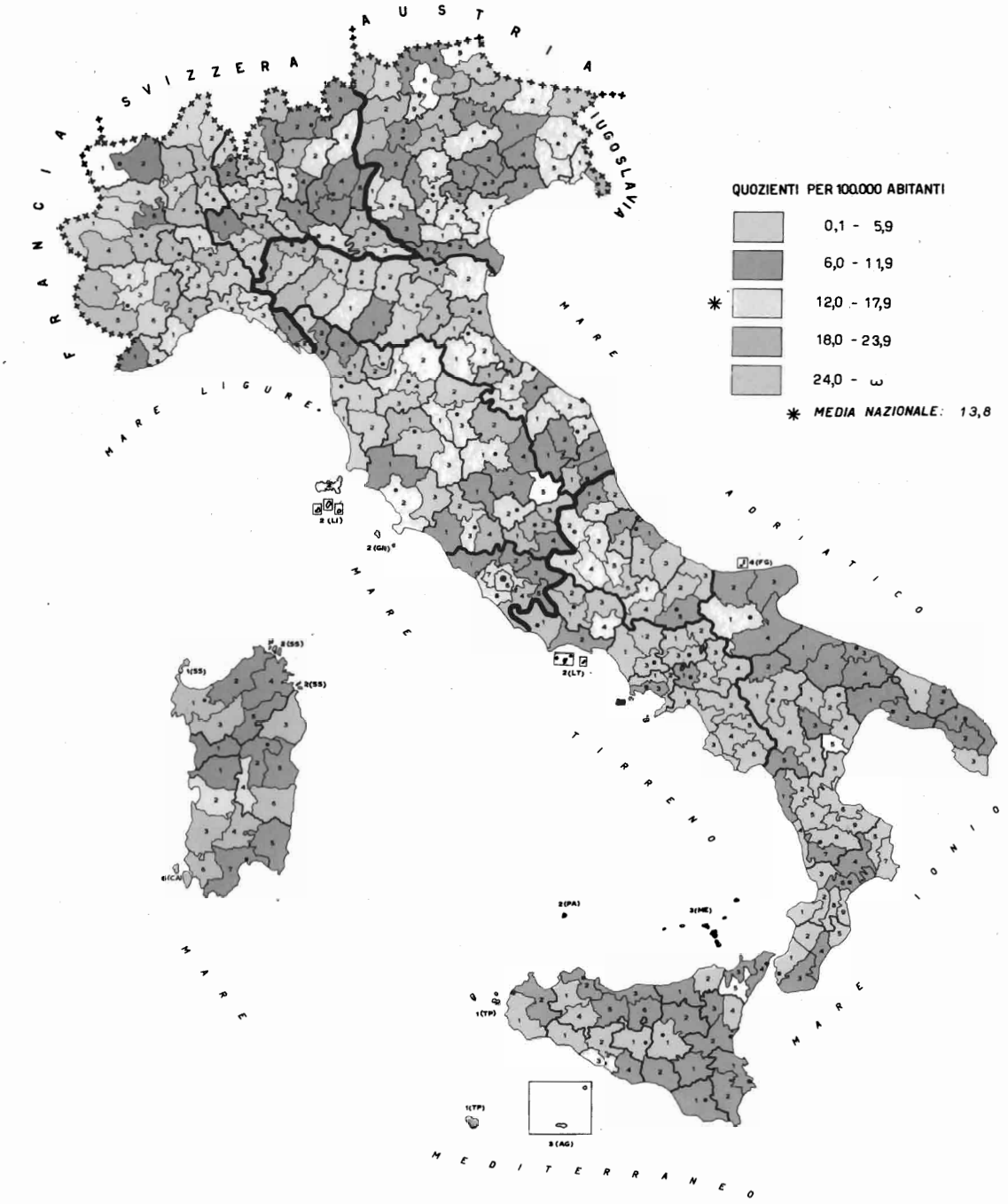
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO (151)



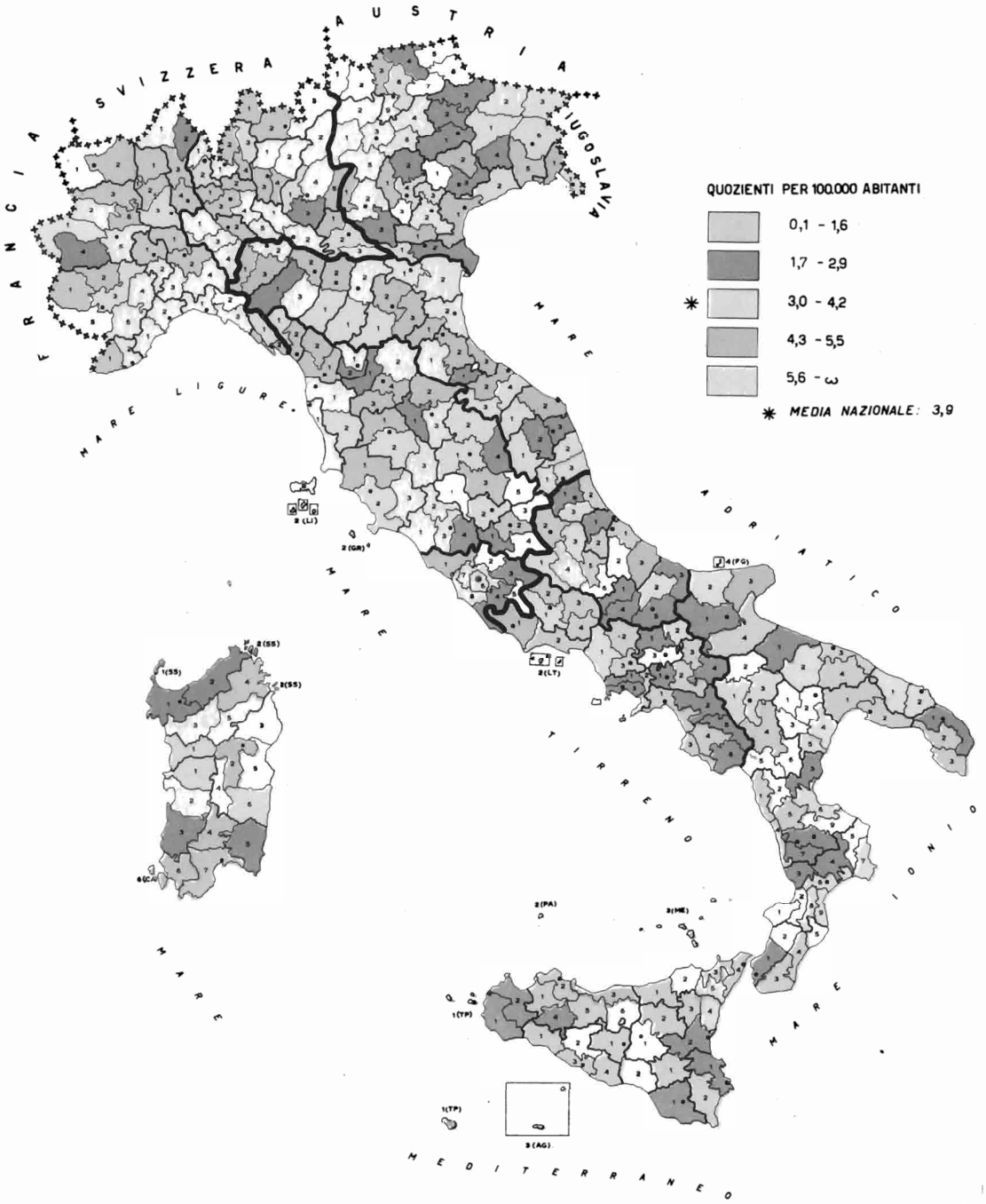
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DELL'INTESTINO E DEL RETTO (152-154)



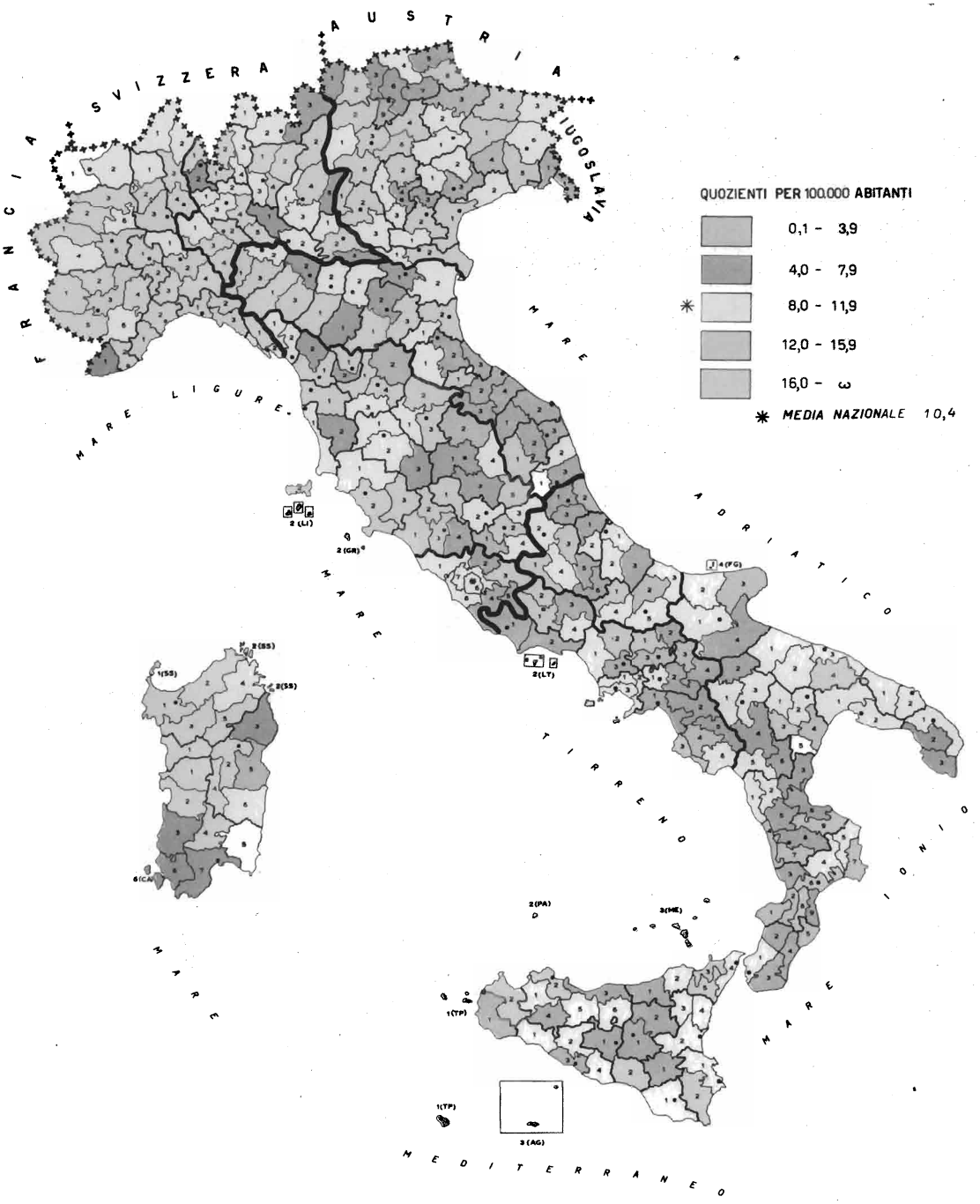
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI PRIMITIVI DELLE VIE BILIARI E DEL FEGATO (155)



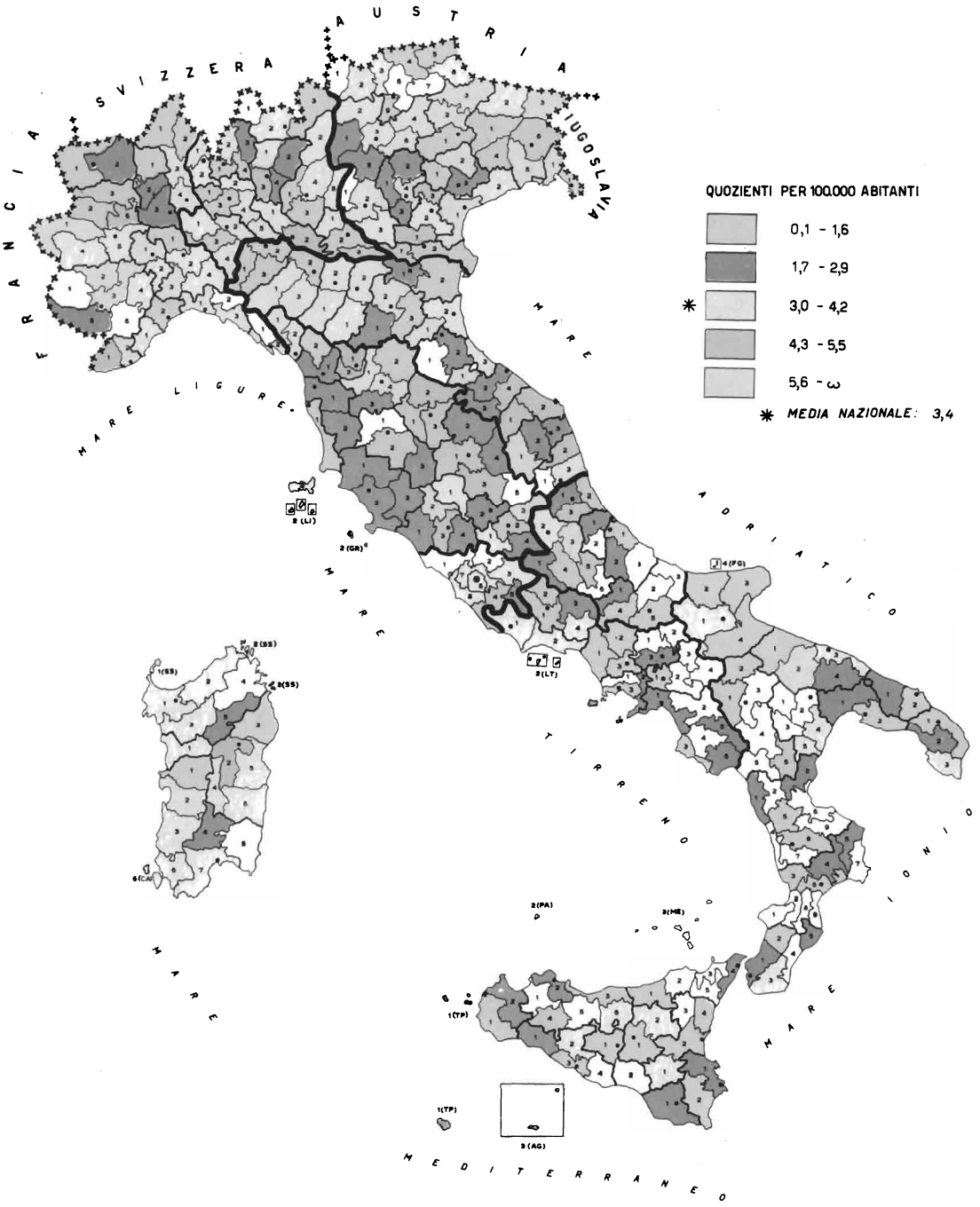
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DEL FEGATO SECONDARI O NON SPECIFICATI (156)



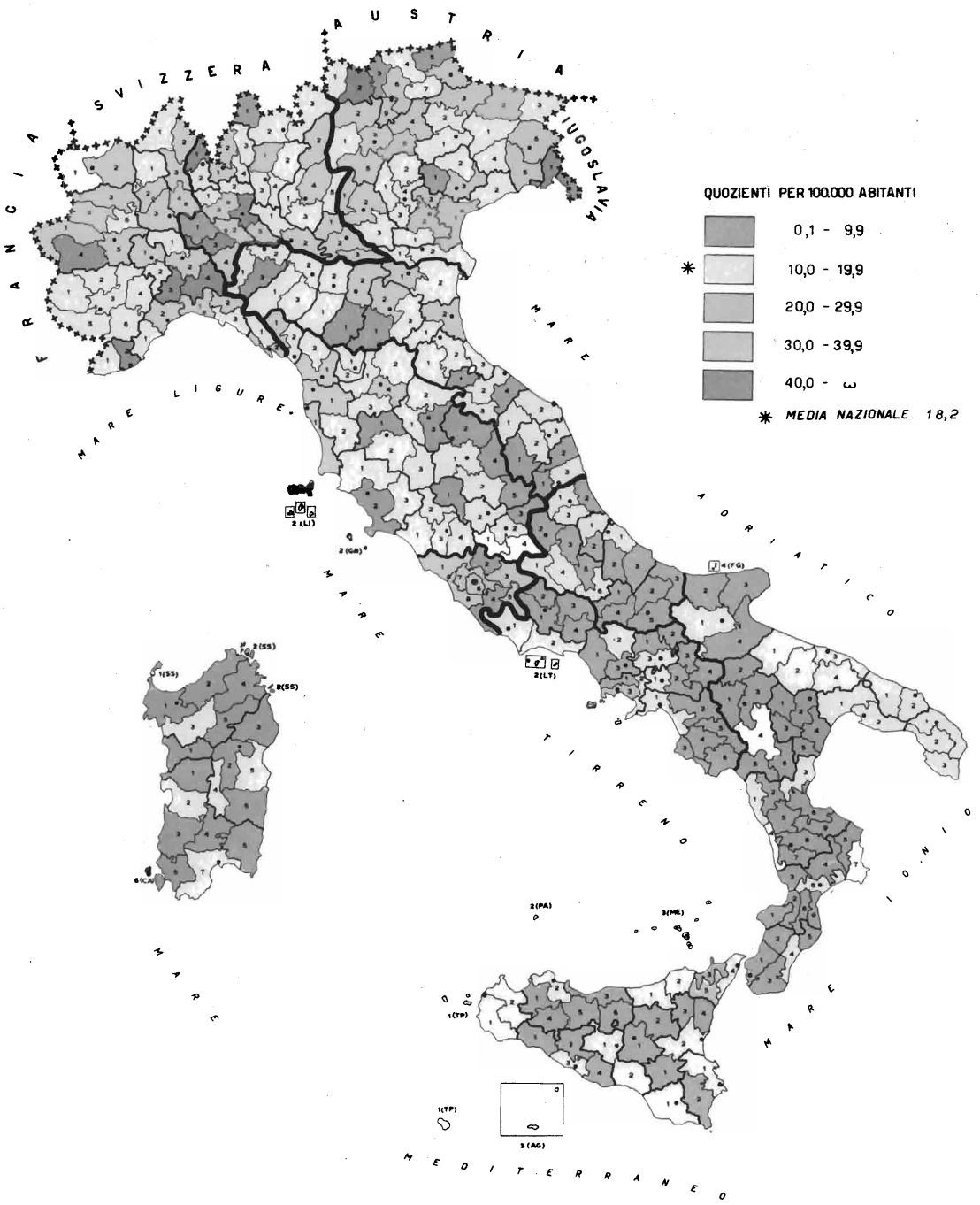
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DEL PANCREAS (157)



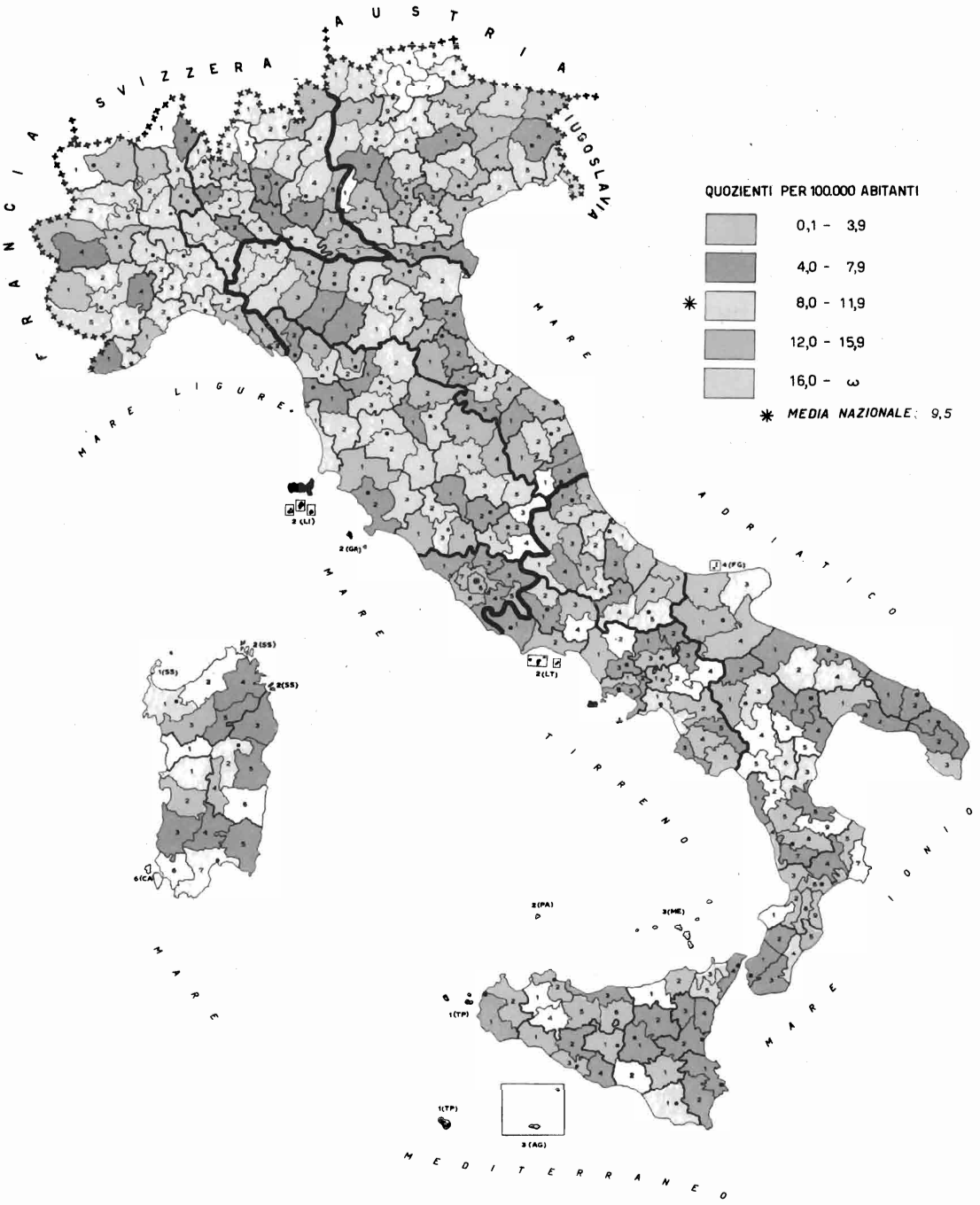
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO RESPIRATORIO (160-165)



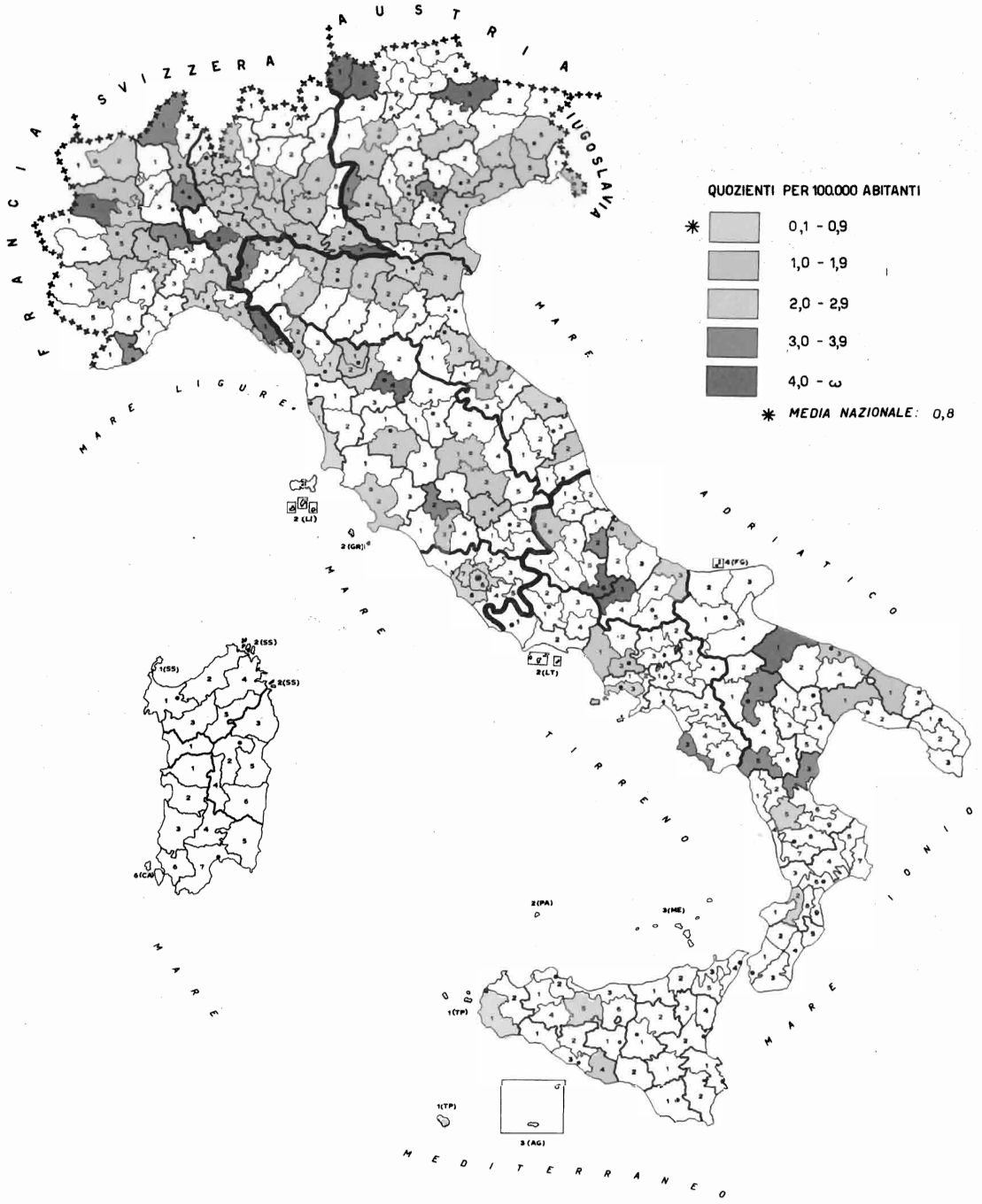
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DELLA PROSTATA (177)



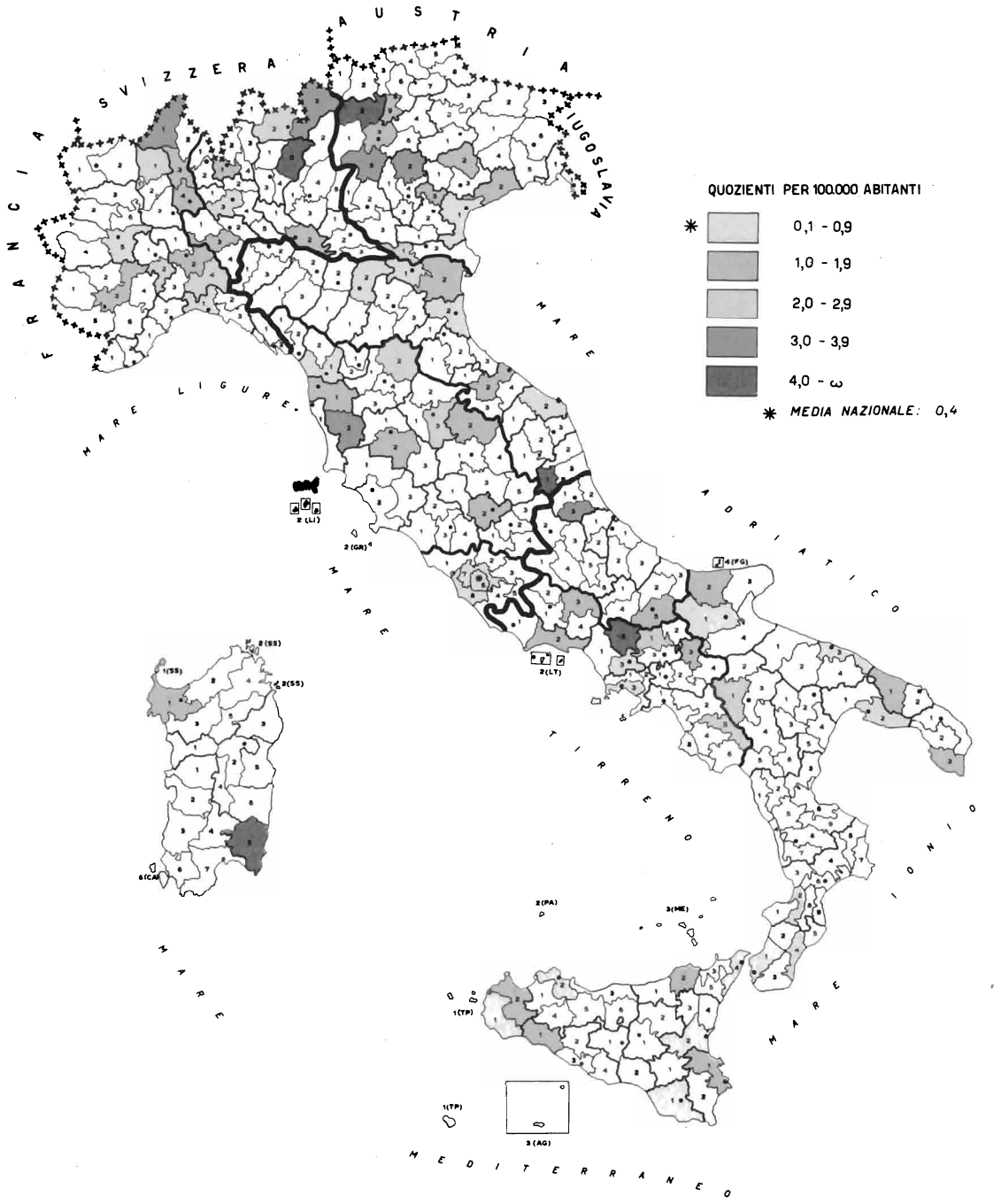
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DEL TESTICOLO (178)



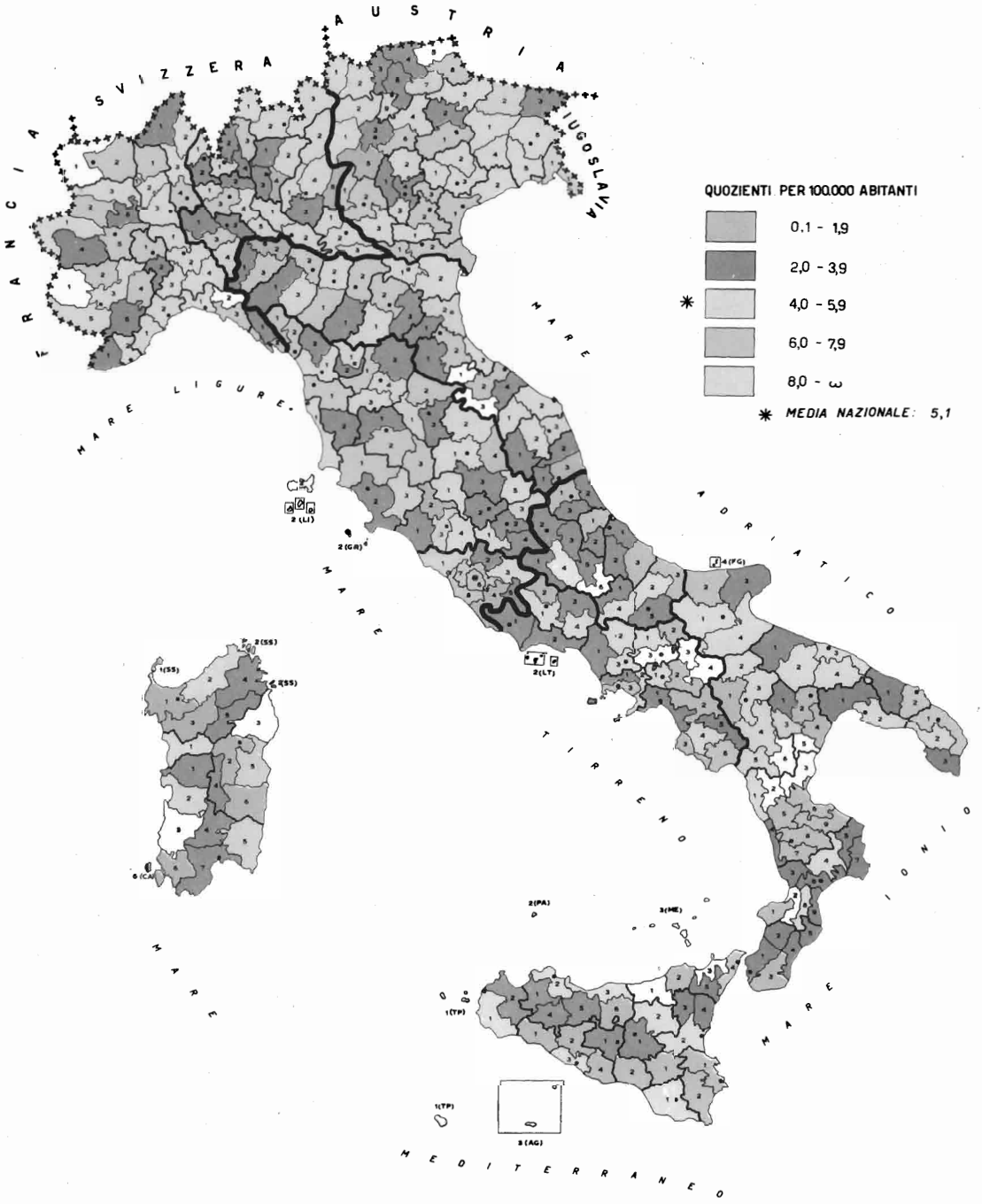
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DI ALTRI E NON SPECIFICATI ORGANI GENITALI MASCHILI (179)



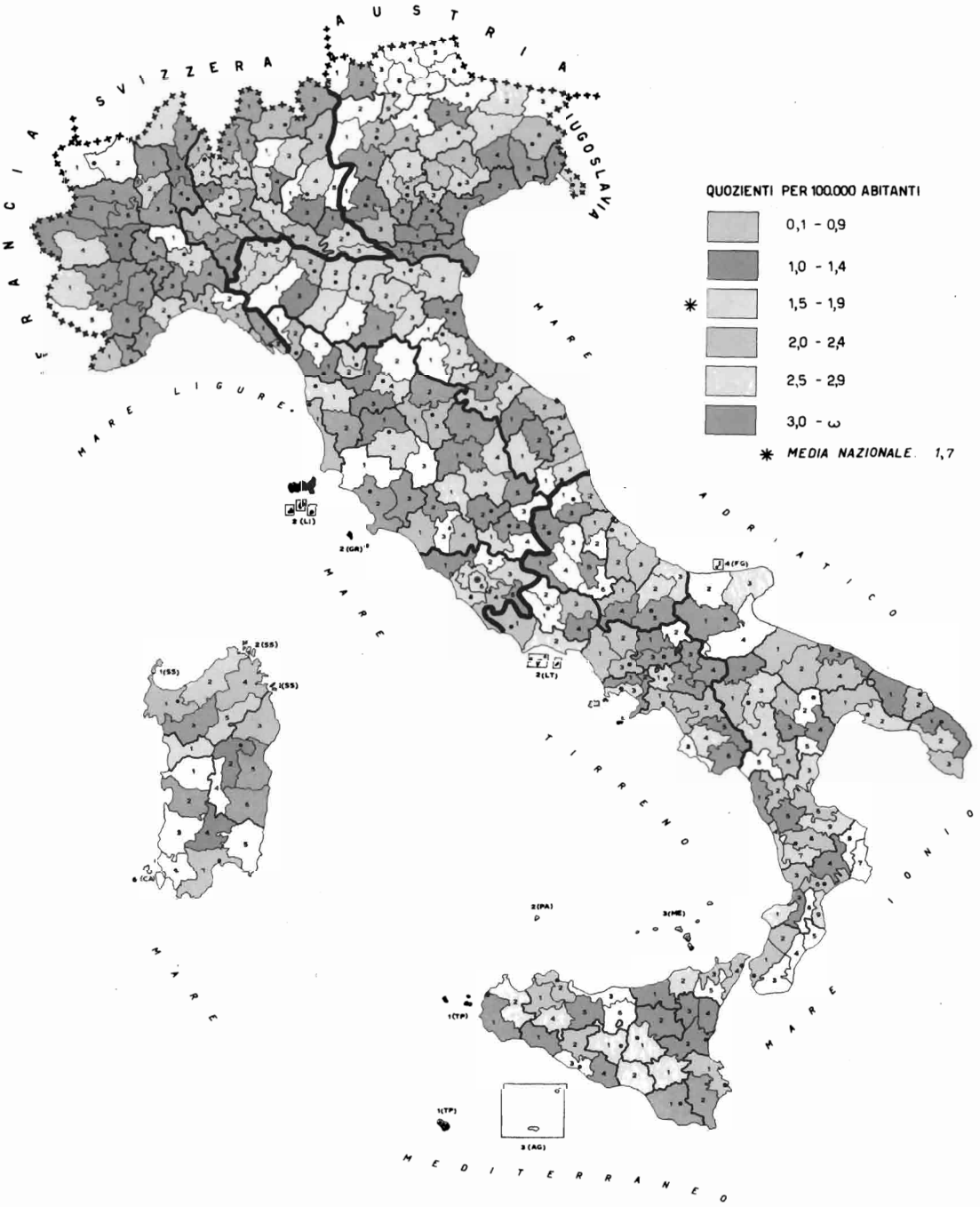
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DEL RENE, DELLA VESCICA E DEGLI ALTRI ORGANI URINARI (180 - 181)



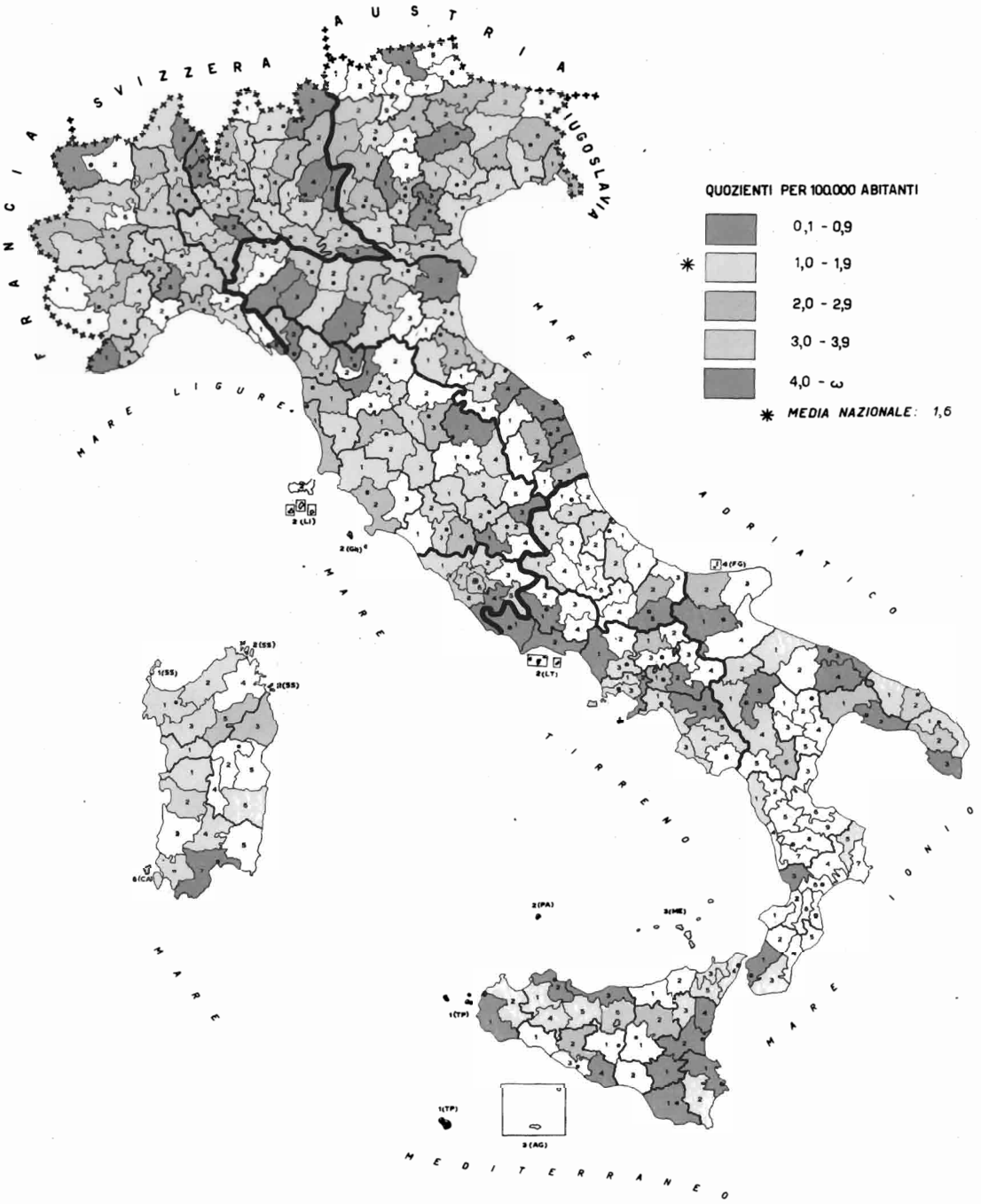
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DELLA PELLE (190 - 191)



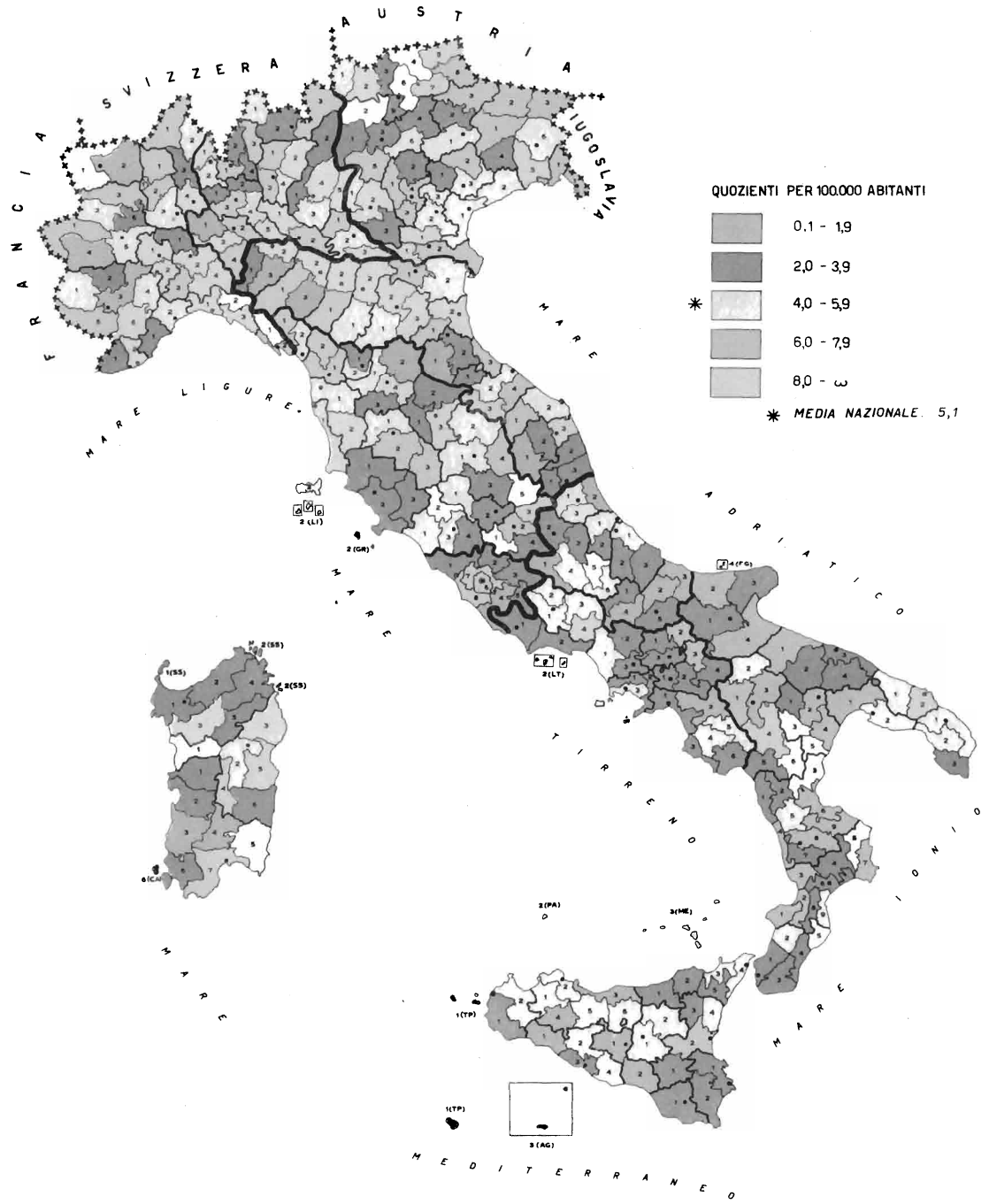
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

TUMORI MALIGNI DEL CERVELLO E DELLE ALTRE PARTI DEL SISTEMA NERVOSO (193)



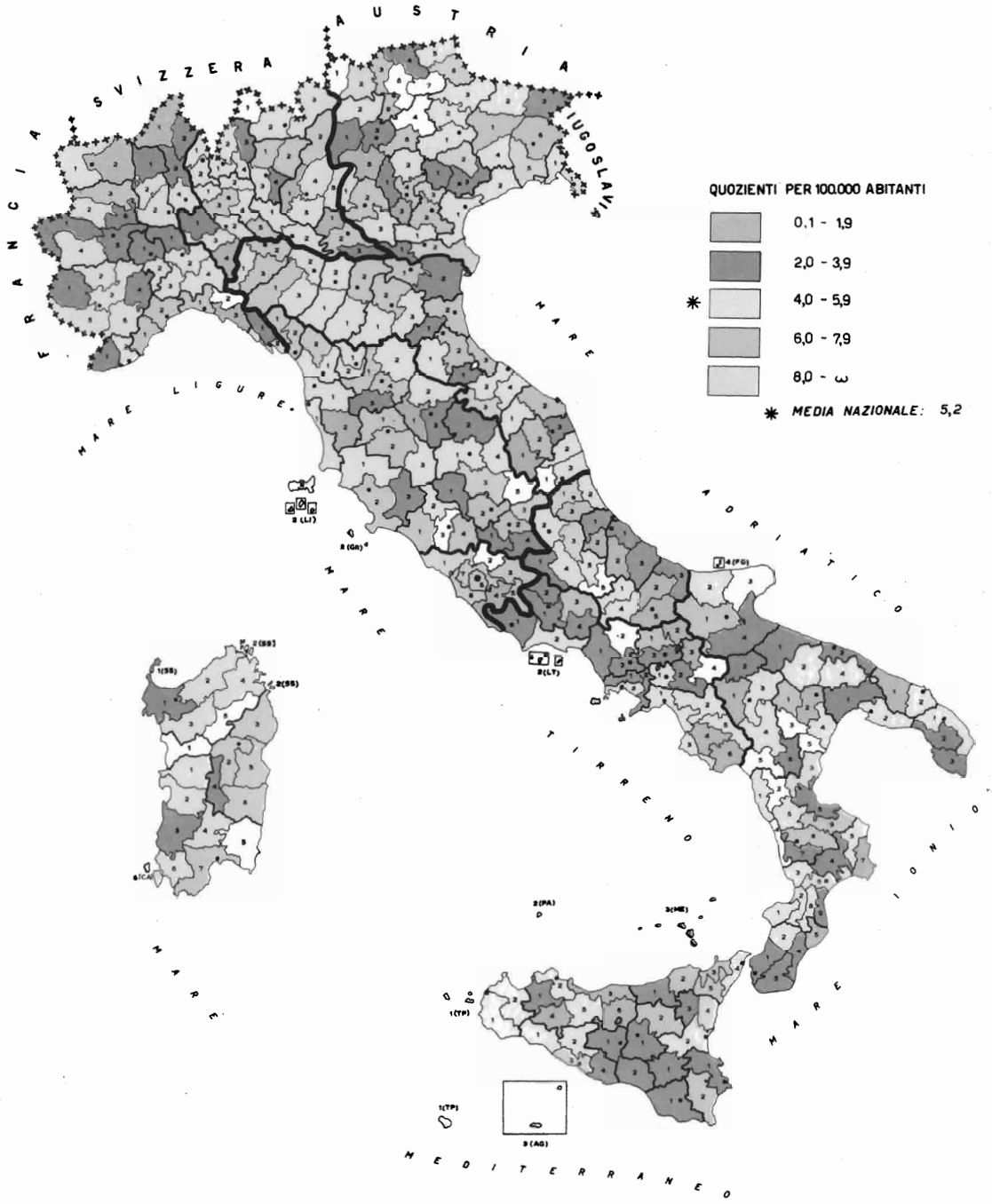
ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

LINFOSARCOMA, RETICOLOSARCOMA, MORBO DI HODGKIN, ALTRE FORME DI LINFOMI E MIELOMA MULTIPLO (200-203)



ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

LEUCEMIE ED ALEUCEMIE (204)



ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

Prosp. 1 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'ESOFAGO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	11,3	6,5	10,5	4,8	3,7	2,6	—	—	—	4,7
Vercelli	1,0	5,6	4,3	—	—	—	—	—	—	4,0
Novara	3,3	4,4	2,7	3,4	—	—	—	—	—	3,3
Cuneo	2,5	0,9	3,7	1,1	0,0	2,9	—	—	—	2,2
Asti	4,3	2,7	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Alessandria	1,5	3,9	10,7	6,4	—	—	—	—	—	4,6
Valle d'Aosta	0,0	7,2	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Imperia	3,1	7,4	—	—	—	—	—	—	—	4,5
Savona	3,5	8,1	—	—	—	—	—	—	—	6,6
Genova	4,4	13,5	4,7	—	—	—	—	—	—	4,6
La Spezia	0,0	2,8	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Varese	13,4	2,0	—	—	—	—	—	—	—	4,6
Como	4,8	6,4	4,3	4,7	—	—	—	—	—	4,9
Sondrio	0,0	3,5	3,7	—	—	—	—	—	—	3,1
Milano	3,3	4,3	5,2	9,5	8,0	—	—	—	—	5,3
Bergamo	7,6	3,5	2,6	2,0	—	—	—	—	—	3,1
Brescia	6,0	7,9	3,5	5,9	2,7	—	—	—	—	5,3
Pavia	2,4	10,6	8,8	2,4	—	—	—	—	—	6,3
Cremona	5,7	8,8	—	—	—	—	—	—	—	7,3
Mantova	7,5	4,2	2,9	—	—	—	—	—	—	4,5
Bolzano	11,4	21,1	4,7	2,7	10,6	9,3	0,0	13,6	7,0	7,8
Trento	20,5	7,3	7,0	11,2	4,7	9,5	—	—	—	8,2
Verona	8,8	4,9	6,4	—	—	—	—	—	—	5,7
Vicenza	5,1	2,9	9,8	1,7	—	—	—	—	—	3,9
Belluno	6,6	4,6	15,3	—	—	—	—	—	—	7,8
Treviso	5,9	4,7	6,1	—	—	—	—	—	—	5,6
Venezia	5,4	6,7	—	—	—	—	—	—	—	5,7
Padova	6,4	5,0	3,9	—	—	—	—	—	—	5,1
Rovigo	3,2	7,0	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Udine	5,2	5,0	0,0	2,8	9,5	6,7	—	—	—	5,9
Gorizia	7,2	—	—	—	—	—	—	—	—	7,2
Trieste	6,8	—	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Piacenza	3,5	5,5	0,0	—	—	—	—	—	—	3,7
Parma	1,9	3,2	7,1	—	—	—	—	—	—	3,6
Reggio nell'Emilia	2,8	3,3	—	—	—	—	—	—	—	3,1
Modena	3,4	3,6	—	—	—	—	—	—	—	3,5
Bologna	3,0	2,6	3,0	—	—	—	—	—	—	2,7
Ferrara	4,9	0,5	—	—	—	—	—	—	—	2,9
Ravenna	1,9	4,5	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Forlì	2,8	0,9	4,1	—	—	—	—	—	—	2,5
Pesaro e Urbino	2,6	4,3	2,8	2,6	—	—	—	—	—	3,4
Ancona	2,1	3,4	—	—	—	—	—	—	—	3,1
Macerata	0,0	1,0	4,1	—	—	—	—	—	—	2,4
Ascoli Piceno	0,0	0,0	2,9	—	—	—	—	—	—	1,5

Segue Prosp. 1 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'ESOFAGO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	1,9	4,6	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Lucca	4,5	6,3	—	—	—	—	—	—	—	4,8
Pistoia	4,7	5,6	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Firenze	4,7	6,7	4,7	7,3	—	—	—	—	—	6,3
Livorno	3,5	6,8	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Pisa	5,2	1,8	—	—	—	—	—	—	—	4,7
Arezzo	5,5	7,7	6,5	—	—	—	—	—	—	6,4
Siena	2,8	2,6	4,5	—	—	—	—	—	—	3,3
Grosseto	0,0	4,9	0,0	—	—	—	—	—	—	1,8
Perugia	3,4	0,9	0,8	0,9	0,0	—	—	—	—	1,7
Terni	1,5	4,3	—	—	—	—	—	—	—	3,5
Viterbo	2,2	3,5	2,8	2,1	—	—	—	—	—	2,6
Rieti	0,0	6,1	0,0	0,0	—	—	—	—	—	2,3
Roma	1,1	0,0	0,9	0,4	2,5	2,6	—	—	—	2,2
Latina	1,3	1,2	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Frosinone	1,1	0,0	2,4	0,0	—	—	—	—	—	1,0
Caserta	0,0	0,0	0,5	—	—	—	—	—	—	0,3
Benevento	0,0	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	0,3
Napoli	0,5	1,9	1,6	—	—	—	—	—	—	1,5
Avellino	0,0	1,5	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,4
Salerno	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,4
L'Aquila	0,0	3,3	3,0	1,1	3,1	4,1	—	—	—	2,2
Teramo	3,3	0,0	1,7	—	—	—	—	—	—	1,5
Pescara	1,1	6,0	—	—	—	—	—	—	—	2,3
Chieti	3,2	1,2	0,0	—	—	—	—	—	—	1,8
Campobasso	2,1	2,8	0,0	1,4	3,8	—	—	—	—	2,3
Foggia	2,2	2,3	1,5	0,5	—	—	—	—	—	1,6
Bari	0,5	0,0	0,4	0,5	—	—	—	—	—	0,4
Taranto	0,7	0,3	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Brindisi	0,5	1,3	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Lecce	2,0	1,0	1,1	—	—	—	—	—	—	1,5
Potenza	0,0	1,1	0,9	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,4
Matera	0,0	0,0	3,6	0,0	0,0	—	—	—	—	0,5
Cosenza	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,3
Catanzaro	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,3
Reggio di Calabria	0,7	0,7	1,2	3,1	0,0	—	—	—	—	1,1
Trapani	0,7	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Palermo	0,0	1,0	0,7	0,0	2,3	3,5	—	—	—	1,0
Messina	0,0	1,7	2,3	1,3	3,1	—	—	—	—	1,6
Agrigento	1,9	3,2	3,2	2,0	—	—	—	—	—	2,6
Caltanissetta	2,1	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Enna	1,3	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,8
Catania	0,0	0,8	0,0	0,6	—	—	—	—	—	0,5
Ragusa	3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	3,5
Siracusa	1,9	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Sassari	1,8	0,0	1,7	0,0	2,9	—	—	—	—	1,3
Nuoro	3,8	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	1,4
Cagliari	1,6	5,1	0,0	1,2	0,0	0,0	0,8	—	—	1,2

Prosp. 2 - MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	56,7	78,5	70,7	32,8	35,6	18,0	—	—	—	38,9
Vercelli	52,5	53,0	37,2	—	—	—	—	—	—	47,3
Novara	39,5	51,3	42,5	51,6	—	—	—	—	—	46,9
Cuneo	37,0	36,0	49,0	65,2	51,0	58,7	—	—	—	49,7
Asti	55,6	61,4	—	—	—	—	—	—	—	57,6
Alessandria	26,3	28,8	106,6	77,5	—	—	—	—	—	46,8
Valle d'Aosta	15,7	27,5	—	—	—	—	—	—	—	25,3
Imperia	23,0	79,5	—	—	—	—	—	—	—	42,3
Savona	31,7	46,7	—	—	—	—	—	—	—	41,7
Genova	40,2	44,9	31,5	—	—	—	—	—	—	39,0
La Spezia	42,4	34,6	—	—	—	—	—	—	—	35,5
Varese	114,0	32,7	—	—	—	—	—	—	—	51,0
Como	55,3	72,8	45,1	50,2	—	—	—	—	—	54,6
Sondrio	67,1	41,2	53,6	—	—	—	—	—	—	48,9
Milano	45,6	40,8	44,9	84,0	120,4	—	—	—	—	49,9
Bergamo	81,6	64,1	40,2	32,7	—	—	—	—	—	46,8
Brescia	41,2	59,8	33,2	49,7	47,3	—	—	—	—	45,0
Pavia	23,1	77,6	101,7	45,7	—	—	—	—	—	60,5
Cremona	66,9	81,9	—	—	—	—	—	—	—	74,5
Mantova	77,1	53,8	49,8	—	—	—	—	—	—	57,5
Bolzano	34,1	46,5	23,7	18,6	58,6	24,8	69,1	64,6	22,5	32,4
Trento	85,0	84,0	35,2	53,0	29,4	52,3	—	—	—	47,5
Verona	24,6	28,8	20,7	—	—	—	—	—	—	26,0
Vicenza	24,3	25,0	19,7	19,4	—	—	—	—	—	22,0
Belluno	32,1	38,7	37,1	—	—	—	—	—	—	34,2
Treviso	27,5	37,1	26,5	—	—	—	—	—	—	30,0
Venezia	29,9	15,7	—	—	—	—	—	—	—	26,5
Padova	25,5	33,2	34,4	—	—	—	—	—	—	31,7
Rovigo	32,5	24,5	—	—	—	—	—	—	—	27,0
Udine	35,1	49,8	102,2	38,8	44,3	45,4	—	—	—	44,8
Gorizia	40,1	—	—	—	—	—	—	—	—	40,1
Trieste	34,6	—	—	—	—	—	—	—	—	34,6
Piacenza	91,3	61,8	65,5	—	—	—	—	—	—	68,4
Parma	56,4	64,4	96,1	—	—	—	—	—	—	68,0
Reggio nell'Emilia	62,0	57,5	—	—	—	—	—	—	—	58,8
Modena	50,1	47,4	—	—	—	—	—	—	—	48,2
Bologna	73,8	52,6	67,2	—	—	—	—	—	—	57,4
Ferrara	47,2	35,4	—	—	—	—	—	—	—	41,8
Ravenna	100,0	73,9	—	—	—	—	—	—	—	82,1
Forlì	83,8	55,2	83,8	—	—	—	—	—	—	71,0
Pesaro e Urbino	86,0	65,5	58,8	40,9	—	—	—	—	—	58,6
Ancona	42,1	34,4	—	—	—	—	—	—	—	36,2
Macerata	55,6	49,6	51,1	—	—	—	—	—	—	51,4
Ascoli Piceno	54,6	25,5	31,5	—	—	—	—	—	—	30,9

Segue Prosp. 2 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	48,3	54,7	—	—	—	—	—	—	—	53,0
Lucca	32,9	29,8	—	—	—	—	—	—	—	32,4
Pistoia	81,1	44,8	—	—	—	—	—	—	—	61,5
Firenze	68,7	104,2	64,2	77,8	—	—	—	—	—	76,5
Livorno	37,2	37,4	—	—	—	—	—	—	—	37,3
Pisa	41,2	73,8	—	—	—	—	—	—	—	46,1
Arezzo	86,3	88,9	83,3	—	—	—	—	—	—	85,5
Siena	89,3	82,3	76,4	—	—	—	—	—	—	82,6
Grosseto	45,5	77,2	75,9	—	—	—	—	—	—	63,6
Perugia	35,4	57,8	24,2	22,3	17,1	—	—	—	—	34,0
Terni	32,7	28,8	—	—	—	—	—	—	—	29,9
Viterbo	44,6	41,9	66,8	37,5	—	—	—	—	—	47 3
Rieti	21,3	44,4	57,6	29,7	—	—	—	—	—	35,6
Roma	21,5	25,5	22,0	12,0	40,0	26,8	—	—	—	25,5
Latina	16,4	16,9	—	—	—	—	—	—	—	16,7
Frosinone	21,1	23,7	23,9	13,3	—	—	—	—	—	20,6
Caserta	15,9	19,8	7,3	—	—	—	—	—	—	11,1
Benevento	8,1	11,6	11,6	—	—	—	—	—	—	10,5
Napoli	9,7	10,8	11,2	—	—	—	—	—	—	10,9
Avellino	12,3	14,1	7,2	15,9	—	—	—	—	—	12,5
Salerno	10,8	10,8	11,1	4,4	6,8	8,4	—	—	—	9,9
L'Aquila	26,6	49,9	36,0	32,1	20,3	32,9	—	—	—	34,0
Teramo	18,5	11,2	48,4	—	—	—	—	—	—	21,5
Pescara	15,8	15,0	—	—	—	—	—	—	—	15,6
Chieti	16,0	20,8	21,6	—	—	—	—	—	—	18,8
Campobasso	34,2	19,7	6,3	21,5	10,0	—	—	—	—	15,9
Foggia	17,6	12,9	9,3	7,7	—	—	—	—	—	12,3
Bari	10,5	11,7	12,3	8,0	—	—	—	—	—	11,0
Taranto	8,2	10,1	—	—	—	—	—	—	—	9,5
Brindisi	8,6	11,9	—	—	—	—	—	—	—	10,1
Lecce	11,2	10,1	8,5	—	—	—	—	—	—	10,1
Potenza	17,5	9,6	14,1	15,8	10,4	2,4	—	—	—	12,6
Matera	9,5	12,3	21,8	13,0	12,2	—	—	—	—	13,2
Cosenza	21,0	25,3	44,5	11,9	12,2	12,2	15,1	13,7	13,7	16,9
Catanzaro	9,3	20,7	13,1	10,4	5,6	18,4	2,5	9,4	16,1	12,1
Reggio di Calabria	18,8	14,8	21,0	7,3	8,8	—	—	—	—	15,7
Trapani	14,0	18,1	—	—	—	—	—	—	—	15,5
Palermo	9,8	14,9	11,2	25,2	19,9	14,1	—	—	—	14,8
Messina	17,1	18,3	19,7	20,4	28,1	—	—	—	—	20,3
Agrigento	9,7	14,5	12,0	15,5	—	—	—	—	—	13,2
Caltanissetta	10,0	13,9	—	—	—	—	—	—	—	11,6
Enna	22,1	16,6	—	—	—	—	—	—	—	20,0
Catania	17,5	17,6	19,7	36,1	—	—	—	—	—	21,3
Ragusa	27,7	—	—	—	—	—	—	—	—	27,7
Siracusa	20,0	20,6	—	—	—	—	—	—	—	20,2
Sassari	14,7	22,6	25,0	2,2	11,5	—	—	—	—	16,2
Nuoro	13,4	15,3	15,4	35,2	20,4	25,9	—	—	—	19,8
Cagliari	27,7	24,3	7,9	24,9	10,2	9,8	11,0	—	—	14,9

Prosp. 3 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'INTESTINO E DEL RETTO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	30,3	27,8	48,0	20,8	23,4	10,9	—	—	—	24,3
Vercelli	18,5	26,8	22,2	—	—	—	—	—	—	23,1
Novara	24,7	24,9	19,2	25,0	—	—	—	—	—	23,0
Cuneo	4,9	17,1	13,8	23,6	20,4	30,1	—	—	—	18,1
Asti	21,7	29,4	—	—	—	—	—	—	—	24,4
Alessandria	17,0	20,5	76,1	40,7	—	—	—	—	—	30,5
Valle d'Aosta	0,0	8,4	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Imperia	8,4	33,9	—	—	—	—	—	—	—	17,1
Savona	12,9	23,1	—	—	—	—	—	—	—	19,7
Genova	25,1	13,5	16,1	—	—	—	—	—	—	23,6
La Spezia	6,5	24,6	—	—	—	—	—	—	—	22,3
Varese	48,8	11,1	—	—	—	—	—	—	—	19,6
Como	21,7	30,7	10,4	14,9	—	—	—	—	—	19,3
Sondrio	22,4	7,1	9,2	—	—	—	—	—	—	9,9
Milano	12,2	14,7	22,0	28,8	28,1	—	—	—	—	20,5
Bergamo	22,7	14,1	12,6	9,2	—	—	—	—	—	13,1
Brescia	10,3	14,7	7,5	10,9	6,8	—	—	—	—	10,0
Pavia	9,7	21,9	45,1	30,0	—	—	—	—	—	24,4
Cremona	7,9	17,6	—	—	—	—	—	—	—	12,8
Mantova	18,7	23,4	12,7	—	—	—	—	—	—	19,7
Bolzano	22,8	29,6	7,9	10,6	0,0	0,0	18,4	34,0	13,2	13,7
Trento	2,9	20,1	9,9	19,5	10,4	19,0	—	—	—	12,6
Verona	12,3	14,7	9,4	—	—	—	—	—	—	12,8
Vicenza	8,5	13,2	16,9	13,5	—	—	—	—	—	12,4
Belluno	13,1	9,1	21,8	—	—	—	—	—	—	14,0
Treviso	7,9	9,9	11,1	—	—	—	—	—	—	10,0
Venezia	15,2	7,3	—	—	—	—	—	—	—	13,3
Padova	16,6	17,1	10,2	—	—	—	—	—	—	15,7
Rovigo	10,8	11,0	—	—	—	—	—	—	—	11,0
Udine	11,7	16,6	31,4	10,5	13,3	14,1	—	—	—	13,6
Gorizia	15,7	—	—	—	—	—	—	—	—	15,7
Trieste	19,7	—	—	—	—	—	—	—	—	19,7
Piacenza	19,3	22,6	24,1	—	—	—	—	—	—	22,4
Parma	18,1	36,6	28,3	—	—	—	—	—	—	30,2
Reggio nell'Emilia	12,2	27,7	—	—	—	—	—	—	—	23,4
Modena	10,8	28,1	—	—	—	—	—	—	—	23,1
Bologna	26,3	24,1	22,1	—	—	—	—	—	—	24,0
Ferrara	18,7	13,4	—	—	—	—	—	—	—	16,3
Ravenna	24,3	20,9	—	—	—	—	—	—	—	22,0
Forlì	14,2	12,5	21,2	—	—	—	—	—	—	16,4
Pesaro e Urbino	18,2	15,1	14,0	9,6	—	—	—	—	—	13,4
Ancona	12,3	14,4	—	—	—	—	—	—	—	13,9
Macerata	11,1	11,4	15,2	—	—	—	—	—	—	13,2
Ascoli Piceno	3,6	9,2	9,9	—	—	—	—	—	—	9,1

Segue Prosp. 3 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'INTESTINO E DEL RETTO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	31,6	9,9	—	—	—	—	—	—	—	15,6
Lucca	22,6	7,8	—	—	—	—	—	—	—	20,1
Pistoia	34,5	21,6	—	—	—	—	—	—	—	27,5
Firenze	15,7	14,4	30,3	30,1	—	—	—	—	—	24,8
Livorno	26,2	13,6	—	—	—	—	—	—	—	25,1
Pisa	29,2	29,5	—	—	—	—	—	—	—	29,3
Arezzo	17,3	26,1	14,4	—	—	—	—	—	—	17,8
Siena	19,8	37,7	16,9	—	—	—	—	—	—	26,3
Grosseto	10,6	17,2	30,8	—	—	—	—	—	—	17,3
Perugia	12,5	18,4	8,6	10,3	0,0	—	—	—	—	11,8
Terni	11,9	12,9	—	—	—	—	—	—	—	12,6
Viterbo	11,2	24,5	12,8	18,8	—	—	—	—	—	17,1
Rieti	3,9	22,9	5,8	8,1	—	—	—	—	—	12,2
Roma	10,8	8,5	6,1	4,3	8,7	15,9	—	—	—	13,8
Latina	5,0	8,5	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Frosinone	3,8	5,6	4,0	12,3	—	—	—	—	—	5,8
Caserta	3,7	5,5	5,4	—	—	—	—	—	—	5,0
Benevento	5,1	5,8	5,5	—	—	—	—	—	—	5,4
Napoli	4,8	4,3	10,1	—	—	—	—	—	—	8,4
Avellino	7,4	4,5	1,2	4,9	—	—	—	—	—	5,2
Salerno	4,4	4,1	3,2	3,0	4,1	5,1	—	—	—	4,2
L'Aquila	16,0	12,2	15,0	17,7	12,5	24,7	—	—	—	15,3
Teramo	6,5	1,6	12,1	—	—	—	—	—	—	5,5
Pescara	7,9	4,5	—	—	—	—	—	—	—	7,0
Chieti	10,2	3,7	3,8	—	—	—	—	—	—	6,8
Campobasso	15,0	4,2	5,0	2,9	8,5	—	—	—	—	6,8
Foggia	13,3	8,4	6,2	6,3	—	—	—	—	—	9,0
Bari	6,1	6,1	7,6	9,0	—	—	—	—	—	7,1
Taranto	10,3	6,1	—	—	—	—	—	—	—	7,4
Brindisi	5,6	9,3	—	—	—	—	—	—	—	7,2
Lecce	7,1	7,6	2,1	—	—	—	—	—	—	5,9
Potenza	4,7	10,7	4,7	5,3	10,4	2,4	—	—	—	6,5
Matera	2,4	5,3	7,3	1,9	0,0	—	—	—	—	3,4
Cosenza	11,2	4,6	5,6	1,3	4,4	0,9	10,1	3,0	1,7	4,4
Catanzaro	5,1	2,8	5,6	7,8	3,7	6,1	2,5	5,4	4,8	5,0
Reggio di Calabria	5,5	4,2	7,0	8,3	5,3	—	—	—	—	5,8
Trapani	4,4	6,0	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Palermo	3,9	10,5	9,1	1,8	11,7	10,6	—	—	—	9,4
Messina	6,6	4,2	9,8	8,1	0,0	—	—	—	—	6,8
Agrigento	5,8	4,8	13,6	6,1	—	—	—	—	—	7,6
Caltanissetta	3,7	7,0	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Enna	3,9	7,3	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Catania	9,9	7,2	8,8	2,9	—	—	—	—	—	6,9
Ragusa	10,5	—	—	—	—	—	—	—	—	10,5
Siracusa	8,8	8,4	—	—	—	—	—	—	—	8,7
Sassari	5,9	7,5	3,3	6,7	8,6	—	—	—	—	6,2
Nuoro	11,5	8,3	2,2	16,0	10,2	1,7	—	—	—	7,6
Cagliari	9,8	16,2	5,3	3,6	8,1	3,9	6,0	—	—	7,1

Prosp. 4 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI PRIMITIVI DELLE VIE BILIARI E DEL FEGATO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	10,4	9,8	4,4	2,4	6,5	1,3	—	—	—	5,9
Vercelli	5,1	4,4	3,6	—	—	—	—	—	—	4,3
Novara	9,9	2,9	5,3	4,5	—	—	—	—	—	5,3
Cuneo	4,9	0,9	3,2	6,7	0,0	5,7	—	—	—	3,5
Asti	5,1	10,7	—	—	—	—	—	—	—	7,0
Alessandria	4,6	4,4	9,1	10,2	—	—	—	—	—	6,1
Valle d'Aosta	0,0	1,2	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Imperia	0,8	17,7	—	—	—	—	—	—	—	6,5
Savona	8,2	9,2	—	—	—	—	—	—	—	8,9
Genova	6,9	0,0	8,7	—	—	—	—	—	—	7,0
La Spezia	3,3	5,2	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Varese	9,4	3,0	—	—	—	—	—	—	—	4,4
Como	6,8	5,1	3,5	5,5	—	—	—	—	—	5,7
Sondrio	4,5	4,7	11,1	—	—	—	—	—	—	6,8
Milano	4,0	5,4	4,8	11,1	9,0	—	—	—	—	5,5
Bergamo	9,1	8,4	4,6	5,2	—	—	—	—	—	5,9
Brescia	3,2	9,0	2,5	10,6	1,4	—	—	—	—	6,3
Pavia	6,1	4,4	14,2	9,6	—	—	—	—	—	7,9
Cremona	5,7	7,1	—	—	—	—	—	—	—	6,4
Mantova	5,0	3,7	5,9	—	—	—	—	—	—	4,5
Bolzano	5,7	0,0	4,7	2,7	0,0	3,1	0,0	0,0	6,2	3,7
Trento	5,9	7,3	12,7	14,0	6,6	9,5	—	—	—	9,7
Verona	5,3	5,6	2,5	—	—	—	—	—	—	4,6
Vicenza	0,6	2,9	0,0	3,4	—	—	—	—	—	2,1
Belluno	2,6	2,3	2,2	—	—	—	—	—	—	2,5
Treviso	0,0	5,2	1,8	—	—	—	—	—	—	2,4
Venezia	4,5	3,9	—	—	—	—	—	—	—	4,4
Padova	5,1	6,4	3,1	—	—	—	—	—	—	5,5
Rovigo	3,2	2,5	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Udine	7,8	8,3	7,9	2,2	1,3	3,4	—	—	—	3,6
Gorizia	4,3	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Trieste	11,0	—	—	—	—	—	—	—	—	11,0
Piacenza	5,3	6,1	1,3	—	—	—	—	—	—	4,7
Parma	1,9	4,6	5,7	—	—	—	—	—	—	4,1
Reggio nell'Emilia	3,8	4,4	—	—	—	—	—	—	—	4,2
Modena	4,1	6,6	—	—	—	—	—	—	—	5,9
Bologna	3,0	4,6	4,4	—	—	—	—	—	—	4,4
Ferrara	6,2	5,9	—	—	—	—	—	—	—	6,1
Ravenna	4,9	5,8	—	—	—	—	—	—	—	5,5
Forlì	5,7	4,7	4,6	—	—	—	—	—	—	4,8
Pesaro e Urbino	2,6	5,0	11,2	3,5	—	—	—	—	—	4,9
Ancona	4,1	5,3	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Macerata	3,7	2,1	2,1	—	—	—	—	—	—	2,4
Ascoli Piceno	7,3	5,7	2,9	—	—	—	—	—	—	4,4

Segue Prosp. 4 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI PRIMITIVI DELLE VIE BILIARI E DEL FEGATO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	3,7	4,6	—	—	—	—	—	—	—	4,4
Lucca	5,2	1,6	—	—	—	—	—	—	—	4,5
Pistoia	5,6	2,4	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Firenze	1,8	7,8	4,7	4,3	—	—	—	—	—	4,0
Livorno	8,2	6,8	—	—	—	—	—	—	—	8,0
Pisa	6,2	3,7	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Arezzo	2,7	1,5	5,7	—	—	—	—	—	—	3,8
Siena	4,3	3,5	12,4	—	—	—	—	—	—	6,6
Grosseto	4,2	3,7	8,2	—	—	—	—	—	—	4,9
Perugia	3,8	3,5	1,6	1,7	0,0	—	—	—	—	2,7
Terni	0,0	3,1	—	—	—	—	—	—	—	2,2
Viterbo	6,7	7,0	9,9	2,1	—	—	—	—	—	6,0
Rieti	1,9	1,5	0,0	0,0	—	—	—	—	—	1,2
Roma	1,1	0,0	2,6	2,1	0,0	5,9	—	—	—	4,9
Latina	4,4	0,6	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Frosinone	3,2	1,4	0,8	1,0	—	—	—	—	—	1,9
Caserta	3,1	1,1	1,5	—	—	—	—	—	—	1,8
Benevento	2,0	3,9	0,0	—	—	—	—	—	—	1,2
Napoli	2,0	1,3	1,7	—	—	—	—	—	—	1,7
Avellino	2,0	0,7	1,2	2,5	—	—	—	—	—	1,6
Salerno	1,5	1,7	1,6	1,5	2,7	1,7	—	—	—	1,6
L'Aquila	3,6	1,1	3,0	7,7	1,6	0,0	—	—	—	3,3
Teramo	2,2	0,8	6,9	—	—	—	—	—	—	2,6
Pescara	2,6	1,5	—	—	—	—	—	—	—	2,3
Chieti	1,6	0,0	4,6	—	—	—	—	—	—	2,3
Campobasso	2,1	4,2	2,5	2,9	2,3	—	—	—	—	2,8
Foggia	2,6	3,0	5,4	0,5	—	—	—	—	—	2,6
Bari	1,7	3,6	1,2	0,5	—	—	—	—	—	1,6
Taranto	0,7	0,9	—	—	—	—	—	—	—	0,8
Brindisi	3,0	3,3	—	—	—	—	—	—	—	3,2
Lecce	2,0	1,5	0,5	—	—	—	—	—	—	1,5
Potenza	5,8	0,0	3,7	1,3	0,0	0,0	—	—	—	2,2
Matera	0,0	0,0	0,0	5,6	4,1	—	—	—	—	2,0
Cosenza	1,4	0,0	1,9	1,3	1,1	3,8	2,5	2,4	0,0	1,9
Catanzaro	0,0	0,0	2,8	2,6	0,0	3,8	3,7	4,0	3,2	2,3
Reggio di Calabria	1,8	0,0	1,2	1,0	0,0	—	—	—	—	1,1
Trapani	2,9	2,4	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Palermo	1,0	1,4	4,9	1,8	1,2	0,0	—	—	—	1,7
Messina	1,3	0,0	0,8	1,3	6,3	—	—	—	—	1,4
Agrigento	1,0	0,0	1,6	1,3	—	—	—	—	—	1,0
Caltanissetta	1,1	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Enna	0,0	1,0	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Catania	1,5	2,0	1,1	4,0	—	—	—	—	—	2,2
Ragusa	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0
Siracusa	2,3	0,8	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Sassari	2,9	2,5	8,3	4,5	5,8	—	—	—	—	4,1
Nuoro	3,8	1,4	0,0	0,0	0,0	3,5	—	—	—	1,7
Cagliari	3,3	8,1	2,6	1,2	2,0	1,0	4,9	—	—	3,7

Prosp. 5 - Mortalità per tumori maligni del fegato secondari o non specificati per provincia e settore statistico

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PROVINCIE	Settori statistici									Complesso
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	16,1	22,9	27,9	10,4	12,1	9,0	—	—	—	13,3
Vercelli	10,3	19,3	12,2	—	—	—	—	—	—	14,6
Novara	9,9	11,7	21,2	23,3	—	—	—	—	—	19,1
Cuneo	17,3	19,0	13,3	19,1	20,4	11,5	—	—	—	16,1
Asti	16,6	14,7	—	—	—	—	—	—	—	15,9
Alessandria	10,1	15,1	47,2	21,6	—	—	—	—	—	19,2
Valle d'Aosta	0,0	9,6	—	—	—	—	—	—	—	7,8
Imperia	7,7	22,1	—	—	—	—	—	—	—	12,6
Savona	12,9	17,9	—	—	—	—	—	—	—	16,2
Genova	14,8	13,5	12,1	—	—	—	—	—	—	14,4
La Spezia	16,3	9,9	—	—	—	—	—	—	—	10,7
Varese	29,9	6,8	—	—	—	—	—	—	—	12,0
Como	13,9	21,7	11,3	11,0	—	—	—	—	—	13,8
Sondrio	8,9	9,4	7,4	—	—	—	—	—	—	8,7
Milano	8,9	8,9	11,0	21,0	23,1	—	—	—	—	11,6
Bergamo	24,2	17,6	9,3	13,7	—	—	—	—	—	13,1
Brescia	10,8	13,5	8,0	14,1	5,4	—	—	—	—	11,3
Pavia	8,5	21,3	24,8	22,8	—	—	—	—	—	18,2
Cremona	7,9	9,3	—	—	—	—	—	—	—	8,7
Mantova	11,2	16,8	5,9	—	—	—	—	—	—	12,9
Bolzano	5,7	21,1	6,3	10,6	5,3	6,2	4,6	27,2	3,1	8,0
Trento	11,7	25,6	15,5	14,0	12,3	16,6	—	—	—	15,7
Verona	15,8	13,4	11,3	—	—	—	—	—	—	13,0
Vicenza	9,0	13,2	11,2	7,2	—	—	—	—	—	9,5
Belluno	8,5	11,4	2,2	—	—	—	—	—	—	7,8
Treviso	8,5	9,9	6,4	—	—	—	—	—	—	8,0
Venezia	12,3	9,0	—	—	—	—	—	—	—	11,5
Padova	11,5	12,3	7,0	—	—	—	—	—	—	11,2
Rovigo	10,8	14,5	—	—	—	—	—	—	—	13,4
Udine	13,0	14,9	11,8	3,9	15,2	10,1	—	—	—	10,4
Gorizia	7,2	—	—	—	—	—	—	—	—	7,2
Trieste	7,1	—	—	—	—	—	—	—	—	7,1
Piacenza	12,3	11,0	14,7	—	—	—	—	—	—	12,2
Parma	16,2	7,8	12,7	—	—	—	—	—	—	10,9
Reggio nell'Emilia	13,1	9,5	—	—	—	—	—	—	—	10,5
Modena	5,4	8,8	—	—	—	—	—	—	—	7,8
Bologna	3,0	6,4	14,0	—	—	—	—	—	—	7,3
Ferrara	6,7	9,1	—	—	—	—	—	—	—	7,8
Ravenna	8,7	12,9	—	—	—	—	—	—	—	11,6
Forlì	9,9	6,5	7,4	—	—	—	—	—	—	7,3
Pesaro e Urbino	15,6	7,9	5,6	5,2	—	—	—	—	—	7,6
Ancona	6,2	6,9	—	—	—	—	—	—	—	6,7
Macerata	13,0	7,2	7,6	—	—	—	—	—	—	8,5
Ascoli Piceno	0,0	9,2	6,4	—	—	—	—	—	—	7,1

Segue Prosp. 5 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL FEGATO SECONDARI O NON SPECIFICATI PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	9,3	9,9	—	—	—	—	—	—	—	9,7
Lucca	13,9	7,8	—	—	—	—	—	—	—	12,8
Pistoia	14,0	4,8	—	—	—	—	—	—	—	9,0
Firenze	15,0	3,3	10,5	13,2	—	—	—	—	—	12,6
Livorno	11,3	17,0	—	—	—	—	—	—	—	11,9
Pisa	13,6	7,4	—	—	—	—	—	—	—	12,7
Arezzo	8,2	23,0	14,4	—	—	—	—	—	—	14,0
Siena	8,5	11,4	4,5	—	—	—	—	—	—	8,4
Grosseto	11,6	12,3	12,3	—	—	—	—	—	—	12,0
Perugia	5,7	3,5	7,0	10,3	17,1	—	—	—	—	6,9
Terni	13,4	11,6	—	—	—	—	—	—	—	12,1
Viterbo	17,9	15,7	22,7	5,2	—	—	—	—	—	14,2
Rieti	3,9	13,8	11,5	10,8	—	—	—	—	—	9,9
Roma	10,8	5,7	12,3	6,0	6,2	8,5	—	—	—	8,4
Latina	6,9	4,8	—	—	—	—	—	—	—	5,9
Frosinone	13,5	14,0	5,6	10,2	—	—	—	—	—	10,8
Caserta	10,4	12,1	6,6	—	—	—	—	—	—	8,3
Benevento	14,2	5,8	3,9	—	—	—	—	—	—	7,2
Napoli	10,7	9,9	9,9	—	—	—	—	—	—	10,0
Avellino	9,4	5,2	3,6	4,9	—	—	—	—	—	6,6
Salerno	7,1	4,1	12,7	1,5	5,4	10,1	—	—	—	6,8
L'Aquila	12,4	10,0	12,0	8,9	4,7	4,1	—	—	—	8,9
Teramo	7,6	0,8	5,2	—	—	—	—	—	—	4,0
Pescara	6,9	10,5	—	—	—	—	—	—	—	7,8
Chieti	9,6	9,8	6,2	—	—	—	—	—	—	8,5
Campobasso	15,0	2,8	8,8	11,4	11,5	—	—	—	—	9,8
Foggia	11,2	9,1	2,3	4,3	—	—	—	—	—	7,1
Bari	9,8	10,7	9,4	16,5	—	—	—	—	—	10,8
Taranto	8,2	11,9	—	—	—	—	—	—	—	10,8
Brindisi	9,1	8,6	—	—	—	—	—	—	—	8,9
Lecce	8,8	7,0	4,8	—	—	—	—	—	—	7,2
Potenza	10,5	6,4	9,4	7,9	10,4	7,1	—	—	—	8,7
Matera	11,9	8,8	14,5	3,7	0,0	—	—	—	—	7,8
Cosenza	8,4	11,5	7,4	1,3	4,4	4,7	3,8	4,8	3,4	5,1
Catanzaro	1,7	2,8	5,6	10,4	9,3	13,0	1,2	12,1	4,8	6,8
Reggio di Calabria	9,2	6,4	5,8	4,2	3,5	—	—	—	—	6,9
Trapani	7,0	17,5	—	—	—	—	—	—	—	11,0
Palermo	11,7	14,9	6,3	7,2	11,7	10,6	—	—	—	12,7
Messina	6,6	8,3	12,9	11,0	15,6	—	—	—	—	10,8
Agrigento	9,7	8,0	7,2	8,8	—	—	—	—	—	8,4
Caltanissetta	7,4	13,2	—	—	—	—	—	—	—	9,7
Enna	4,5	7,3	—	—	—	—	—	—	—	5,6
Catania	5,3	9,4	8,8	10,9	—	—	—	—	—	9,0
Ragusa	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—	9,4
Siracusa	9,3	13,0	—	—	—	—	—	—	—	10,7
Sassari	13,6	18,9	13,3	9,0	14,4	—	—	—	—	14,2
Nuoro	24,9	12,5	6,6	16,0	3,4	8,6	—	—	—	12,5
Cagliari	21,2	18,2	4,4	13,0	0,0	6,8	6,8	—	—	9,3

Prosp. 6 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL PANCREAS PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	5,7	4,9	4,4	3,2	3,8	1,3	—	—	—	3,7
Vercelli	5,1	2,5	2,9	—	—	—	—	—	—	3,3
Novara	4,9	4,4	6,6	7,4	—	—	—	—	—	6,4
Cuneo	0,0	5,7	6,4	3,4	2,0	0,0	—	—	—	5,2
Asti	5,8	4,0	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Alessandria	5,4	3,9	9,1	3,8	—	—	—	—	—	5,0
Valle d'Aosta	5,2	2,4	—	—	—	—	—	—	—	2,9
Imperia	0,8	7,4	—	—	—	—	—	—	—	3,0
Savona	3,5	5,2	—	—	—	—	—	—	—	4,6
Genova	6,3	0,0	8,0	—	—	—	—	—	—	6,4
La Spezia	0,0	8,0	—	—	—	—	—	—	—	7,0
Varese	18,1	3,0	—	—	—	—	—	—	—	6,4
Como	5,1	8,9	1,7	5,5	—	—	—	—	—	5,0
Sondrio	0,0	3,5	5,5	—	—	—	—	—	—	3,7
Milano	5,0	3,9	4,5	7,8	14,0	—	—	—	—	5,1
Bergamo	9,1	2,8	1,3	2,0	—	—	—	—	—	2,4
Brescia	4,9	5,6	5,0	7,9	4,1	—	—	—	—	6,1
Pavia	3,0	6,9	4,4	8,4	—	—	—	—	—	5,4
Cremona	3,4	1,6	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Mantova	11,2	4,7	4,9	—	—	—	—	—	—	6,1
Bolzano	0,0	12,7	3,2	5,3	5,3	0,0	0,0	3,4	5,4	4,3
Trento	2,9	7,3	5,6	5,6	2,8	9,5	—	—	—	5,3
Verona	0,0	5,6	3,4	—	—	—	—	—	—	4,5
Vicenza	2,8	2,9	2,8	5,9	—	—	—	—	—	4,0
Belluno	5,2	6,8	17,5	—	—	—	—	—	—	7,8
Treviso	4,6	7,8	2,9	—	—	—	—	—	—	4,8
Venezia	5,9	3,9	—	—	—	—	—	—	—	5,4
Padova	1,3	3,1	1,6	—	—	—	—	—	—	2,4
Rovigo	5,4	5,5	—	—	—	—	—	—	—	5,5
Udine	1,3	3,3	11,8	4,4	6,3	4,7	—	—	—	4,8
Gorizia	5,7	—	—	—	—	—	—	—	—	5,7
Trieste	6,8	—	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Piacenza	5,3	4,9	5,4	—	—	—	—	—	—	5,1
Parma	6,7	4,6	5,7	—	—	—	—	—	—	5,3
Reggio nell'Emilia	5,6	6,6	—	—	—	—	—	—	—	6,3
Modena	3,4	6,6	—	—	—	—	—	—	—	5,7
Bologna	2,0	8,1	4,4	—	—	—	—	—	—	6,8
Ferrara	2,2	4,3	—	—	—	—	—	—	—	3,2
Ravenna	6,8	4,0	—	—	—	—	—	—	—	4,9
Forlì	0,0	2,6	3,7	—	—	—	—	—	—	2,7
Pesaro e Urbino	7,8	2,9	2,8	4,4	—	—	—	—	—	4,0
Ancona	5,1	5,0	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Macerata	5,6	2,1	2,1	—	—	—	—	—	—	2,7
Ascoli Piceno	0,0	4,3	3,5	—	—	—	—	—	—	3,5

Segue Prosp. 6 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL PANCREAS PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	5,6	5,9	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Lucca	2,3	4,7	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Pistoia	0,9	1,6	—	—	—	—	—	—	—	1,3
Firenze	5,8	4,4	2,3	6,2	—	—	—	—	—	5,6
Livorno	5,0	3,4	—	—	—	—	—	—	—	4,8
Pisa	2,3	1,8	—	—	—	—	—	—	—	2,2
Arezzo	4,5	1,5	5,0	—	—	—	—	—	—	4,1
Siena	0,0	4,4	2,2	—	—	—	—	—	—	2,6
Grosseto	2,1	2,5	2,1	—	—	—	—	—	—	2,2
Perugia	4,8	1,8	1,6	1,7	0,0	—	—	—	—	2,7
Terni	3,0	1,8	—	—	—	—	—	—	—	2,2
Viterbo	2,2	8,7	1,4	2,1	—	—	—	—	—	3,4
Rieti	3,9	1,5	5,8	2,7	—	—	—	—	—	2,9
Roma	0,0	0,0	3,5	1,3	2,5	3,6	—	—	—	3,2
Latina	3,2	4,2	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Frosinone	4,9	1,4	2,4	4,1	—	—	—	—	—	3,5
Caserta	0,6	1,1	1,2	—	—	—	—	—	—	1,1
Benevento	0,0	0,0	2,8	—	—	—	—	—	—	1,5
Napoli	0,0	2,2	1,4	—	—	—	—	—	—	1,3
Avellino	1,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,4
Salerno	2,0	0,0	1,6	0,0	2,7	1,7	—	—	—	1,6
L'Aquila	1,8	3,3	6,0	1,1	4,7	0,0	—	—	—	2,8
Teramo	2,2	0,8	5,2	—	—	—	—	—	—	2,2
Pescara	2,1	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Chieti	1,6	2,4	0,0	—	—	—	—	—	—	1,3
Campobasso	2,1	0,0	0,0	1,4	1,5	—	—	—	—	1,0
Foggia	3,4	0,8	1,5	1,4	—	—	—	—	—	2,0
Bari	0,7	6,1	3,3	2,0	—	—	—	—	—	2,7
Taranto	2,1	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Brindisi	2,0	0,7	—	—	—	—	—	—	—	1,4
Lecce	0,3	2,5	3,7	—	—	—	—	—	—	1,9
Potenza	1,2	1,1	0,0	0,0	0,0	4,7	—	—	—	0,9
Matera	0,0	0,0	0,0	3,7	4,1	—	—	—	—	1,5
Cosenza	2,8	0,0	1,9	0,0	1,1	0,0	0,0	1,2	0,0	0,8
Catanzaro	0,0	0,0	0,9	2,6	1,9	1,5	0,0	0,0	0,0	0,8
Reggio di Calabria	2,2	0,7	3,5	0,0	1,8	—	—	—	—	1,7
Trapani	0,4	2,4	—	—	—	—	—	—	—	1,1
Palermo	0,0	1,8	0,7	0,0	0,0	3,5	—	—	—	1,4
Messina	1,3	0,0	0,0	2,3	0,0	—	—	—	—	1,1
Agrigento	1,9	4,0	0,8	0,0	—	—	—	—	—	1,6
Caltanissetta	1,1	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Enna	1,3	4,1	—	—	—	—	—	—	—	2,4
Catania	3,8	1,2	0,0	4,6	—	—	—	—	—	2,1
Ragusa	2,7	—	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Siracusa	2,3	0,8	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Sassari	3,5	3,8	3,3	0,0	2,9	—	—	—	—	3,1
Nuoro	3,8	1,4	4,4	6,4	10,2	6,9	—	—	—	4,9
Cagliari	4,9	10,1	3,5	2,4	0,0	3,9	3,4	—	—	4,1

Prosp. 7 - MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO RESPIRATORIO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	26,5	31,1	28,8	9,6	26,0	10,3	—	—	—	23,8
Vercelli	14,4	21,8	22,2	—	—	—	—	—	—	20,1
Novara	11,5	24,9	21,2	39,7	—	—	—	—	—	27,6
Cuneo	14,8	16,1	16,5	18,0	18,3	12,9	—	—	—	16,2
Asti	22,4	14,7	—	—	—	—	—	—	—	19,7
Alessandria	17,0	21,4	51,8	47,0	—	—	—	—	—	28,6
Valle d'Aosta	0,0	21,5	—	—	—	—	—	—	—	17,5
Imperia	13,0	50,1	—	—	—	—	—	—	—	25,7
Savona	15,2	24,2	—	—	—	—	—	—	—	21,3
Genova	37,8	26,9	18,8	—	—	—	—	—	—	34,8
La Spezia	19,6	28,9	—	—	—	—	—	—	—	27,7
Varese	68,4	13,6	—	—	—	—	—	—	—	25,9
Como	29,5	28,1	18,2	11,0	—	—	—	—	—	23,4
Sondrio	8,9	15,3	11,1	—	—	—	—	—	—	13,0
Milano	19,5	15,0	34,8	46,1	33,1	—	—	—	—	30,6
Bergamo	34,8	15,5	17,5	17,0	—	—	—	—	—	18,5
Brescia	16,8	20,3	10,6	23,0	17,6	—	—	—	—	18,2
Pavia	9,7	34,4	41,6	20,4	—	—	—	—	—	25,9
Cremona	13,0	24,1	—	—	—	—	—	—	—	18,7
Mantova	24,9	29,5	20,5	—	—	—	—	—	—	26,2
Bolzano	17,1	71,8	6,3	15,9	5,3	27,9	18,4	23,8	28,6	23,6
Trento	17,6	29,2	21,1	27,9	21,8	35,6	—	—	—	24,1
Verona	22,8	20,8	16,7	—	—	—	—	—	—	19,7
Vicenza	19,7	16,2	16,9	16,0	—	—	—	—	—	17,2
Belluno	16,4	15,9	21,8	—	—	—	—	—	—	17,3
Treviso	8,5	17,3	22,6	—	—	—	—	—	—	17,5
Venezia	34,0	17,4	—	—	—	—	—	—	—	30,1
Padova	19,1	31,3	21,1	—	—	—	—	—	—	26,7
Rovigo	18,4	19,5	—	—	—	—	—	—	—	19,2
Udine	19,5	33,2	19,7	12,7	26,6	25,9	—	—	—	22,8
Gorizia	42,2	—	—	—	—	—	—	—	—	42,2
Trieste	49,4	—	—	—	—	—	—	—	—	49,4
Piacenza	17,6	19,6	9,4	—	—	—	—	—	—	16,6
Parma	15,3	19,7	11,3	—	—	—	—	—	—	17,0
Reggio nell'Emilia	16,0	19,3	—	—	—	—	—	—	—	18,4
Modena	9,5	23,7	—	—	—	—	—	—	—	19,6
Bologna	9,1	21,3	14,8	—	—	—	—	—	—	18,8
Ferrara	23,2	15,5	—	—	—	—	—	—	—	19,7
Ravenna	16,5	20,9	—	—	—	—	—	—	—	19,5
Forlì	15,6	15,5	15,7	—	—	—	—	—	—	15,6
Pesaro e Urbino	5,2	15,1	14,0	7,0	—	—	—	—	—	11,0
Ancona	15,4	19,4	—	—	—	—	—	—	—	18,5
Macerata	7,4	10,3	11,7	—	—	—	—	—	—	10,5
Ascoli Piceno	3,6	7,8	11,7	—	—	—	—	—	—	9,4

Segue Prosp. 7 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO RESPIRATORIO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	20,4	17,1	—	—	—	—	—	—	—	18,0
Lucca	23,9	15,7	—	—	—	—	—	—	—	22,5
Pistoia	14,9	16,8	—	—	—	—	—	—	—	15,9
Firenze	19,4	12,2	16,3	28,7	—	—	—	—	—	23,6
Livorno	25,2	6,8	—	—	—	—	—	—	—	23,4
Pisa	22,4	14,8	—	—	—	—	—	—	—	21,3
Arezzo	17,3	13,8	5,7	—	—	—	—	—	—	11,4
Siena	7,1	19,3	11,2	—	—	—	—	—	—	13,5
Grosseto	14,8	6,1	14,4	—	—	—	—	—	—	11,6
Perugia	15,3	7,9	10,9	9,4	8,6	—	—	—	—	11,5
Terni	4,5	15,3	—	—	—	—	—	—	—	12,1
Viterbo	15,6	17,5	12,8	13,5	—	—	—	—	—	14,5
Rieti	0,0	10,7	5,8	0,0	—	—	—	—	—	4,7
Roma	20,5	8,5	24,6	5,1	21,2	28,7	—	—	—	25,4
Latina	11,3	10,9	—	—	—	—	—	—	—	11,1
Frosinone	7,0	7,0	5,6	4,1	—	—	—	—	—	6,0
Caserta	9,8	11,0	9,3	—	—	—	—	—	—	9,6
Benevento	9,1	5,8	10,5	—	—	—	—	—	—	9,3
Napoli	9,2	15,6	22,9	—	—	—	—	—	—	19,6
Avellino	12,8	5,2	4,8	6,1	—	—	—	—	—	8,3
Salerno	13,5	4,1	6,3	4,4	9,5	5,1	—	—	—	10,3
L'Aquila	12,4	7,8	9,0	15,5	9,4	12,3	—	—	—	11,2
Teramo	13,1	2,4	12,1	—	—	—	—	—	—	8,0
Pescara	10,0	6,0	—	—	—	—	—	—	—	9,0
Chieti	12,8	9,8	4,6	—	—	—	—	—	—	9,5
Campobasso	4,3	8,5	3,8	2,9	8,5	—	—	—	—	5,8
Foggia	15,9	7,6	7,0	3,9	—	—	—	—	—	9,1
Bari	10,8	13,7	16,8	11,5	—	—	—	—	—	13,6
Taranto	11,7	16,5	—	—	—	—	—	—	—	15,0
Brindisi	11,2	15,3	—	—	—	—	—	—	—	12,9
Lecce	12,2	10,1	14,3	—	—	—	—	—	—	12,2
Potenza	5,8	3,2	4,7	0,0	6,9	9,4	—	—	—	4,5
Matera	4,7	8,8	3,6	3,7	4,1	—	—	—	—	5,4
Cosenza	11,2	9,2	11,1	0,0	4,4	1,9	8,8	4,8	6,8	5,8
Catanzaro	1,7	8,3	0,9	9,1	7,5	16,1	0,0	5,4	3,2	6,1
Reggio di Calabria	8,9	8,5	8,2	11,4	5,3	—	—	—	—	8,8
Trapani	10,7	12,7	—	—	—	—	—	—	—	11,4
Palermo	4,9	17,6	7,7	7,2	7,0	7,1	—	—	—	13,4
Messina	11,8	12,5	9,1	13,9	28,1	—	—	—	—	13,8
Agrigento	4,8	6,4	12,8	9,4	—	—	—	—	—	8,6
Caltanissetta	11,1	13,2	—	—	—	—	—	—	—	11,9
Enna	7,1	6,2	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Catania	8,3	17,2	5,5	9,2	—	—	—	—	—	13,2
Ragusa	14,0	—	—	—	—	—	—	—	—	14,0
Siracusa	14,4	7,6	—	—	—	—	—	—	—	11,9
Sassari	7,7	8,8	16,7	4,5	2,3	—	—	—	—	8,5
Nuoro	3,8	9,7	2,2	12,8	13,6	6,9	—	—	—	7,6
Cagliari	9,8	10,1	5,3	7,1	2,0	6,8	13,6	—	—	9,3

Prosp. 8 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA PROSTATA PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	13,5	29,9	25,5	4,9	12,2	11,8	—	—	—	13,2
Vercelli	15,3	10,5	23,5	—	—	—	—	—	—	16,3
Novara	0,0	6,3	9,7	15,2	—	—	—	—	—	10,0
Cuneo	14,5	21,0	9,7	6,6	8,1	23,1	—	—	—	13,3
Asti	17,7	18,6	—	—	—	—	—	—	—	18,0
Alessandria	11,0	17,2	43,1	22,9	—	—	—	—	—	20,1
Valle d'Aosta	0,0	12,0	—	—	—	—	—	—	—	9,7
Imperia	4,7	36,3	—	—	—	—	—	—	—	15,5
Savona	14,3	23,6	—	—	—	—	—	—	—	20,5
Genova	21,1	8,9	14,0	—	—	—	—	—	—	19,8
La Spezia	13,3	12,7	—	—	—	—	—	—	—	12,8
Varese	29,7	10,4	—	—	—	—	—	—	—	14,6
Como	12,7	18,4	0,0	1,6	—	—	—	—	—	8,7
Sondrio	18,2	9,6	3,7	—	—	—	—	—	—	8,8
Milano	6,8	8,4	11,9	10,8	11,9	—	—	—	—	10,7
Bergamo	18,2	10,1	4,2	5,3	—	—	—	—	—	6,8
Brescia	8,8	9,3	4,0	10,9	13,7	—	—	—	—	8,9
Pavia	10,0	7,7	41,7	21,4	—	—	—	—	—	18,0
Cremona	5,7	9,1	—	—	—	—	—	—	—	7,4
Mantova	2,4	14,3	15,7	—	—	—	—	—	—	12,2
Bolzano	22,5	50,2	9,7	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	6,3	8,6
Trento	11,9	14,9	11,5	11,3	7,7	9,7	—	—	—	10,8
Verona	0,0	14,0	19,9	—	—	—	—	—	—	14,6
Vicenza	5,7	10,6	2,8	13,0	—	—	—	—	—	9,2
Belluno	7,9	23,2	13,6	—	—	—	—	—	—	11,8
Treviso	17,5	9,6	15,2	—	—	—	—	—	—	14,0
Venezia	13,8	11,0	—	—	—	—	—	—	—	13,2
Padova	11,6	11,7	7,9	—	—	—	—	—	—	11,0
Rovigo	13,2	6,1	—	—	—	—	—	—	—	8,3
Udine	15,9	16,9	15,7	15,6	10,0	7,6	—	—	—	11,7
Gorizia	9,0	—	—	—	—	—	—	—	—	9,0
Trieste	9,8	—	—	—	—	—	—	—	—	9,8
Piacenza	20,8	17,6	28,8	—	—	—	—	—	—	21,2
Parma	17,2	15,0	14,0	—	—	—	—	—	—	15,4
Reggio nell'Emilia	7,2	13,3	—	—	—	—	—	—	—	11,5
Modena	4,0	10,1	—	—	—	—	—	—	—	8,3
Bologna	9,9	10,0	8,8	—	—	—	—	—	—	9,8
Ferrara	14,6	8,5	—	—	—	—	—	—	—	11,8
Ravenna	15,6	7,2	—	—	—	—	—	—	—	9,9
Forlì	2,8	4,4	11,2	—	—	—	—	—	—	7,0
Pesaro e Urbino	5,1	8,7	5,6	12,3	—	—	—	—	—	9,2
Ancona	4,2	13,6	—	—	—	—	—	—	—	11,3
Macerata	15,1	8,4	8,5	—	—	—	—	—	—	9,7
Ascoli Piceno	0,0	5,8	6,0	—	—	—	—	—	—	5,4

Segue Prosp. 8 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA PROSTATA PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	3,8	5,4	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Lucca	10,1	3,2	—	—	—	—	—	—	—	8,9
Pistoia	15,3	9,8	—	—	—	—	—	—	—	12,3
Firenze	5,9	10,9	11,6	17,4	—	—	—	—	—	13,1
Livorno	16,7	6,5	—	—	—	—	—	—	—	15,7
Pisa	7,3	25,4	—	—	—	—	—	—	—	10,1
Arezzo	5,4	12,0	17,4	—	—	—	—	—	—	12,1
Siena	8,3	16,1	20,3	—	—	—	—	—	—	15,4
Grosseto	12,5	7,3	16,2	—	—	—	—	—	—	11,4
Perugia	21,3	12,2	9,2	12,0	8,6	—	—	—	—	14,5
Terni	5,9	7,4	—	—	—	—	—	—	—	7,0
Viterbo	13,1	10,4	8,6	12,5	—	—	—	—	—	11,2
Rieti	19,3	15,3	0,0	0,0	—	—	—	—	—	11,6
Roma	4,3	5,6	7,0	5,1	14,9	12,5	—	—	—	11,1
Latina	5,0	13,3	—	—	—	—	—	—	—	9,2
Frosinone	4,4	22,6	3,3	0,0	—	—	—	—	—	5,9
Caserta	2,5	0,0	4,0	—	—	—	—	—	—	3,1
Benevento	6,2	7,9	2,2	—	—	—	—	—	—	4,3
Napoli	3,1	7,1	7,4	—	—	—	—	—	—	6,6
Avellino	3,0	0,0	4,8	0,0	—	—	—	—	—	2,0
Salerno	8,2	3,3	6,4	3,0	5,4	3,4	—	—	—	6,5
L'Aquila	10,6	18,3	12,2	6,7	15,7	8,5	—	—	—	12,5
Teramo	6,7	3,3	17,2	—	—	—	—	—	—	7,4
Pescara	8,6	9,2	—	—	—	—	—	—	—	8,8
Chieti	11,1	5,1	3,2	—	—	—	—	—	—	7,2
Campobasso	4,4	2,9	2,5	11,8	9,4	—	—	—	—	6,7
Foggia	12,2	1,5	9,5	1,0	—	—	—	—	—	6,4
Bari	5,9	11,4	4,6	8,2	—	—	—	—	—	6,6
Taranto	2,8	6,8	—	—	—	—	—	—	—	5,6
Brindisi	7,3	5,3	—	—	—	—	—	—	—	6,4
Lecce	6,2	7,2	2,1	—	—	—	—	—	—	5,4
Potenza	14,1	4,3	9,5	0,0	0,0	9,5	—	—	—	6,6
Matera	4,7	7,0	0,0	7,4	0,0	—	—	—	—	4,9
Cosenza	5,8	0,0	11,3	2,7	2,3	5,7	5,2	1,2	0,0	3,5
Catanzaro	0,0	2,8	1,9	7,9	3,7	15,6	0,0	2,8	3,3	4,7
Reggio di Calabria	7,6	5,7	7,1	8,6	14,5	—	—	—	—	7,9
Trapani	4,5	2,5	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Palermo	0,0	3,8	4,3	0,0	14,0	3,5	—	—	—	4,1
Messina	0,0	1,7	9,5	6,1	9,8	—	—	—	—	5,6
Agrigento	3,9	4,8	1,6	4,0	—	—	—	—	—	3,6
Caltanissetta	2,1	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,3
Enna	5,2	6,2	—	—	—	—	—	—	—	5,6
Catania	1,5	4,4	6,6	7,0	—	—	—	—	—	4,7
Ragusa	9,5	—	—	—	—	—	—	—	—	9,5
Siracusa	5,5	7,7	—	—	—	—	—	—	—	6,3
Sassari	9,4	0,0	3,3	4,4	5,7	—	—	—	—	5,6
Nuoro	0,0	11,2	4,3	12,4	6,8	0,0	—	—	—	5,5
Cagliari	9,8	13,9	5,2	4,7	4,0	0,0	8,4	—	—	6,9

Prosp. 9 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL TESTICOLO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	0,0	6,6	1,8	0,0	1,4	2,6	—	—	—	1,5
Vercelli	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Novara	3,3	0,0	1,4	3,5	—	—	—	—	—	2,3
Cuneo	0,0	1,9	1,1	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,7
Asti	1,5	2,7	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Alessandria	3,2	0,0	0,0	2,5	—	—	—	—	—	1,3
Valle d'Aosta	0,0	2,4	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Imperia	0,0	3,0	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Savona	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Genova	0,7	0,0	1,4	—	—	—	—	—	—	0,8
La Spezia	6,7	2,9	—	—	—	—	—	—	—	3,4
Varese	0,0	0,9	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Como	0,7	2,6	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,7
Sondrio	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Milano	1,4	1,5	0,9	1,7	2,0	—	—	—	—	1,2
Bergamo	0,0	0,0	2,1	2,6	—	—	—	—	—	1,6
Brescia	1,1	0,0	1,0	1,8	0,0	—	—	—	—	1,1
Pavia	0,0	2,6	5,4	2,4	—	—	—	—	—	2,3
Cremona	2,3	1,1	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Mantova	0,0	1,0	5,9	—	—	—	—	—	—	2,0
Bolzano	11,2	8,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1
Trento	0,0	0,0	2,9	0,0	1,9	0,0	—	—	—	1,5
Verona	3,5	1,5	1,0	—	—	—	—	—	—	1,5
Vicenza	0,0	0,0	2,8	0,9	—	—	—	—	—	0,7
Belluno	1,3	0,0	4,5	—	—	—	—	—	—	1,7
Treviso	0,0	0,0	1,4	—	—	—	—	—	—	0,7
Venezia	1,4	1,1	—	—	—	—	—	—	—	1,3
Padova	1,3	0,0	3,1	—	—	—	—	—	—	0,9
Rovigo	0,0	1,0	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Udine	0,0	0,0	0,0	2,2	1,3	0,7	—	—	—	1,0
Gorizia	0,0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Trieste	2,8	—	—	—	—	—	—	—	—	2,8
Piacenza	3,5	1,3	0,0	—	—	—	—	—	—	1,4
Parma	0,0	2,8	2,8	—	—	—	—	—	—	2,1
Reggio nell'Emilia	0,0	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Modena	0,0	2,8	—	—	—	—	—	—	—	2,0
Bologna	0,0	1,7	0,0	—	—	—	—	—	—	1,2
Ferrara	0,9	1,1	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Ravenna	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Forlì	0,0	0,9	2,0	—	—	—	—	—	—	1,2
Pesaro e Urbino	0,0	2,9	0,0	0,0	—	—	—	—	—	1,2
Ancona	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,5
Macerata	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Ascoli Piceno	0,0	1,5	0,0	—	—	—	—	—	—	0,6

Segue Prosp. 9 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL TESTICOLO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	0,0	1,3	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Lucca	0,7	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Pistoia	1,9	1,6	—	—	—	—	—	—	—	1,8
Firenze	0,7	0,0	0,0	4,7	—	—	—	—	—	0,6
Livorno	0,7	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Pisa	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Arezzo	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Siena	0,0	1,8	0,0	—	—	—	—	—	—	0,7
Grosseto	0,0	2,4	0,0	—	—	—	—	—	—	0,9
Perugia	2,9	0,0	1,5	0,0	0,0	—	—	—	—	1,4
Terni	0,0	1,2	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Viterbo	0,0	3,5	2,9	0,0	—	—	—	—	—	1,5
Rieti	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Roma	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	—	—	—	0,5
Latina	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Frosinone	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Caserta	1,2	0,0	1,0	—	—	—	—	—	—	0,9
Benevento	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Napoli	0,0	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	0,4
Avellino	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Salerno	0,0	0,0	3,2	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,2
L'Aquila	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0	8,5	—	—	—	1,1
Teramo	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Pescara	0,0	3,1	—	—	—	—	—	—	—	0,8
Chieti	1,1	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,5
Campobasso	4,4	0,0	2,5	0,0	0,0	—	—	—	—	1,0
Foggia	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Bari	4,9	0,0	1,7	0,0	—	—	—	—	—	0,8
Taranto	1,4	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Brindisi	1,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Lecce	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Potenza	0,0	0,0	3,8	0,0	3,6	0,0	—	—	—	1,3
Matera	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Cosenza	0,0	0,0	3,8	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5
Catanzaro	0,0	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Reggio di Calabria	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Trapani	0,7	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,5
Palermo	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	—	—	—	0,2
Messina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Agrigento	0,0	0,0	0,0	1,3	—	—	—	—	—	0,4
Caltanissetta	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Enna	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Catania	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Ragusa	0,0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Siracusa	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Sassari	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Nuoro	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,0
Cagliari	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	0,0

Prosp. 10 - MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEGLI «ALTRI ORGANI GENITALI MASCHILI» PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	—	—	—	0,2
Vercelli	2,2	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,5
Novara	3,3	0,0	1,4	1,2	—	—	—	—	—	1,4
Cuneo	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,4
Asti	0,0	2,7	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Alessandria	0,0	1,0	0,0	2,5	—	—	—	—	—	0,9
Valle d'Aosta	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Imperia	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Savona	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Genova	0,2	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,2
La Spezia	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Varese	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Como	1,4	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,7
Sondrio	0,0	2,4	3,7	—	—	—	—	—	—	2,5
Milano	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	—	—	—	—	0,2
Bergamo	0,0	4,3	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,8
Brescia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Pavia	0,0	0,0	1,8	0,0	—	—	—	—	—	0,4
Cremona	0,0	1,1	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Mantova	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Bolzano	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,5
Trento	0,0	7,4	1,4	0,0	3,9	0,0	—	—	—	2,5
Verona	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Vicenza	0,0	3,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,7
Belluno	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Treviso	0,0	1,1	0,0	—	—	—	—	—	—	0,3
Venezia	0,4	1,1	—	—	—	—	—	—	—	0,5
Padova	0,0	0,0	1,6	—	—	—	—	—	—	0,3
Rovigo	2,2	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Udine	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,0
Gorizia	0,0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Trieste	0,0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Piacenza	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Parma	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Reggio nell'Emilia	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Modena	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Bologna	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Ferrara	0,9	1,1	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Ravenna	0,0	0,9	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Forlì	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Pesaro e Urbino	0,0	1,4	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,6
Ancona	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,5
Macerata	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Ascoli Piceno	7,3	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,6

Segue Prosp. 10 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEGLI «ALTRI ORGANI GENITALI MASCHILI» PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Lucca	0,7	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Pistoia	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Firenze	0,0	2,2	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,2
Livorno	0,0	6,5	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Pisa	1,3	3,6	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Arezzo	0,0	0,0	2,9	—	—	—	—	—	—	1,3
Siena	0,0	1,8	0,0	—	—	—	—	—	—	0,7
Grosseto	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Perugia	0,0	1,7	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,3
Terni	0,0	1,2	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Viterbo	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Rieti	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Roma	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	—	—	—	0,5
Latina	0,0	1,2	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Frosinone	0,0	0,0	1,6	0,0	—	—	—	—	—	0,4
Caserta	0,0	4,5	0,5	—	—	—	—	—	—	0,9
Benevento	2,1	0,0	1,1	—	—	—	—	—	—	1,2
Napoli	0,0	0,0	0,3	—	—	—	—	—	—	0,2
Avellino	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,0
Salerno	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7	0,0	—	—	—	0,2
L'Aquila	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,0
Teramo	0,0	0,0	3,4	—	—	—	—	—	—	0,7
Pescara	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Chieti	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,0
Campobasso	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	—	—	—	—	0,5
Foggia	0,9	1,5	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,6
Bari	0,0	0,0	0,8	0,0	—	—	—	—	—	0,3
Taranto	0,0	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Brindisi	1,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Lecce	0,0	0,0	1,1	—	—	—	—	—	—	0,3
Potenza	2,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,4
Matera	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Cosenza	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Catanzaro	0,0	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Reggio di Calabria	0,8	0,0	0,0	2,1	0,0	—	—	—	—	0,6
Trapani	0,7	1,2	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Palermo	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,2
Messina	0,0	1,7	0,0	0,7	0,0	—	—	—	—	0,6
Agrigento	1,9	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,4
Caltanissetta	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Enna	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Catania	0,0	0,4	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,2
Ragusa	0,8	—	—	—	—	—	—	—	—	0,8
Siracusa	1,8	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Sassari	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,5
Nuoro	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,0
Cagliari	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	0,0	0,0	—	—	0,3

Prosp. 11 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL RENE, DELLA VESCICA E DEGLI ALTRI ORGANI URINARI PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	10,4	6,5	8,7	3,2	6,1	3,2	—	—	—	6,1
Vercelli	6,2	10,6	10,0	—	—	—	—	—	—	9,3
Novara	3,3	8,8	8,0	6,8	—	—	—	—	—	7,0
Cuneo	0,0	6,6	8,0	6,7	4,1	2,9	—	—	—	5,9
Asti	6,5	2,7	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Alessandria	5,4	5,4	18,3	16,5	—	—	—	—	—	9,0
Valle d'Aosta	0,0	7,2	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Imperia	3,8	17,7	—	—	—	—	—	—	—	8,6
Savona	5,9	4,6	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Genova	12,1	0,0	6,0	—	—	—	—	—	—	10,9
La Spezia	3,3	6,2	—	—	—	—	—	—	—	5,8
Varese	11,0	3,2	—	—	—	—	—	—	—	4,9
Como	4,1	2,6	6,9	3,9	—	—	—	—	—	4,4
Sondrio	8,9	4,7	5,5	—	—	—	—	—	—	5,6
Milano	4,3	2,6	7,0	9,5	9,0	—	—	—	—	6,2
Bergamo	3,0	4,2	3,1	1,3	—	—	—	—	—	2,9
Brescia	4,9	5,6	2,0	4,4	1,4	—	—	—	—	3,8
Pavia	2,4	3,8	7,1	4,8	—	—	—	—	—	4,2
Cremona	5,1	5,5	—	—	—	—	—	—	—	5,3
Mantova	5,0	4,7	5,9	—	—	—	—	—	—	5,0
Bolzano	5,7	16,9	3,2	2,7	0,0	3,1	9,2	6,8	4,6	5,1
Trento	8,8	11,0	2,8	5,6	1,9	7,1	—	—	—	4,8
Verona	7,0	6,1	4,4	—	—	—	—	—	—	5,7
Vicenza	2,3	5,2	4,2	3,0	—	—	—	—	—	3,4
Belluno	7,2	2,3	4,4	—	—	—	—	—	—	5,8
Treviso	5,9	5,8	5,4	—	—	—	—	—	—	5,6
Venezia	6,7	5,6	—	—	—	—	—	—	—	6,5
Padova	4,5	6,4	6,2	—	—	—	—	—	—	5,9
Rovigo	6,5	7,0	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Udine	5,2	10,9	3,9	5,0	5,7	5,7	—	—	—	5,8
Gorizia	9,3	—	—	—	—	—	—	—	—	9,3
Trieste	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—	9,4
Piacenza	3,5	1,8	6,7	—	—	—	—	—	—	3,4
Parma	3,8	6,9	9,9	—	—	—	—	—	—	6,6
Reggio nell'Emilia	6,6	8,4	—	—	—	—	—	—	—	7,9
Modena	2,0	6,3	—	—	—	—	—	—	—	5,1
Bologna	4,0	7,4	3,7	—	—	—	—	—	—	6,4
Ferrara	5,8	5,4	—	—	—	—	—	—	—	5,6
Ravenna	3,9	11,1	—	—	—	—	—	—	—	8,8
Forlì	2,8	6,9	4,1	—	—	—	—	—	—	5,2
Pesaro e Urbino	0,0	7,2	0,0	2,6	—	—	—	—	—	4,0
Ancona	5,1	5,0	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Macerata	3,7	4,1	8,3	—	—	—	—	—	—	6,1
Ascoli Piceno	3,6	2,8	1,8	—	—	—	—	—	—	2,4

Segue Prosp. 11 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL RENE, DELLA VESCICA E DEGLI ALTRI ORGANI URINARI PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	7,4	7,2	—	—	—	—	—	—	—	7,3
Lucca	10,0	3,1	—	—	—	—	—	—	—	8,8
Pistoia	10,3	3,2	—	—	—	—	—	—	—	6,5
Firenze	6,9	3,3	4,7	10,5	—	—	—	—	—	8,4
Livorno	9,9	0,0	—	—	—	—	—	—	—	9,0
Pisa	6,8	3,7	—	—	—	—	—	—	—	6,4
Arezzo	8,2	6,1	2,9	—	—	—	—	—	—	5,4
Siena	2,8	6,1	7,9	—	—	—	—	—	—	5,8
Grosseto	6,4	3,7	10,3	—	—	—	—	—	—	6,2
Perugia	4,8	5,3	3,9	6,0	4,3	—	—	—	—	4,9
Terni	4,5	3,7	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Viterbo	2,2	1,7	9,9	5,2	—	—	—	—	—	5,2
Rieti	5,8	3,1	11,5	2,7	—	—	—	—	—	4,7
Roma	8,6	2,8	4,4	1,3	3,7	6,5	—	—	—	5,9
Latina	3,8	3,0	—	—	—	—	—	—	—	3,4
Frosinone	4,3	1,4	2,4	4,1	—	—	—	—	—	3,3
Caserta	3,7	4,4	4,1	—	—	—	—	—	—	4,1
Benevento	5,1	1,9	0,0	—	—	—	—	—	—	1,8
Napoli	3,3	4,6	6,2	—	—	—	—	—	—	5,5
Avellino	4,4	1,5	0,0	0,0	—	—	—	—	—	2,2
Salerno	3,8	1,7	1,6	4,4	2,7	6,7	—	—	—	3,5
L'Aquila	3,6	2,2	3,0	5,5	3,1	0,0	—	—	—	3,3
Teramo	6,5	2,4	3,5	—	—	—	—	—	—	4,0
Pescara	7,9	3,0	—	—	—	—	—	—	—	6,6
Chieti	3,7	3,7	1,5	—	—	—	—	—	—	3,0
Campobasso	2,1	4,2	1,3	4,3	3,1	—	—	—	—	3,0
Foggia	4,3	0,8	3,9	4,3	—	—	—	—	—	3,6
Bari	3,7	5,1	5,5	5,5	—	—	—	—	—	4,9
Taranto	3,4	4,9	—	—	—	—	—	—	—	4,4
Brindisi	3,0	6,0	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Lecce	6,4	4,0	2,6	—	—	—	—	—	—	4,7
Potenza	1,2	4,3	4,7	4,0	5,2	0,0	—	—	—	3,5
Matera	2,4	1,8	10,9	1,9	0,0	—	—	—	—	2,9
Cosenza	4,2	0,0	0,0	2,7	1,1	0,9	1,3	0,6	1,7	1,3
Catanzaro	1,7	0,0	2,8	5,2	3,7	2,3	2,5	5,4	3,2	2,8
Reggio di Calabria	3,3	2,1	1,2	3,1	3,5	—	—	—	—	2,8
Trapani	5,9	3,0	—	—	—	—	—	—	—	4,8
Palermo	2,0	5,1	4,2	3,6	3,5	1,8	—	—	—	4,4
Messina	0,0	0,8	0,0	6,2	3,1	—	—	—	—	3,1
Agrigento	1,9	0,8	5,6	0,7	—	—	—	—	—	2,2
Caltanissetta	3,7	1,5	—	—	—	—	—	—	—	2,8
Enna	3,2	4,1	—	—	—	—	—	—	—	3,6
Catania	1,5	4,7	2,2	2,9	—	—	—	—	—	3,6
Ragusa	5,5	—	—	—	—	—	—	—	—	5,5
Siracusa	1,4	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,4
Sassari	1,2	8,8	1,7	2,2	2,9	—	—	—	—	3,1
Nuoro	9,6	1,4	0,0	3,2	6,8	1,7	—	—	—	3,5
Cagliari	3,3	5,1	0,0	2,4	6,1	1,0	3,4	—	—	2,8

Prosp. 12 - MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA PELLE PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	5,7	4,9	6,1	1,6	1,1	3,9	—	—	—	2,1
Vercelli	4,1	2,5	3,6	—	—	—	—	—	—	3,3
Novara	1,6	4,4	1,3	5,7	—	—	—	—	—	3,5
Cuneo	2,5	3,8	4,8	3,4	0,0	5,7	—	—	—	3,9
Asti	3,6	4,0	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Alessandria	0,0	1,9	9,1	5,1	—	—	—	—	—	2,9
Valle d'Aosta	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Imperia	0,8	5,9	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Savona	3,5	2,9	—	—	—	—	—	—	—	3,1
Genova	2,1	0,0	0,7	—	—	—	—	—	—	1,9
La Spezia	6,5	0,5	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Varese	2,4	1,6	—	—	—	—	—	—	—	1,8
Como	2,4	5,1	4,3	1,6	—	—	—	—	—	2,9
Sondrio	8,9	2,4	5,5	—	—	—	—	—	—	4,3
Milano	1,3	0,9	1,8	4,1	6,0	—	—	—	—	1,9
Bergamo	0,0	2,8	1,8	1,3	—	—	—	—	—	1,7
Brescia	0,0	2,3	1,0	1,8	0,0	—	—	—	—	1,1
Pavia	2,4	0,6	3,5	3,6	—	—	—	—	—	2,3
Cremona	1,7	2,2	—	—	—	—	—	—	—	2,0
Mantova	1,2	2,8	2,9	—	—	—	—	—	—	2,5
Bolzano	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,8
Trento	0,0	0,0	2,1	0,0	3,8	2,4	—	—	—	1,9
Verona	0,0	1,2	2,0	—	—	—	—	—	—	1,3
Vicenza	1,7	1,5	5,6	0,8	—	—	—	—	—	1,8
Belluno	2,6	4,6	0,0	—	—	—	—	—	—	2,5
Treviso	0,7	2,1	2,9	—	—	—	—	—	—	2,1
Venezia	1,4	1,1	—	—	—	—	—	—	—	1,3
Padova	1,3	1,2	1,6	—	—	—	—	—	—	1,3
Rovigo	1,1	1,0	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Udine	2,6	1,7	0,0	1,1	4,4	2,4	—	—	—	2,4
Gorizia	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	1,4
Trieste	1,9	—	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Piacenza	1,8	1,8	2,7	—	—	—	—	—	—	2,0
Parma	0,0	0,9	1,4	—	—	—	—	—	—	0,8
Reggio nell'Emilia	1,9	1,8	—	—	—	—	—	—	—	1,8
Modena	0,0	2,5	—	—	—	—	—	—	—	1,8
Bologna	3,0	2,5	1,5	—	—	—	—	—	—	2,4
Ferrara	1,8	1,6	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Ravenna	0,0	1,3	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Forlì	0,0	1,7	1,4	—	—	—	—	—	—	1,3
Pesaro e Urbino	2,6	3,6	2,8	1,7	—	—	—	—	—	2,7
Ancona	1,0	0,9	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Macerata	1,9	1,0	0,7	—	—	—	—	—	—	1,0
Ascoli Piceno	0,0	0,7	1,8	—	—	—	—	—	—	1,2

Segue Prosp. 12 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DELLA PELLE PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	0,0	2,0	—	—	—	—	—	—	—	1,5
Lucca	1,3	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,1
Pistoia	1,9	1,6	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Firenze	1,1	0,0	1,2	1,8	—	—	—	—	—	1,4
Livorno	2,1	3,4	—	—	—	—	—	—	—	2,2
Pisa	1,6	5,5	—	—	—	—	—	—	—	2,2
Arezzo	0,9	3,1	0,7	—	—	—	—	—	—	1,3
Siena	1,4	2,6	0,0	—	—	—	—	—	—	1,5
Grosseto	0,0	4,9	4,1	—	—	—	—	—	—	2,7
Perugia	1,0	3,5	1,6	1,7	4,3	—	—	—	—	1,9
Terni	1,5	1,2	—	—	—	—	—	—	—	1,3
Viterbo	2,2	3,5	0,0	2,1	—	—	—	—	—	1,9
Rieti	1,9	4,6	0,0	0,0	—	—	—	—	—	2,3
Roma	1,1	0,0	2,6	0,4	1,2	1,6	—	—	—	1,4
Latina	0,6	1,8	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Frosinone	0,0	0,0	0,8	1,0	—	—	—	—	—	0,4
Caserta	0,6	2,2	2,2	—	—	—	—	—	—	1,8
Benevento	1,0	0,0	3,9	—	—	—	—	—	—	2,4
Napoli	1,3	1,1	1,5	—	—	—	—	—	—	1,4
Avellino	2,5	4,5	4,8	7,4	—	—	—	—	—	4,2
Salerno	0,7	0,8	0,0	1,5	1,4	5,1	—	—	—	1,1
L'Aquila	3,6	1,1	0,0	0,0	3,1	0,0	—	—	—	1,4
Teramo	0,0	0,8	8,6	—	—	—	—	—	—	2,2
Pescara	0,5	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Chieti	2,7	2,4	0,8	—	—	—	—	—	—	2,0
Campobasso	2,1	2,8	2,5	1,4	4,6	—	—	—	—	3,0
Foggia	3,4	0,0	1,5	0,0	—	—	—	—	—	1,4
Bari	2,0	2,0	1,2	2,0	—	—	—	—	—	1,7
Taranto	2,1	1,8	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Brindisi	1,0	0,7	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Lecce	1,4	1,5	0,5	—	—	—	—	—	—	1,2
Potenza	2,3	1,1	2,8	2,6	0,0	2,4	—	—	—	1,9
Matera	2,4	0,0	7,3	3,7	0,0	—	—	—	—	2,4
Cosenza	4,2	2,3	1,9	2,7	1,1	0,9	2,5	2,4	1,7	2,1
Catanzaro	2,5	1,4	0,9	1,3	0,0	0,8	0,0	0,0	1,6	1,0
Reggio di Calabria	0,4	2,1	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,6
Trapani	1,1	1,8	—	—	—	—	—	—	—	1,4
Palermo	2,0	0,8	0,0	1,8	1,2	0,0	—	—	—	0,9
Messina	1,3	2,5	0,8	0,3	0,0	—	—	—	—	0,9
Agrigento	1,0	2,4	0,0	1,3	—	—	—	—	—	1,2
Caltanissetta	1,6	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Enna	1,9	1,0	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Catania	1,5	1,0	1,1	1,1	—	—	—	—	—	1,1
Ragusa	4,3	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Siracusa	0,9	3,8	—	—	—	—	—	—	—	2,0
Sassari	2,4	2,5	6,7	2,2	2,9	—	—	—	—	3,1
Nuoro	1,9	1,4	2,2	0,0	3,4	3,5	—	—	—	2,1
Cagliari	0,0	8,1	0,0	1,2	0,0	0,0	0,8	—	—	1,4

Prosp. 13 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL CERVELLO E DELLE ALTRE PARTI DEL SISTEMA NERVOSO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	2,8	1,6	3,5	1,6	2,4	0,0	—	—	—	2,2
Vercelli	2,1	3,1	3,6	—	—	—	—	—	—	3,0
Novara	1,6	8,8	3,3	2,3	—	—	—	—	—	3,5
Cuneo	0,0	1,9	2,7	1,1	0,0	1,4	—	—	—	1,7
Asti	1,4	2,7	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Alessandria	3,9	1,5	7,6	3,8	—	—	—	—	—	3,3
Valle d'Aosta	5,2	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Imperia	0,8	2,9	—	—	—	—	—	—	—	1,5
Savona	1,2	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Genova	2,4	0,0	1,3	—	—	—	—	—	—	2,2
La Spezia	0,0	0,5	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Varese	4,7	0,7	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Como	1,7	2,6	1,7	3,1	—	—	—	—	—	2,1
Sondrio	0,0	1,2	5,5	—	—	—	—	—	—	2,5
Milano	1,7	1,7	3,0	2,1	1,0	—	—	—	—	2,5
Bergamo	1,5	2,8	1,3	2,0	—	—	—	—	—	1,7
Brescia	1,6	2,3	1,0	0,9	4,1	—	—	—	—	1,5
Pavia	1,2	0,6	3,5	3,6	—	—	—	—	—	1,9
Cremona	1,7	3,3	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Mantova	3,7	3,3	4,9	—	—	—	—	—	—	3,8
Bolzano	0,0	0,0	0,0	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5
Trento	2,9	3,7	1,4	2,8	2,8	0,0	—	—	—	2,2
Verona	3,5	2,2	1,0	—	—	—	—	—	—	1,9
Vicenza	0,6	0,0	1,4	2,5	—	—	—	—	—	1,3
Belluno	0,7	2,3	2,2	—	—	—	—	—	—	1,2
Treviso	3,3	3,1	1,1	—	—	—	—	—	—	2,2
Venezia	1,4	1,7	—	—	—	—	—	—	—	1,5
Padova	2,5	4,7	0,8	—	—	—	—	—	—	3,5
Rovigo	1,1	3,5	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Udine	1,3	3,3	0,0	2,8	1,3	2,0	—	—	—	2,0
Gorizia	2,1	—	—	—	—	—	—	—	—	2,1
Trieste	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	2,3
Piacenza	1,8	1,2	0,0	—	—	—	—	—	—	1,0
Parma	6,7	3,7	4,2	—	—	—	—	—	—	4,6
Reggio nell'Emilia	1,9	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Modena	0,7	3,0	—	—	—	—	—	—	—	2,4
Bologna	1,0	3,5	0,0	—	—	—	—	—	—	2,6
Ferrara	1,8	0,5	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Ravenna	0,0	1,3	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Forlì	1,4	2,2	3,2	—	—	—	—	—	—	2,5
Pesaro e Urbino	0,0	1,4	0,0	0,9	—	—	—	—	—	0,9
Ancona	0,0	0,9	—	—	—	—	—	—	—	0,7
Macerata	0,0	2,1	0,7	—	—	—	—	—	—	1,0
Ascoli Piceno	0,0	0,7	2,3	—	—	—	—	—	—	1,5

Segue Prosp. 13 – MORTALITÀ PER TUMORI MALIGNI DEL CERVELLO E DELLE ALTRE PARTI DEL SISTEMA NERVOSO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	3,7	0,7	—	—	—	—	—	—	—	1,5
Lucca	2,9	1,6	—	—	—	—	—	—	—	2,7
Pistoia	0,9	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Firenze	0,4	0,0	0,0	1,8	—	—	—	—	—	1,1
Livorno	2,8	0,0	—	—	—	—	—	—	—	2,6
Pisa	2,9	1,8	—	—	—	—	—	—	—	2,8
Arezzo	1,8	0,0	2,2	—	—	—	—	—	—	1,6
Siena	2,8	1,8	1,1	—	—	—	—	—	—	1,8
Grosseto	1,1	2,5	0,0	—	—	—	—	—	—	1,3
Perugia	0,0	0,9	1,6	1,7	0,0	—	—	—	—	0,8
Terni	1,5	1,8	—	—	—	—	—	—	—	1,7
Viterbo	0,0	1,7	1,4	2,1	—	—	—	—	—	1,5
Rieti	5,8	1,5	5,8	0,0	—	—	—	—	—	2,9
Roma	1,1	1,4	0,0	0,4	1,2	3,3	—	—	—	2,7
Latina	0,6	0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,6
Frosinone	0,5	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,2
Caserta	0,6	0,0	1,5	—	—	—	—	—	—	1,1
Benevento	2,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,6
Napoli	1,0	0,5	1,1	—	—	—	—	—	—	1,0
Avellino	2,0	0,7	0,0	0,0	—	—	—	—	—	1,0
Salerno	1,5	0,8	1,6	1,5	1,4	0,0	—	—	—	1,3
L'Aquila	1,8	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	0,6
Teramo	0,0	0,0	1,7	—	—	—	—	—	—	0,4
Pescara	1,6	0,0	—	—	—	—	—	—	—	1,2
Chieti	0,0	1,2	0,0	—	—	—	—	—	—	0,3
Campobasso	0,0	2,8	0,0	0,0	0,8	—	—	—	—	0,8
Foggia	0,4	2,3	0,0	0,0	—	—	—	—	—	0,6
Bari	1,0	0,0	0,8	0,5	—	—	—	—	—	0,7
Taranto	2,1	0,6	—	—	—	—	—	—	—	1,1
Brindisi	1,0	3,3	—	—	—	—	—	—	—	2,0
Lecce	1,4	2,5	0,5	—	—	—	—	—	—	1,5
Potenza	1,2	1,1	0,9	1,3	0,0	2,4	—	—	—	1,1
Matera	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	0,0
Cosenza	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Catanzaro	0,0	0,0	0,9	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Reggio di Calabria	0,7	0,0	1,2	0,0	0,0	—	—	—	—	0,5
Trapani	0,4	1,8	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Palermo	1,0	0,6	0,7	1,8	1,2	3,5	—	—	—	0,9
Messina	0,0	0,0	1,5	1,3	1,6	—	—	—	—	1,0
Agrigento	0,0	2,4	0,0	0,7	—	—	—	—	—	0,8
Caltanissetta	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	—	0,0
Enna	0,0	2,1	—	—	—	—	—	—	—	0,8
Catania	0,8	0,8	1,1	0,6	—	—	—	—	—	0,8
Ragusa	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	0,4
Siracusa	0,5	1,5	—	—	—	—	—	—	—	0,9
Sassari	1,8	1,3	1,7	0,0	2,9	—	—	—	—	1,5
Nuoro	1,9	0,0	2,2	0,0	0,0	1,7	—	—	—	1,0
Cagliari	1,6	3,0	0,0	1,2	0,0	1,0	0,4	—	—	0,9

Prosp. 14 – MORTALITÀ PER LINFOSARCOMA E RETICOLOSARCOMA, MALATTIA DI HODGKIN, ALTRE FORME DI LINFOMI E MIELOMA MULTIPLO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*).

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	6,6	4,9	7,0	0,8	5,0	2,6	—	—	—	4,7
Vercelli	6,2	7,5	5,0	—	—	—	—	—	—	6,3
Novara	6,6	5,9	2,0	9,1	—	—	—	—	—	5,9
Cuneo	4,9	2,8	1,6	5,6	6,1	8,6	—	—	—	4,1
Asti	8,7	9,3	—	—	—	—	—	—	—	8,9
Alessandria	3,1	8,3	7,6	8,9	—	—	—	—	—	6,9
Valle d'Aosta	0,0	1,2	—	—	—	—	—	—	—	1,0
Imperia	3,1	11,8	—	—	—	—	—	—	—	6,0
Savona	3,5	5,8	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Genova	9,3	0,0	8,0	—	—	—	—	—	—	8,9
La Spezia	0,0	7,1	—	—	—	—	—	—	—	6,2
Varese	13,4	4,5	—	—	—	—	—	—	—	6,5
Como	6,8	2,6	6,1	2,4	—	—	—	—	—	5,2
Sondrio	4,5	2,4	7,4	—	—	—	—	—	—	4,3
Milano	3,6	3,0	6,2	9,1	10,0	—	—	—	—	5,7
Bergamo	7,6	9,9	6,7	5,2	—	—	—	—	—	7,1
Brescia	2,7	3,4	5,5	8,5	8,1	—	—	—	—	6,1
Pavia	1,2	6,9	12,4	6,0	—	—	—	—	—	6,1
Cremona	8,5	6,6	—	—	—	—	—	—	—	7,5
Mantova	6,2	5,6	11,7	—	—	—	—	—	—	7,3
Bolzano	5,7	16,9	3,2	0,0	10,6	0,0	9,2	6,8	2,3	4,3
Trento	2,9	0,0	3,5	2,8	7,6	4,8	—	—	—	4,1
Verona	5,3	8,6	2,0	—	—	—	—	—	—	6,3
Vicenza	6,8	2,9	7,0	7,2	—	—	—	—	—	6,1
Belluno	4,6	2,3	6,5	—	—	—	—	—	—	4,5
Treviso	2,6	6,3	5,7	—	—	—	—	—	—	5,1
Venezia	5,7	5,0	—	—	—	—	—	—	—	5,5
Padova	9,6	4,7	4,7	—	—	—	—	—	—	5,8
Rovigo	9,7	7,0	—	—	—	—	—	—	—	7,9
Udine	7,8	6,6	7,9	3,3	9,5	4,4	—	—	—	5,8
Gorizia	7,2	—	—	—	—	—	—	—	—	7,2
Trieste	6,1	—	—	—	—	—	—	—	—	6,1
Piacenza	3,5	12,2	1,3	—	—	—	—	—	—	7,8
Parma	7,6	11,4	1,4	—	—	—	—	—	—	8,6
Reggio nell'Emilia	6,6	10,2	—	—	—	—	—	—	—	9,2
Modena	4,1	11,0	—	—	—	—	—	—	—	9,0
Bologna	4,0	8,2	9,6	—	—	—	—	—	—	8,0
Ferrara	6,7	4,3	—	—	—	—	—	—	—	5,6
Ravenna	7,8	11,1	—	—	—	—	—	—	—	10,1
Forlì	1,4	3,4	7,8	—	—	—	—	—	—	5,0
Pesaro e Urbino	2,6	5,8	8,4	7,0	—	—	—	—	—	6,1
Ancona	6,2	4,4	—	—	—	—	—	—	—	4,8
Macerata	1,9	3,1	9,0	—	—	—	—	—	—	5,8
Ascoli Piceno	3,7	2,8	2,3	—	—	—	—	—	—	2,6

Segue Prosp. 14 – MORTALITÀ PER LINFOSARCOMA E RETICOLOSARCOMA, MALATTIA DI HODGKIN, ALTRE FORME DI LINFOMI E MIELOMA MULTIPLO PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	7,4	5,9	—	—	—	—	—	—	—	6,3
Lucca	6,5	7,8	—	—	—	—	—	—	—	6,7
Pistoia	3,7	4,0	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Firenze	5,5	1,1	2,3	8,5	—	—	—	—	—	6,5
Livorno	8,5	0,0	—	—	—	—	—	—	—	7,7
Pisa	5,5	18,4	—	—	—	—	—	—	—	7,5
Arezzo	3,6	3,1	10,0	—	—	—	—	—	—	6,4
Siena	4,3	7,0	7,9	—	—	—	—	—	—	6,6
Grosseto	3,2	3,7	2,1	—	—	—	—	—	—	3,1
Perugia	5,7	4,4	3,9	7,7	0,0	—	—	—	—	5,2
Terni	4,5	3,7	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Viterbo	4,5	0,0	4,3	2,1	—	—	—	—	—	2,6
Rieti	0,0	6,1	11,5	2,7	—	—	—	—	—	4,1
Roma	2,2	2,8	2,6	1,7	3,7	7,8	—	—	—	6,6
Latina	2,5	3,6	—	—	—	—	—	—	—	3,1
Frosinone	4 3	4 2	5,6	9,2	—	—	—	—	—	5,6
Caserta	5,0	3,3	2,7	—	—	—	—	—	—	3,3
Benevento	2,0	7,7	2,2	—	—	—	—	—	—	2,0
Napoli	2,0	3,5	4,7	—	—	—	—	—	—	4,1
Avellino	3,9	2,2	6,0	2,5	—	—	—	—	—	3,6
Salerno	3,5	0,8	3,2	4,4	4,1	3,4	—	—	—	3,2
L'Aquila	1,8	3,3	3,0	5,5	0,0	4,1	—	—	—	3,1
Teramo	4,4	0,8	5,2	—	—	—	—	—	—	2,9
Pescara	4,7	3,0	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Chieti	4,8	3,7	2,3	—	—	—	—	—	—	3,8
Campobasso	2,1	1,4	1,3	1,4	3,1	—	—	—	—	2,0
Foggia	3,9	0,8	3,1	1,9	—	—	—	—	—	2,6
Bari	1,5	2,0	3,5	3,5	—	—	—	—	—	2,6
Taranto	1,4	4,0	—	—	—	—	—	—	—	3,2
Brindisi	4,6	8,0	—	—	—	—	—	—	—	6,0
Lecce	4,4	5,0	2,1	—	—	—	—	—	—	4,0
Potenza	7,0	4,3	1,9	10,5	3,5	0,0	—	—	—	4,8
Matera	2,4	1,8	0,0	1,9	0,0	—	—	—	—	1,5
Cosenza	2,8	2,3	0,0	1,3	4,4	0,9	2,5	0,6	1,7	1,7
Catanzaro	1,7	1,4	1,9	3,9	0,0	2,3	1,2	2,7	4,8	2,2
Reggio di Calabria	2,6	4,9	2,3	2,1	0,0	—	—	—	—	2,8
Trapani	3,7	5,4	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Palermo	4,9	5,1	1,4	1,8	5,8	5,3	—	—	—	4,5
Messina	2,6	3,3	4,5	4,9	3,1	—	—	—	—	4,1
Agrigento	1,9	4,8	2,4	4,7	—	—	—	—	—	3,6
Caltanissetta	1,6	1,5	—	—	—	—	—	—	—	1,6
Enna	5,8	4,1	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Catania	2,3	6,8	3,3	4,6	—	—	—	—	—	5,4
Ragusa	3,9	—	—	—	—	—	—	—	—	3,9
Siracusa	2,8	2,3	—	—	—	—	—	—	—	2,6
Sassari	3,5	3,8	10,0	2,2	2,9	—	—	—	—	4,4
Nuoro	0,0	4,2	11,0	6,4	6,8	3,5	—	—	—	4,9
Cagliari	3,3	3,0	0,9	1,2	0,0	2,0	6,0	—	—	3,2

Prosp. 15 – Mortalità per leucemie per provincia e settore statistico

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	Settori statistici									Complesso
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Torino	2,8	9,8	6,1	4,0	3,9	2,6	—	—	—	4,1
Vercelli	2,1	5,0	8,6	—	—	—	—	—	—	5,5
Novara	1,6	2,9	3,3	11,3	—	—	—	—	—	6,1
Cuneo	2,5	4,7	8,5	2,2	10,2	11,5	—	—	—	6,8
Asti	2,9	8,0	—	—	—	—	—	—	—	4,7
Alessandria	3,1	5,4	12,2	14,0	—	—	—	—	—	7,1
Valle d'Aosta	5,2	1,2	—	—	—	—	—	—	—	1,9
Imperia	3,1	11,8	—	—	—	—	—	—	—	6,0
Savona	7,0	6,3	—	—	—	—	—	—	—	6,6
Genova	6,2	0,0	0,7	—	—	—	—	—	—	5,2
La Spezia	3,3	5,2	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Varese	17,3	4,1	—	—	—	—	—	—	—	7,1
Como	8,1	10,2	2,6	4,7	—	—	—	—	—	6,7
Sondrio	0,0	4,7	12,9	—	—	—	—	—	—	6,8
Milano	8,9	4,8	7,3	8,2	6,0	—	—	—	—	7,0
Bergamo	7,6	6,3	4,9	2,6	—	—	—	—	—	4,9
Brescia	0,5	6,8	4,0	8,8	10,8	—	—	—	—	6,0
Pavia	3,0	11,3	11,5	1,2	—	—	—	—	—	7,1
Cremona	5,1	4,4	—	—	—	—	—	—	—	4,7
Mantova	1,2	6,5	3,9	—	—	—	—	—	—	4,8
Bolzano	0,0	21,1	6,3	2,7	5,3	0,0	0,0	10,2	6,2	5,9
Trento	2,9	5,5	3,5	0,0	1,9	7,1	—	—	—	3,4
Verona	10,5	7,8	4,9	—	—	—	—	—	—	7,2
Vicenza	2,8	4,4	1,4	6,7	—	—	—	—	—	4,5
Belluno	4,6	4,6	4,4	—	—	—	—	—	—	4,5
Treviso	2,6	8,4	3,9	—	—	—	—	—	—	5,0
Venezia	4,8	4,5	—	—	—	—	—	—	—	4,8
Padova	5,1	7,6	10,2	—	—	—	—	—	—	7,5
Rovigo	3,2	8,0	—	—	—	—	—	—	—	6,5
Udine	6,5	5,0	3,9	5,0	8,2	6,7	—	—	—	6,4
Gorizia	4,3	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Trieste	5,5	—	—	—	—	—	—	—	—	5,5
Piacenza	12,3	6,7	6,7	—	—	—	—	—	—	7,8
Parma	6,7	10,1	5,7	—	—	—	—	—	—	8,4
Reggio nell'Emilia	5,6	4,4	—	—	—	—	—	—	—	4,7
Modena	5,4	7,7	—	—	—	—	—	—	—	7,1
Bologna	4,0	7,4	4,4	—	—	—	—	—	—	6,5
Ferrara	6,2	2,7	—	—	—	—	—	—	—	4,6
Ravenna	3,9	7,6	—	—	—	—	—	—	—	6,4
Forlì	4,3	7,3	7,4	—	—	—	—	—	—	6,9
Pesaro e Urbino	2,6	4,3	11,2	5,2	—	—	—	—	—	5,2
Ancona	5,1	7,8	—	—	—	—	—	—	—	7,2
Macerata	1,9	6,2	2,8	—	—	—	—	—	—	3,7
Ascoli Piceno	0,0	5,7	4,1	—	—	—	—	—	—	4,4

Segue Prosp. 15 – MORTALITÀ PER LEUCEMIE PER PROVINCIA E SETTORE STATISTICO

(*Quozienti per 100.000 abitanti*)

PROVINCIE	SETTORI STATISTICI									COMPLESSO
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	
Massa-Carrara	7,4	6,6	—	—	—	—	—	—	—	6,8
Lucca	9,4	6,3	—	—	—	—	—	—	—	8,8
Pistoia	5,6	4,0	—	—	—	—	—	—	—	4,7
Firenze	6,9	4,4	2,3	7,3	—	—	—	—	—	6,5
Livorno	9,2	0,0	—	—	—	—	—	—	—	8,4
Pisa	5,5	1,8	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Arezzo	1,8	4,6	3,6	—	—	—	—	—	—	3,2
Siena	7,1	7,0	4,5	—	—	—	—	—	—	6,2
Grosseto	4,2	6,1	2,1	—	—	—	—	—	—	4,4
Perugia	5,3	3,5	9,4	5,1	0,0	—	—	—	—	5,6
Terni	3,0	6,1	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Viterbo	6,7	5,2	0,0	7,3	—	—	—	—	—	4,8
Rieti	3,9	6,1	11,5	2,7	—	—	—	—	—	5,2
Roma	8,6	0,0	7,0	1,7	6,2	7,0	—	—	—	6,4
Latina	2,5	4,8	—	—	—	—	—	—	—	3,7
Frosinone	3,2	2,8	7,2	2,0	—	—	—	—	—	4,0
Caserta	3,7	0,0	2,4	—	—	—	—	—	—	2,4
Benevento	6,1	1,9	3,9	—	—	—	—	—	—	4,2
Napoli	2,8	2,4	5,1	—	—	—	—	—	—	4,3
Avellino	4,4	2,2	1,2	0,0	—	—	—	—	—	2,6
Salerno	4,8	5,0	4,7	1,5	4,1	1,7	—	—	—	4,3
L'Aquila	3,6	4,4	12,0	5,5	4,7	0,0	—	—	—	5,0
Teramo	8,7	4,8	6,9	—	—	—	—	—	—	6,6
Pescara	3,7	1,5	—	—	—	—	—	—	—	3,1
Chieti	3,2	1,2	3,8	—	—	—	—	—	—	3,0
Campobasso	4,3	1,4	2,5	5,7	0,8	—	—	—	—	2,5
Foggia	6,5	4,6	0,0	3,4	—	—	—	—	—	4,0
Bari	2,9	4,6	3,1	4,5	—	—	—	—	—	3,5
Taranto	2,1	4,9	—	—	—	—	—	—	—	4,0
Brindisi	1,5	4,6	—	—	—	—	—	—	—	2,9
Lecce	4,1	3,5	3,2	—	—	—	—	—	—	3,7
Potenza	1,2	2,1	4,7	4,0	0,0	2,4	—	—	—	2,6
Matera	7,1	1,8	0,0	5,6	0,0	—	—	—	—	3,4
Cosenza	4,2	0,0	9,3	0,0	4,4	2,8	3,8	7,7	6,8	4,7
Catanzaro	5,9	4,1	4,7	3,9	5,6	10,7	1,2	4,0	3,2	5,3
Reggio di Calabria	3,7	4,9	2,3	2,1	1,8	—	—	—	—	3,4
Trapani	4,0	4,8	—	—	—	—	—	—	—	4,3
Palermo	2,9	4,8	1,4	1,8	4,7	1,8	—	—	—	3,9
Messina	2,6	6,7	6,8	5,5	6,3	—	—	—	—	5,7
Agrigento	5,8	4,0	8,0	2,7	—	—	—	—	—	5,0
Caltanissetta	3,2	3,9	—	—	—	—	—	—	—	3,4
Enna	3,2	6,2	—	—	—	—	—	—	—	4,4
Catania	2,3	4,5	2,2	8,0	—	—	—	—	—	4,6
Ragusa	3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	3,5
Siracusa	3,7	7,6	—	—	—	—	—	—	—	5,2
Sassari	3,5	5,0	5,0	9,0	0,0	—	—	—	—	4,4
Nuoro	0,0	6,9	6,6	3,2	6,8	6,9	—	—	—	5,2
Cagliari	9,8	8,1	3,5	4,7	0,0	8,8	6,0	—	—	6,1

Dott. Angelo Serio
della Direzione Generale dell'INAM - Servizio Studi e Statistiche Sanitarie

LE RICERCHE STATISTICHE SUI TUMORI NELL'AMBITO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA ASSISTITA DALL'ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO LE MALATTIE

Prima di affrontare l'argomento specifico di questa comunicazione occorre precisare quali siano le *finalità generali* delle statistiche sanitarie effettuate nell'ambito dell'Inam.

Considerato il prevalente carattere assicurativo-assistenziale dell'attività dell'Istituto, tali finalità possono essere sinteticamente indicate come segue:

a) controllo sul fenomeno della morbilità e sulla conseguente erogazione delle prestazioni assistenziali, onde correggere eventuali sfasature, sperequazioni o irregolarità;

b) conoscenza delle caratteristiche che presenta la morbosità soprattutto per quanto riguarda determinate malattie di importanza sociale, ai fini di un sempre maggiore sviluppo e qualificazione degli interventi assistenziali;

c) rilevazione dei dati statistici su particolari fenomeni morbosi di interesse sociale, mediante indagini di massa (o a carattere campionario) che possano offrire utili elementi di conoscenza anche dal punto di vista più specificatamente scientifico.

Prescindendo in questa sede dalla prima delle finalità generali sopra indicate — che presenta interesse soprattutto dal lato assicurativo — appare opportuno approfondire l'esame degli altri due obbiettivi nell'ambito dei quali le ricerche statistiche sui tumori rappresentano un particolare, anche se importante, campo di applicazione.

È ormai di comune acquisizione il concetto che qualsiasi intervento assistenziale che non voglia cadere nell'improvvisazione e nell'empirismo debba essere fondato su razionali elementi di conoscenza del fenomeno al quale l'intervento stesso è rivolto.

Nel caso dell'assistenza di malattia la programmazione di interventi assistenziali estesi, efficaci e adeguati alle effettive esigenze richiede la cono-

scenza delle caratteristiche con le quali si presenta la morbosità in rapporto alle diverse categorie di assistiti, al sesso, all'età, alle varie regioni e provincie.

Per quanto riguarda, infine, l'interesse scientifico di queste ricerche, appare evidente l'utilità che possono offrire per lo studio delle malattie sociali le rilevazioni di massa, quali strumenti d'indagine utili a orientare e integrare i dati acquisiti attraverso la ricerca sperimentale. Poichè si tratta di fenomeni morbosi che presentano in genere una notevole frequenza ed una grande varietà di caratteristiche, la conoscenza acquisita attraverso indagini condotte su di una casistica necessariamente limitata – quale è quella della ricerca sperimentale — non è sufficiente a fornire indicazioni complete ed esaurienti e, talvolta, può condurre a conclusioni erronee.

Un altro aspetto da considerare è quello che concerne le *caratteristiche* e la *metodologia* delle varie statistiche che vengono effettuate nell'ambito dell'INAM e che rientrano in due gruppi principali:

a) statistiche generali di malattia;

b) indagini statistiche speciali su determinati fenomeni morbosi.

Le *statistiche generali* sono effettuate sulla base delle « certificazioni di malattia » che vengono rilasciate dai medici curanti per ogni singolo caso di incapacità al lavoro e che contengono i principali dati (diagnosi clinica, sesso, età, stato civile, categorie professionali, ecc.): questi dati, trascritti in schede perforate ed elaborati mediante moderni sistemi meccanografici, consentono lo studio analitico dei fenomeni morbosi sotto l'aspetto professionale, nosologico e demografico.

Un altro tipo di statistica è quella relativa alla morbosità ospedaliera: viene rilevata in base alle « pratiche di malattia » che vengono aperte per ogni caso di ricovero in Ospedale o Casa di cura privata, sia esso riferito ad un lavoratore assicurato o ad un suo familiare avente diritto all'assistenza.

Prima di esporre i risultati particolari di questi tipi di indagini statistiche che riguardano i tumori, si ritiene opportuno accennare agli aspetti positivi e negativi di tali rilevazioni.

Gli aspetti positivi possono essere sinteticamente indicati come segue:

1) estensione dell'indagine a tutto il territorio nazionale (*a*) e ad una popolazione assicurata che rappresenta circa il 50 % della popolazione complessiva italiana, con conseguenti possibilità di confronti tra regioni e tra zone diverse;

2) periodicità delle rilevazioni con pubblicazione dei dati ad intervalli annuali (o biennali) in appositi annuari, che consentono lo studio di un determinato fenomeno morboso anche per quanto concerne la sua evoluzione nel tempo (serie storiche);

(*a*) Sono escluse le provincie di Trento e Bolzano nelle quali operano Casse mutue di malattie autonome.

3) riferimento dei dati ai singoli settori e categorie professionali con conseguente possibilità di esaminare i rapporti esistenti tra determinati fenomeni morbosi e l'attività lavorativa esercitata, nonchè i riflessi economico-sociali delle malattie (quale ad es. l'assenteismo).

In aggiunta a questi vantaggi occorre rilevare che le statistiche generali INAM consentono di valutare gli aspetti assistenziali connessi alle singole malattie, quali il ricorso alle prestazioni sanitarie in genere e a quelle ospedaliere in particolare.

Accanto agli aspetti positivi sopra illustrati questo tipo di statistiche presenta anche dei lati negativi che ne limitano almeno in parte la validità.

Si riferiscono, infatti, ai casi di malattia e non ai singoli soggetti ammalati — come del resto quasi tutte le altre statistiche sulla morbosità oggi esistenti — con la conseguente possibilità che un medesimo individuo, il quale abbia fatto ricorso più volte in un anno alle prestazioni assistenziali per la stessa forma morbosa, figuri come altrettanti « casi di malattia »; sono, inoltre, soggette all'influenza delle norme vigenti in campo mutualistico, quali il limite della copertura assicurativa a 180 giorni all'anno (*a*) e la mancata rilevazione dei casi chiusi durante il periodo di carenza iniziale (stabilita, com'è noto, in tre giorni); risentono, infine, di possibili errori o imprecisioni diagnostiche da parte del medico che ha redatto la « certificazione di malattia ».

A prescindere, comunque, da questi limiti di validità, la conoscenza dei dati statistici INAM in merito ad una malattia di tale rilevanza sociale e che presenta ancora tanti lati oscuri, quale è appunto la malattia neoplastica, può offrire indubbio interesse per tutti coloro che si occupano del problema.

È per tale motivo che si ritiene opportuno comunicare in questa sede alcuni dati sui tumori maligni rilevati nell'ambito delle statistiche generali INAM, prima di riferire sui risultati di indagini speciali effettuate in ordine a questa malattia.

Il numero complessivo dei casi di malattia per tumori rilevato nel 1961 tra gli assicurati aventi diritto all'indennità (che in tale anno ammontavano a 6 milioni 700 mila circa) è stato di 36.310, con un totale di 1.674.466 giornate di malattia e una frequenza del 5 ‰: occorre tuttavia precisare che tali dati si riferiscono esclusivamente ai casi e alle giornate di malattia comportanti incapacità al lavoro.

L'andamento nel tempo della morbosità per tumori (tav. 1) è espresso dal confronto dei dati relativi ad un periodo pluriennale compreso tra il 1954 e il 1961: mentre il complesso dei casi di tumore presenta negli

(*a*) La legge del 1956 sull'assistenza di malattia ai pensionati e, più recentemente, alcune disposizioni interne dell'INAM hanno tuttavia modificato in parte tale norma, consentendo in determinati casi l'estensione dell'assistenza oltre il limite dei 180 giorni.

ultimi anni tendenza alla diminuzione, se si limita l'esame ai soli casi di tumori maligni, escludendo quelli benigni e di natura non specificata, si riscontra un evidente incremento dei quozienti (da 1,6 ‰ nel 1954 a 1,9 nel 1961).

Tav. 1 – Casi di malattia per tumori, negli anni 1954-1961, tra gli assicurati aventi diritto all'indennità (*a*)

TUMORI	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1961
				Dati assoluti			
Benigni	19.563	25.137	27.899	25.729	24.627	24.356	23.776
Maligni	9.359	9.547	10.506	11.012	10.948	11.993	12.534
Totale . . .	**28.922**	**34.684**	**38.405**	**36.741**	**35.575**	**36.349**	**36.310**
				Per 1.000 assicurati			
Benigni	*3,33*	*4,39*	*4,81*	*4,35*	*4,11*	*3,97*	*3,56*
Maligni	*1,60*	*1,67*	*1,81*	*1,86*	*1,83*	*1,96*	*1,88*
Totale . . .	***4,93***	***6,06***	***6,62***	***6,21***	***5,94***	***5,93***	***5,44***

(*a*) Per ragioni tecniche non sono stati elaborati i dati relativi al 1960.

Questo incremento non appare, tuttavia, regolarmente progressivo in quanto si manifestano alcune « punte » di maggior frequenza in corrispondenza degli anni 1957 e 1959 delle quali è difficile fornire un'adeguata spiegazione. Più agevole appare invece l'interpretazione della diminuzione nella frequenza dei casi di tumori benigni, da collegarsi con le maggiori possibilità diagnostiche e terapeutiche attuali.

Il numero dei casi di ricovero per tumori è stato nel 1961 di 137.297: riferendo tale cifra al complesso della popolazione assicurata, che ammontava nel 1961 ad oltre 24 milioni e mezzo, si ottiene una frequenza di ricovero del 5,6 ‰.

Nello stesso anno si è avuto un totale di 2 milioni 750 mila giornate di degenza per tumori, con una durata media di 20 giorni.

Tav. 2 – Casi di ricovero per tumori nel 1961

CATEGORIE	Assicurati	Ricoveri per tumori		Giornate di degenza	
		Totale	Per 1.000 assicurati	Totale	Per ricovero
Lavoratori	10.409.085	45.182	*4,34*	811.384	*17,95*
Pensionati	3.145.210	45.039	*14,32*	1.121.329	*24,90*
Familiari	10.990.530	47.076	*4,28*	817.552	*17,37*
Totale . . .	**24.544.825**	**137.297**	***5,59***	**2.750.265**	***20,03***

Fra le diverse categorie di assicurati (tav. 2) la maggior frequenza di ricovero si riscontra per i pensionati (14,32 ‰) seguiti dai lavoratori in attività (4,34 ‰) e dai familiari dei lavoratori (4,28 ‰).

L'esame della morbosità per tumori in rapporto all'attività lavorativa offre la possibilità di interessanti considerazioni: la maggior frequenza di casi di malattia si riscontra tra i lavoratori dell'industria (6 ‰), seguiti da quelli del commercio e dell'agricoltura (5 ‰); le regioni più colpite sono, per ogni categoria di lavoratori, quelle dell'Italia settentrionale, seguite dall'Italia centrale e meridionale (tav. 3).

Tav. 3 – CASI DI MALATTIA PER TUMORI TRA I LAVORATORI DEI DIVERSI SETTORI ASSICURATIVI NEL 1961

CIRCOSCRIZIONI GEOGRAFICHE	AGRICOLTURA		INDUSTRIA		COMMERCIO	
	Totale	Per 1.000 assicurati	Totale	Per 1.000 assicurati	Totale	Per 1.000 assicurati
Italia Settentrionale	3.185	*6,27*	17.230	*6,66*	1.955	*4,29*
Italia Centrale	612	*4,16*	3.905	*5,78*	902	*5,77*
Italia Meridionale e Insulare	4.455	*3,58*	3.377	*4,70*	689	*3,83*
ITALIA	**8.252**	***4,35***	**24.512**	***6,16***	**3.546**	***4,48***

In tutte le categorie professionali (tav. 4) la frequenza dei casi di malattia è maggiore tra le donne (circa 10 ‰) che tra gli uomini (5 ‰) e la sex-ratio maschi-femmine risulta uguale a 1 : 2 (per ogni caso di malattia tra i lavoratori ve ne sono due tra le lavoratrici).

Particolare interesse presenta l'esame della morbosità per tumori maligni riferita ad alcune più importanti localizzazioni e alle singole categorie professionali: i casi di tumore dello stomaco risultano più frequenti tra i lavoratori delle industrie agricole e alimentari, delle industrie chimiche, dell'edilizia e dell'industria mineraria; i tumori dell'intestino manifestano un comportamento analogo, mentre quelli dell'apparato respiratorio (trachea, bronchi e polmoni) presentano la maggior frequenza tra i lavoratori, addetti ai servizi accessori e ausiliari del traffico e tra quelli delle industrie dei laterizi; per i tumori della pelle, infine, la maggior frequenza si riscontra tra i lavoratori dell'industria mineraria, dell'industria chimica e dell'edilizia (tav. 5).

In aggiunta a queste rilevazioni a carattere generale, nell'ambito dell'INAM vengono anche effettuate *indagini statistiche speciali*, a carattere prettamente sanitario, su determinati fenomeni morbosi che rivestono particolare importanza dal punto di vista medico-sociale.

Tav. 4 – CASI DI MALATTIA PER TUMORI TRA I LAVORATORI E LE LAVORATRICI DELLE DIVERSE CATEGORIE PROFESSIONALI DELL'INDUSTRIA NEL 1961

(Elaborazione su 24.512 casi)

CATEGORIA PROFESSIONALE	MASCHI		FEMMINE	
	Totale	Per 1.000 assicurati	Totale	Per 1.000 assicurati
Cotoniera	251	*6,6*	1.299	*12,5*
Vetro	222	*6,6*	72	*6,3*
Carta	221	*6,3*	201	*8,9*
Ind. chimiche	781	*6,1*	388	*8,9*
Ind. meccaniche e metallurgiche	4.024	*5,5*	1.312	*11,5*
Ind. agricole e alimentari varie	279	*5,3*	298	*10,5*
Edilizia	4.970	*5,1*	88	*19,6*
Laterizi	344	*5,1*	116	*14,8*
Calzature e lavorazione cuoio	256	*5,0*	315	*8,8*
Cave e lavorazioni pietre e marmi	347	*4,7*	28	*20,3*
Mineraria	219	*4,7*	10	*17,4*
Servizi accessori e ausiliari del traffico	380	*4,6*	70	*8,3*
Trasporti automobilistici	366	*4,4*	15	*14,5*
Legno	693	*4,4*	222	*7,8*
Altre categorie	2.584	*4,7*	4.141	*9,1*
TOTALE	**15.937**	***5,1***	**8.575**	***9,9***

Tav. 5 – CASI DI MALATTIA PER ALCUNE LOCALIZZAZIONI DI TUMORI MALIGNI TRA I LAVORATORI DELLE DIVERSE CATEGORIE PROFESSIONALI DELL'INDUSTRIA NEL 1961

(Elaborazione su 2.466 casi)

CATEGORIA PROFESSIONALE	STOMACO		INTESTINO		TRACHEA, BRONCHI E POLMONI		PELLE	
	Totale	Per 10.000 assicur.	Totale	Per 10.000 assicur.	Totale	Per 10.000 assicur.	Totale	Per 10.000 assicur.
Ind. agricole e alimentari varie	20	*3,81*	9	*1,71*	8	*1,52*	5	*0,95*
Mineraria	15	*3,20*	1	*0,21*	2	*0,43*	18	*3,83*
Cave e lavoraz. pietra e marmi	21	*2,82*	9	*1,21*	13	*1,75*	12	*1,61*
Edilizia	356	*3,54*	110	*1.13*	159	*1,63*	214	*2,19*
Laterizi	15	*2,24*	4	*0,60*	22	*3,28*	10	*1,49*
Ind. meccaniche e metallurgiche	208	*2,82*	86	*1,17*	163	*2,21*	120	*1,63*
Ind. chimiche	47	*3,69*	10	*0,79*	38	*2,98*	33	*2,59*
Legno	38	*2,40*	20	*1,27*	23	*1,45*	14	*0,89*
Servizi accessori e ausiliari del traffico	22	*2,65*	5	*0,60*	27	*3,25*	12	*1,45*
Altre categorie	204	*2,59*	83	*1,05*	166	*2,11*	124	*1,57*
TOTALE INDUSTRIA	**946**	***3,04***	**337**	***1,08***	**621**	***2,00***	**562**	***1,81***

Per quanto riguarda i tumori una prima indagine ha avuto inizio nel 1959 con la compilazione di schede statistiche individuali per ogni caso di tumore maligno rilevato tra gli assistiti INAM di otto provincie, scelte in base alla disposizione geografica, alle caratteristiche socio-economiche e alle maggiori possibilità offerte per l'attuazione dell'inchiesta.

I risultati di questa indagine, riferiti al periodo di 1 anno e ad una popolazione complessiva assicurata di 1.150.091 unità, hanno permesso di acquisire interessanti notizie circa la morbosità per tumori maligni nelle diverse zone e le sue caratteristiche in rapporto alle varie localizzazioni, al sesso, all'età, all'attività lavorativa, ai possibili fattori etiopatogenetici (*a*).

Per approfondire ulteriormente l'indagine è stata successivamente elaborata — con la collaborazione di una Commissione di consulenza costituita da esperti dei diversi settori — una scheda statistica più dettagliata contenente i principali dati personali, anamnestici, diagnostici e terapeutici su ciascun ammalato.

Queste indagini, che sono attualmente in corso presso 15 provincie, hanno consentito di schedare fino ad ora oltre 10.000 casi di tumori maligni.

I principali *criteri metodologici* adottati nella effettuazione della ricerca sono i seguenti:

1) individuare i singoli casi di tumore maligno accertato rilevando per ciascuno di essi i più importanti dati clinico-statistici;

2) seguire l'evoluzione di ogni caso di tumore mediante periodici aggiornamenti delle schede; a tale scopo è stato istituto presso la Sede Centrale dell'INAM un apposito *registro dei tumori*;

3) elaborare i dati statistici sia in senso *statico* (esame di tutti i casi rilevati in un determinato periodo di tempo e delle loro caratteristiche), sia in senso *dinamico* (studio del decorso, dell'evoluzione e degli esiti in rapporto alle diverse localizzazioni, alla terapia praticata, ecc.).

I vantaggi che questo tipo d'indagini offre nel quadro delle ricerche sui tumori sono da individuarsi nella possibilità di ottenere dati statistici sulla morbosità riferiti ai singoli individui ammalati (e non ai « casi di malattia » come accade per la maggior parte delle statistiche oggi esistenti) e di studiare l'evoluzione di ciascun caso dalla comparsa dei primi sintomi alla conclusione della malattia. Quest'ultimo aspetto appare particolarmente rilevante se si considera che le ricerche statistiche effettuate presso i grandi istituti di ricovero e i centri ambulatoriali per la lotta contro i tumori non consentono generalmente di seguire i singoli ammalati nei periodi in cui non ricorrono alle prestazioni dei centri stessi.

Per meglio illustrare i concetti metodologici sopra riferiti, si ritiene opportuno presentare in questa sede i primi, parziali risultati ottenuti me-

(*a*) I risultati dell'indagine hanno costituito oggetto di pubblicazione nel volume « Aspetti attuali della malattia neoplastica » di F. Ferraro e A. Serio.

diante le indagini speciali sui tumori, essendo tuttora in corso l'elaborazione dei dati statistici rilevati.

La *suddivisione per sesso e localizzazione* di 8.378 casi (tav. 6) ha consentito di accertare che la maggior incidenza spetta al cancro dello stomaco (16,74 % del totale) seguito dai tumori maligni della mammella, dell'utero e del polmone; questi ultimi rappresentano il 7 % di tutte le localizzazioni, ma se si limita l'esame al sesso maschile si riscontra circa il 12 % di tumori polmonari contro il 2 % del sesso femminile.

È interessante osservare che una differenza sensibile tra i due sessi esiste anche per quanto riguarda i tumori della cavità boccale e del laringe: esaminando in generale le neoplasie delle vie respiratorie si rileva che per ogni caso di tumore riscontrato tra le donne se ne hanno 6 tra gli uomini e che per il laringe tale rapporto giunge a valori notevolmente più elevati (1 : 9).

Tav. 6 – Casi di tumore maligno, secondo il sesso e la localizzazione

LOCALIZZAZIONE	Maschi		Femmine		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Labbra, lingua, cavità boccale e faringe	486	*11,40*	83	*2,02*	569	*6,80*
Stomaco	903	*21,18*	499	*12,13*	1.402	*16,74*
Intestino (compreso il retto)	308	*7,22*	265	*6,44*	573	*6,84*
Fegato	116	*2,72*	110	*2,67*	226	*2,70*
Esofago, pancreas, altri organi dell'apparato digerente	168	*3,94*	76	*1,85*	244	*2,92*
Laringe	246	*5,77*	13	*0,31*	259	*3,10*
Trachea, bronchi, polmoni, altri organi dell'apparato respiratorio	510	*11,96*	84	*2,04*	594	*7,09*
Mammella	15	*0,35*	1.145	*27,83*	1.160	*13,85*
Collo utero, utero	—	—	939	*22,82*	939	*11,21*
Ovaia, tromba, leg. largo, altri organi genitali femminili	—	—	191	*4,64*	191	*2,27*
Prostata	344	*8,06*	—	—	344	*4,10*
Testicolo, altri organi genitali maschili	71	*1,67*	—	—	71	*0,84*
Rene, vescica, altri organi urinari	277	*6,50*	89	*2,16*	366	*4,36*
Pelle	276	*6,48*	247	*6,00*	523	*6,25*
Altre sedi	325	*7,63*	243	*5,91*	568	*6,77*
Hodgkin, leucemia, linfosarcomatosi	218	*5,12*	131	*3,18*	349	*4,16*
Totale	**4.263**	***100,00***	**4.115**	***100,00***	**8.378**	***100,00***

Un'altra indagine particolare è stata effettuata sui casi *di tumore maligno già chiusi per decesso dell'ammalato*: si tratta di un primo nucleo di 858 schede, delle quali 527 si riferiscono a soggetti di sesso maschile e 331 a individui di sesso femminile.

Dividendo questi casi in quattro gruppi, a seconda della terapia praticata, si è rilevato che il 48 % dei soggetti hanno ricevuto cure mediche, il 34 % cure chirurgiche, il 12 % terapia fisica e il 6 % circa cure chirurgiche e fisiche. Se si esamina la durata della malatta (considerata come periodo di tempo intercorso tra la comparsa dei primi sintomi e il decesso) si rileva che in tutti i gruppi sono in netta maggioranza i casi di tumore maligno la cui durata non ha superato i 6 mesi; inoltre nei soggetti trattati con cure chirurgiche o fisiche si riscontra una durata in vita superiore rispetto a quelli che hanno ricevuto soltanto cure mediche (tav. 7).

Tav. 7 – MORTI PER TUMORE MALIGNO, SECONDO LA DURATA DELLA MALATTIA E LA TERAPIA PRATICATA

DURATA DELLA MALATTIA (a)	TERAPIA PRATICATA								TOTALE	
	Medica		Chirurgica		Fisica		Chirurg. e fisica			
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Fino a 6 mesi	321	*77,34*	175	*60,13*	58	*56,31*	17	*34,69*	571	*66,55*
Da 6 mesi a 1 anno . .	62	*14,95*	72	*24,75*	25	*24,27*	19	*38,78*	178	*20,75*
Oltre 1 anno .	32	*7,71*	44	*15,12*	20	*19,42*	13	*26,53*	109	*12,70*
TOTALE .	**415**	***100,00***	**291**	***100,00***	**103**	***100,00***	**49**	***100,00***	**858**	***100,00***

(a) Considerata come periodo di tempo compreso tra la comparsa dei primi sintomi e il decesso.

Da questi risultati non si può trarre, ovviamente, un giudizio circa l'efficacia delle diverse terapie, dovendosi presumere che la maggior parte dei casi trattati solo con terapia medica sia rappresentata da soggetti nei quali la diagnosi è stata formulata in uno stadio ormai avanzato della malattia. Occorrerà pertanto un ulteriore approfondimento dell'indagine che tenga conto delle condizioni cliniche dei singoli ammalati e delle diverse localizzazioni della neoplasia.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto si possono citare — sempre a titolo di esemplificazione — i dati relativi a due fra le più frequenti localizzazioni (tav. 8):

— tumori maligni dello stomaco: terapia medica 54 % dei casi, terapia chirurgica 43 %;

— tumori maligni della trachea, bronchi e polmoni: terapia medica 63 %, chirurgica 16 %, fisica 21 %.

Poichè d'altra parte, la percentuale dei casi con durata di non oltre 6 mesi è più elevata per i tumori dell'apparato respiratorio, si deve concludere che per questa localizzazione neoplastica sono più frequenti i casi diagnosticati quando ormai non vi è possibilitá di intervento chirurgico.

Tav. 8 – Morti per tumore maligno dello stomaco e dell'apparato respiratorio, secondo la terapia praticata e la durata della malattia

Terapia / Durata della malattia	Stomaco N.	Stomaco %	Trachea, bronchi e polmoni N.	Trachea, bronchi e polmoni %
Secondo la terapia				
Medica	108	*54,00*	104	*62,65*
Chirurgica	86	*43,00*	26	*15,66*
Fisica	3	*1,50*	35	*21,09*
Chirurgica e fisica	3	*1,50*	1	*0,60*
Totale	**200**	***100,00***	**166**	***100,00***
Secondo la durata della malattia				
Fino a 6 mesi	126	*63,00*	131	*78,91*
Da 6 mesi a 1 anno	52	*26,00*	28	*16,87*
Oltre 1 anno	22	*11,00*	7	*4,22*
Totale	**200**	***100,00***	**166**	***100,00***

Per la particolare importanza che assume attualmente il cancro del polmone tra tutte le altre localizzazioni neoplastiche — anche in considerazione del forte incremento verificatosi negli ultimi tempi — si è ritenuto opportuno impostare un'indagine speciale su questa forma di tumori.

L'incidenza del cancro polmonare sul totale dei tumori maligni è risultata, nelle provincie fino ad ora esaminate, del 6,68 % (tav. 9): è però da rilevare la notevole variabilità di questa percentuale che arriva fino al 10 % in alcune provincie (Venezia, Genova, Roma) e scende in altre fino al 3 % (Messina, Catanzaro, Ascoli Piceno). Il fenomeno è probabilmente in rapporto ai diversi fattori ambientali che favoriscono l'insorgenza del cancro polmonare.

Altre elaborazioni più dettagliate sono in corso per accertare quali siano i sintomi iniziali che ricorrono con maggiore frequenza nei casi di tumori del polmone, problema di cui è evidente l'importanza ai fini della diagnosi tempestiva.

Su un totale di 415 casi fino ad ora esaminati si sono ottenuti i seguenti risultati:

— sintomatologia respiratoria e dolorosa = 24 %;

— sintomatologia esclusivamente respiratoria = 21 %;

— sintomatologia respiratoria e generale (diminuzione peso, astenia, febbre) = 20 %;

— sintomatologia esclusivamente dolorosa = 10 %.

Tav. 9 – CASI DI TUMORE MALIGNO IN COMPLESSO E CASI DI TUMORE POLMONARE, SECONDO LA PROVINCIA DI RESIDENZA

PROVINCIE	TUMORI MALIGNI IN COMPLESSO	TUMORI POLMONARI	
		Totale	Per 100 tumori maligni
Cuneo	161	7	*4,34*
Genova	1.282	130	*10,14*
Varese	2.279	112	*4,91*
Mantova	958	64	*6,68*
Venezia	212	22	*10,37*
Bologna	1.319	74	*5,61*
Macerata	392	22	*5,61*
Ascoli Piceno	679	22	*3,24*
Siena	333	10	*3,00*
Roma	1.983	194	*9,78*
Salerno	247	12	*4,85*
Catanzaro	182	7	*3,84*
Messina	166	5	*3,01*
TOTALE	**10.193**	**681**	**6,68**

Fra i casi, inoltre, con sintomatologia respiratoria sola e combinata (300 casi), il sintomo iniziale più frequente è la tosse (31 %), seguito dalla tosse con espettorato (21 %) e dal solo espettorato (16 %); fra quelli con presenza di espettorato questo è stato ematico nel 62 % e soltanto catarrale nel 15 % dei casi.

I dati sopra esposti consentono *alcune considerazioni conclusive* soprattutto di ordine metodologico.

1) Le indagini statistiche sui tumori effettuate nell'ambito della popolazione assistita dall'INAM, che rappresenta come è noto circa il 50 % di quella italiana complessiva, possono offrire interessanti dati utili ad integrare quelli ottenuti mediante la ricerca scientifica: per la conoscenza delle malattie sociali occorre la collaborazione tra indagini di massa e ricerche sperimentali.

2) Fra le varie indagini INAM attualmente in corso quelle a carattere generale forniscono utili elementi di conoscenza in ordine ad alcuni aspetti dei vari fenomeni morbosi; le indagini statistico-sanitarie su determinate malattie sono, d'altra parte, indispensabili per completare e approfondire lo studio degli aspetti più rilevanti dal punto di vista medico-sociale.

3) In ordine agli indirizzi metodologici da adottare per le indagini sui tumori maligni, particolare rilievo acquista la necessità di seguire la

evoluzione dei singoli casi dalla comparsa dei primi sintomi alla conclusione della malattia (indirizzo dinamico).

Per quanto riguarda infine i programmi di attività futura si può segnalare, oltre al proseguimento e allo sviluppo delle ricerche in corso, l'attuazione di ulteriori e più complesse indagini:

a) statistiche di dettaglio, ricavate dalle elaborazioni meccanografiche delle schede relative alle pratiche di malattia e di ricovero, in ordine ai seguenti dati: epoca di inizio e termine, sesso, età, stato civile, qualifica dell'assicurato (lavoratore, familiare o pensionato) e categoria professionale di appartenenza, diagnosi della malattia, esiti, eventuali interventi chirurgici;

b) estensione graduale ad altre provincie dell'indagine speciale sui tumori maligni attualmente in corso;

c) effettuazione di elaborazioni dettagliate su determinate localizzazioni (tumori polmonari, dello stomaco, dell'intestino, della pelle) e su particolari aspetti (durata della malattia, terapia praticata) che presentano maggior interesse dal punto di vista medico-sociale.

RIASSUNTO

Dopo aver precisato quali siano le finalità delle indagini statistiche effettuate nell'ambito dell'INAM, l'A. distingue due tipi di ricerche: le statistiche generali di malattia, ottenute mediante la elaborazione delle certificazioni di malattia, redatte dai medici curanti per ogni caso di incapacità al lavoro tra i lavoratori assicurati, e delle pratiche di ricovero in Ospedale o Casa di Cura; le indagini statistiche speciali su determinati fenomeni morbosi.

Dopo aver esposto le caratteristiche e la metodologia di questi due tipi di indagini, l'A. riferisce alcuni dati ottenuti per quanto riguarda i tumori.

RÉSUMÉ

L'Auteur, ayant illustré d'abord les buts des enquêtes statistiques effectuées par l'INAM, établit une distinction entre deux types de recherches, à savoir: les statistiques générales de maladie, obtenues par l'élaboration des certificats de maladie rédigés par les médecins traitants pour chaque cas d'inhabilité au travail des travailleurs assurés, et des bulletins pour l'hospitalisation; les enquêtes statistiques spéciales concernant des phénomènes morbides particuliers.

L'Auteur, après avoir exposé les caractéristiques et la méthodologie de ces deux types d'enquêtes, présente des données concernant les tumeurs.

SUMMARY

After having stated the aims of statistical surveys carried out by INAM, the Author divides them into two types of surveys: the general statistics on diseases, obtained from medical certificates issued by doctors, for each case of incapacity for work, among insured workers, and the records of patients in hospitals or clinics; the special statistical enquiries on certain morbidity phenomena.

After having illustrated the characteristics and the methodology of these two types of surveys, the Author gives some data obtained with reference to tumours.

Prof. STEFANO SOMOGYI
Direttore dell'Istituto di Scienze Demografiche dell'Università di Palermo

GEOGRAFIA DELLA MORTALITÀ TUMORALE IN ITALIA

1. La distribuzione geografica di un morbo costituisce la base di ogni indagine epidemiologica che voglia rintracciare elementi utili per localizzare l'insorgenza del male e per apportare provvedimenti di intervento sanitario, quando non addirittura di politica sanitaria, volti a eliminare o almeno a circoscrivere il male stesso.

Vi sono alcune forme morbose di tipico carattere locale, nel senso cioè che esse si manifestano con prevalenza, quando non esclusivamente, in particolari ben specificati ambienti geografici ed ecologici, fino al punto che mutate le condizioni ambientali si riduce o si annulla l'effetto malefico di tali morbi. Basti pensare alle bonifiche di zone, già sedi di stagni, maremme, ecc., aventi come conseguenza la sparizione di micidiali forme morbose, quali ad es. la malaria; oppure alla bonifica delle abitazioni promiscue con ricoveri di bestie per rendere rara o impossibile l'apparizione della brucellosi.

Solo per una povera esemplificazione abbiamo citato questi due casi che potrebbero invece essere seguiti da altri numerosissimi dai quali apparirebbe in maniera incontestabile lo stretto legame tra clima, latitudine, condizioni oro-idrografiche e intensità e frequenza delle malattie.

Vi sono però fattori risiedenti nelle caratteristiche patologiche delle malattie, specie di quelle infettive e parassitarie, oppure determinati dalle condizioni e ambientazioni economiche e sociali della popolazione che agiscono al di sopra di ogni differenziazione geografica.

D'altra parte un certo legame tra l'intensità delle malattie e una distribuzione territoriale sui generis non sempre può essere accettato come sussistente per l'interdipendenza delle condizioni della geografia e dell'ambiente socio-economico.

Senza voler ricorrere ad Ippocrate che evidentemente fu il primo che richiamò l'attenzione « sulle arie, le acque e i luoghi » per stabilire connessioni logiche tra l'apparizione di morbi e l'ubicazione delle popolazioni colpite, esiste oramai una ricca serie di opere che centrano l'attenzione sulla

distribuzione territoriale della morbosità e mortalità. Queste opere, delle quali le prime appaiono già alla fine del settecento, hanno fatto assurgere tale branca delle ricerche mediche alla dignità di una disciplina sin dall'apparire dei trattati di J. Ch. M. Boudin, « Traité de Géographie et de statistique médicales et des maladies endémiques » (Paris, J. B. Baillière et Fils, 1857), e di August Hirsch, « Handbuch der historisch-geographischen Pathologie » (pubblicato in prima edizione nel 1860 ed in seconda edizione riveduta nel 1886; Stuttgart, Ferdinand Enke).

Dopo questo avvio altre opere sono state pubblicate (1), le quali, sotto le più svariate espressioni di « geografia delle epidemie », « geografia umana », « geografia medica », « atlante dei morbi », od « ecologia delle malattie » ecc., hanno cercato di dare una sistematica a tali problemi. Questi si distinguono in due grandi settori : uno che cerca di stabilire una topografia delle malattie dovute esclusivamente o quasi a fattori climatici, oro-idrografici e geologici, l'altro che vuole riconoscere i fattori ecologici ed economico-sociali quali condizionatori della distribuzione territoriale delle malattie.

Nel sottoporre ad analisi la geografia di una malattia è di determinante interesse sceverare i due ordini di fattori, se si vuole efficacemente combattere la diffusione della malattia stessa.

2. Quando vi sono morbi quali i tumori maligni che di fronte agli sforzi concentrati di organismi di ricerca scientifica e di provati ricercatori rimangono, malgrado i progressi pur vistosi, refrattari alla identificazione dei reali agenti che provocano il loro apparire, ogni tentativo di indagine volto a penetrare vere od apparenti relazioni è largamente giustificato.

I tumori maligni in ogni Paese obbediscono a particolari caratteri di distribuzione territoriale che però l'inadeguato meccanismo delle attuali rilevazioni statistiche non ha permesso di analizzare con sufficiente chiarezza, per cui persistono dubbi notevoli sulla connessione tra geografia ed ecologia degli insediamenti umani e tra apparizione e livello di intensità di forme e sedi tumorali. In Italia esiste una distribuzione caratteristica e anche stabile (con le inevitabili oscillazioni) della mortalità e morbosità tumorale nelle varie regioni. Sia le pubblicazioni ufficiali sia alcuni lavori che si sono dedicati a tale argomento si fermano, però, alla constatazione pura e semplice di tale fatto e quando si è voluto affrontare con maggiore impegno di analisi il fenomeno, l'ostacolo della insufficiente rilevazione, della incompleta elaborazione e presentazione statistica dei dati non ha permesso di uscire dalla constatazione generica ed incerta della situazione (2).

---

(1) Tra queste cfr., ad es., « Global Epidemiology. A Geography of Disease and Sanitation » by James Stevens Simmons, Tom F. Whayne, Gaylord West Anderson, Harold MacLachlan Horack and collaborators, London, J. B. Lippincott Company, 1944.

(2) Cfr. Stefano Somogyi, *Ricoverati per tumori maligni*, in « Note e Relazioni » dell'Istituto Centrale di Statistica, N. 5, dicembre 1958, che si riferisce a 4.839 ricoverati degli istituti

3. Da lunghi anni abbiamo tentato di sottoporre ad una analisi particolare i caratteri della distribuzione territoriale del fenomeno, ma pur avendo potuto procedere alla elaborazione dei dati per singoli comuni per gli anni 1954 e 1955, non è stato possibile scandagliare maggiormente il fenomeno rilevando il peso che almeno uno dei fattori basilari, la composizione per età della popolazione, riveste per la manifestazione di esso.

Comunque per superare la presentazione usuale dei dati nella sola veste formale amministrativa provinciale o regionale, abbiamo raggruppato i dati comunali (essi stessi obbedienti evidentemente a puri criteri amministrativi) secondo le cosiddette *regioni agrarie Istat* (1). Esse, se pure istituite per precipue necessità della statistica agraria, costituiscono una estensione territoriale unitaria, avente eguali o assai similari caratteri di condizioni climatiche, oro-idrografiche (giacitura, rilievo, geologia) e agrarie, dal punto di vista delle colture effettivamente introdotte o caratteristicamente potenziali.

Tali regioni statistiche in base ai rilievi altimetrici sono state raggruppate in tre categorie: montagna, collina e pianura (le montagne e le colline sono state ulteriormente distinte in interne e in litoranee, ma ai nostri fini non ne abbiamo tenuto conto). Le regioni agrarie nelle pubblicazioni ufficiali non vengono suddivise ulteriormente, ma, ai fini della nostra indagine, abbiamo ritenuto utile distinguere in ogni regione agraria *i comuni aventi* alla fine dell'anno 1954 (centro del biennio 1954-55 da noi considerato) *una popolazione di almeno* 10.000 *abitanti* (2).

---

di cura pubblici e privati, osservati con una speciale rilevazione del 22 marzo 1956, distribuiti nelle singole provincie.

A. SEPPILLI e A. CANDELI, *Indagini statistiche sulla mortalità per tumori maligni in Italia*; in « Annali della Sanità pubblica » novembre-dicembre 1957 e luglio-agosto 1958. In tale lavoro l'*impasse* della inesistenza di dati regionali per gruppi di età, *una delle più gravi manchevolezze delle nostre statistiche sanitarie*, viene affrontato, se pure con approssimazione.

Notevole contributo all'analisi del fenomeno è offerto dallo studio di O. CEINO E G.L'ELTORE : *L'incidenza dei tumori maligni dell'apparato respiratorio in Italia (1931-1955)*, in « Minerva medica » (Collana monografica), 30 maggio 1959.

Vedi anche l'analisi effettuata da GIUSEPPE CHIASSINO nel suo lavoro *Sulla mortalità da tumore maligno in Italia*, in « Rivista italiana di Economia, Demografia e Statistica » luglio-dicembre 1962.

Con particolare impegno per quel che riguarda la ricerca dei fattori delle differenti altitudini e dei diversi caratteri socio-economici (grado di urbanesimo) dei comuni è stato affrontato, con una speciale elaborazione dell'Istat, il problema della distribuzione territoriale da MAURIZIO BARBERI, *Problemi metodologici dello studio dei tumori maligni nelle popolazioni umane*, in « Annali della Sanità pubblica » marzo-giugno 1963; anche in questo caso, però, proprio per gli insufficienti dettagli del materiale non si è potuto giungere a risultati soddisfacenti.

Cfr. ancora l'analisi di G. L'ELTORE, *Le rilevazioni del fenomeno tumorale in rapporto alla probabile etiologia*, presentata in questo stesso Simposio su alcuni aspetti della distribuzione mondiale del fenomeno.

(1) ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA, *Circoscrizioni statistiche*. « Metodi e Norme », Serie C, n. 1, agosto 1958.

(2) La scelta del biennio è dovuta solo alla circostanza che soltanto per questi due anni sono state disposte particolari elaborazioni del normale materiale della statistica delle cause di morte per singoli comuni per le malattie tumorali distinte in nove categorie. L'elaborazione più recente che forma oggetto della relazione di M. Barberi citato non è stata condotta per *singoli* comuni, ma per *gruppi* regionali e nell'ambito di questi per altimetria o per grado d'urbanesimo.

Il motivo di considerare distintamente i comuni di una certa consistenza demografica a fianco della loro regione agraria, e non invece insieme con questa, risiede nel desiderio di distinguere meglio i luoghi con una organizzazione di vita semiurbana o urbana ove, eventualmente, vi siano anche ricoveri ospedalieri.

4. Per una prima visione, per così dire panoramica, pensiamo possa essere utile passare in rassegna il livello della mortalità generale e di quella tumorale nella distribuzione territoriale. I dati sul numero assoluto dei morti in totale e dei morti per tumore ed i relativi quozienti (per mille abitanti, per mantenere, in questo primo confronto, l'usuale forma dei quozienti demografici generici) si trovano esposti per regione nel prospetto 1 e per provincia nella tavola 1 dell'Appendice. In ambedue i casi si è fatta distinzione anche dei dati riguardanti i comuni capoluoghi di provincia.

Prosp. 1 — MORTI E MORTALITÀ GENERALE E TUMORALE NELLE REGIONI E NEI CAPOLUOGHI DI PROVINCIA NEL BIENNIO 1954-55 (*a*).

Quozienti per 1.000 abitanti

R = Regioni CL = Capoluoghi di provincia

REGIONI	MORTI				MORTALITÀ			
	Totale		Per tumori		Generale		Per tumori	
	R	CL	R	CL	R	CL	R	CL
Piemonte e Valle d'Aosta	85.737	24.497	13.602	4.357	11,58	11,07	1,84	2,05
Liguria	32.815	19.563	5.910	3.799	10,22	10,57	1,34	2,06
Lombardia	132.838	40.014	24.064	8.226	9,86	10,56	1,70	2,20
Trentino-Alto Adige	15.411	2.650	2.432	487	10,25	9,35	1,59	1,66
Veneto	69.013	18.776	10.340	3.378	8,80	10,24	1,32	1,84
Friuli-Venezia Giulia	24.840	9.451	4.302	1.794	10,05	12,13	1,74	2,31
Emilia-Romagna	64.078	22.515	12.179	4.493	8,91	11,58	1,69	2,04
Marche	23.232	4.225	3.472	722	8,46	8,50	1,49	1,45
Toscana	61.297	21.666	11.990	4.424	9,52	10,79	1,86	2,20
Umbria	13.701	3.482	1.986	532	8,39	9,27	1,22	1,42
Lazio	55.103	30.909	8.958	6.046	7,85	8,14	1,63	1,96
Abruzzi e Molise	28.654	4.288	2.591	463	8,42	8,90	0,90	1,08
Campania	77.590	25.974	6.882	2.861	8,59	10,07	0,76	1,11
Puglia	58.411	11.919	4.943	1.137	8,72	8,43	0,85	0,95
Basilicata	11.407	1.214	748	89	8,81	9,01	0,57	0,46
Calabria	32.345	4.735	2.492	476	7,67	8,72	0,77	1,01
Sicilia	80.486	25.870	7.776	2.888	8,69	9,16	0,97	1,13
Sardegna	21.628	4.968	2.207	558	8,03	10,20	0,89	1,13
ITALIA	**888.586**	**276.716**	**126.874**	**46.730**	**9,06**	**9,99**	**1,41**	**1,69**

(*a*) I dati dei capoluoghi sono compresi anche in quelli regionali.

È oramai largamente conosciuta la circostanza che il livello della mortalità generale è, con l'unica eccezione del Veneto, più elevato nelle regioni dell'Italia settentrionale, alle quali si trova affiancata la sola Toscana tra tutte le altre regioni. Ai livelli più modesti si trovano la Calabria, il

Lazio, l'Umbria, gli Abruzzi e le Marche. I motivi di tali particolari dislivelli risiedono soprattutto nella speciale differenziata conformazione strutturale delle singole popolazioni regionali dal punto di vista dell'età e sesso e delle professioni e non invece, come a prima vista si potrebbe supporre, nelle più favorevoli condizioni igienico-sanitarie delle zone più risparmiate dalla mortalità.

La bonifica delle campagne e del mondo animale e vegetale, nonchè la difesa della salute umana, tramite la chemio- ed antibiotico-terapia, hanno operato nelle zone in cui le condizioni economico-sociali erano le più misere e dove in altri tempi più gravi erano le devastazioni delle malattie epidemiche (infettive, parassitarie) e dove proprio per tali ragioni i tassi di mortalità erano i più elevati.

Se pure ampi e profondi sono stati i progressi in confronto alle precedenti assai precarie condizioni economico-sociali di tali zone, questi da soli non avrebbero potuto consentire lo spettacolare abbassamento della mortalità generale senza l'ausilio appunto delle moderne terapie ricordate. Ma altrettanto determinanti nello stabilire il capovolgimento della graduatoria della mortalità sono le composizioni per età, che nelle regioni settentrionali provocano di per se stesse una mortalità più elevata per la presenza di più forti contingenti di individui di età anziana e vecchia, naturalmente colpiti da maggiori falcidie, e per la presenza più modesta di tali categorie nelle altre regioni del centro-sud.

Il campo di escursione dei quozienti, che si dispongono tra l'11,58 ‰, il massimo riscontrato per il Piemonte-Valle d'Aosta, ed il 7,67 ‰, il minimo della Calabria, è di 3,91 punti; se poi si volesse subito affrontare il problema degli agglomerati urbani troveremmo che tale campo di escursione tra i valori massimo e minimo non si modifica affatto, in quanto è uguale a 3,99 punti (massimo 12,13 ‰, corrispondente all'insieme dei comuni capoluoghi di provincia del Friuli-Venezia Giulia, minimo 8,14 ‰ dei capoluoghi laziali).

Naturalmente i quozienti delle provincie e dei loro capoluoghi si dispongono in graduatorie notevolmente più ampie (cfr. tav. 1 dell'Appendice), oscillanti, per le prime, tra il 12,19 ‰ della provincia di Vercelli, l'11,93 ‰ di Asti ed il 5,30 ‰ di Cosenza o il 6,24 ‰ di Latina. Per i capoluoghi i massimi appaiono per i comuni di Udine, 15,28 ‰, e di Belluno, 15,19 ‰, ed i minimi per Massa, 7,21 ‰, Taranto, 7,46 e Pescara, 7,53 ‰.

Assai più spiccate si presentano invece le differenze per quel che riguarda la mortalità tumorale, dove vi è una netta linea di demarcazione tra il sud ed il centro-nord. Nelle regioni meridionali e nei loro capoluoghi provinciali si rilevano le frequenze più basse, tutte con divari che talvolta sono assai sensibili nei confronti delle zone poste più a nord di esse. Ed è assai caratteristico che, ad esempio, ad eccezione di Frosinone, Latina e Rieti, nessuna provincia del centro-nord abbia quozienti analoghi a quelli propri delle zone meridionali.

5. Volendo dare una misura del confronto tra la mortalità generale e quella tumorale osserviamo per primi *i numeri indici dei quozienti dei capoluoghi rispetto ai quozienti delle regioni* (prosp. 2).

Prosp. 2 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ GENERALE E TUMORALE DEI CAPOLUOGHI DI PROVINCIA RISPETTO A QUELLA DELLE REGIONI (= 100,00) E PESO PERCENTUALE DELLA MORTALITÀ TUMORALE SU QUELLA GENERALE.

REGIONI	NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ		PESO PERCENTUALE DELLA MORTALITÀ TUMORALE	
	generale	tumorale	Regioni	Capoluoghi
Piemonte	95,60	111,41	*15,88*	*18,51*
Liguria	103,42	153,73	*13,11*	*19,48*
Lombardia	107,10	129,41	*17,24*	*20,83*
Trentino-Alto Adige	91,22	104,40	*15,51*	*17,75*
Veneto	116,36	139,39	*15,00*	*17,96*
Friuli-Venezia Giulia	120,70	132,76	*17,31*	*19,04*
Emilia-Romagna	129,97	120,71	*18,96*	*17,61*
Marche	100,47	97,32	*17,61*	*21,64*
Toscana	113,34	118,28	*19,53*	*21,28*
Umbria	110,49	116,39	*14,54*	*15,31*
Lazio	103,69	120,25	*20,76*	*24,07*
Abruzzi e Molise	105,70	120,00	*10,68*	*12,13*
Campania	117,23	146,05	*8,84*	*11,02*
Puglia	96,67	111,76	*9,77*	*11,26*
Basilicata	102,27	115,79	*7,37*	*7,65*
Calabria	113,69	131,17	*10,03*	*11,58*
Sicilia	105,41	116,49	*11,16*	*12,33*
Sardegna	127,02	126,97	*11,08*	*11,07*
ITALIA	**110,26**	**119,86**	***15,56***	***16,91***

Per la mortalità generale i valori dei capoluoghi sono inferiori a quelli delle regioni di appartenenza nel Trentino-Alto Adige, nel Piemonte e nella Puglia (con gli indici rispettivamente di 91,22, 95,60 e 96,67) e quasi in perfetto equilibrio nelle Marche (100,47); per la mortalità tumorale i valori segnalano livelli sempre più elevati nei capoluoghi di fronte alle regioni (con l'eccezione delle Marche); inoltre nel caso del Trentino-Alto Adige non assumono differenze sensibili (104,40).

I dislivelli più spiccati per la mortalità generale risultano per l'Emilia-Romagna (129,97) e per la Sardegna (127,02); per la mortalità tumorale per la Liguria (153,73), per la Campania (146,05), per il Veneto (139,39), per il Friuli-Venezia Giulia (132,76) e per la Calabria (131,17).

Il peso (*percentuale*) *della mortalità tumorale su quella generale* conferma la netta separazione tra il sud ed il centro-nord: nel caso della Basilicata solo il 7,37 % dei morti è dovuto a tumore, in Campania l'8,84 ed anche le proporzioni più elevate della Sicilia, l'11,16 %, e della Sardegna, l'11,08 %, restano al di sotto della più bassa proporzione riscontrata nel centro-nord, della Liguria cioè, ove il 13,11 % dei morti sono vittime di malattie tumorali: tutti valori cioé di gran lunga distanziati da quelli

del Lazio, ove tale peso raggiunge il 20,76 %, della Toscana, il 19,53 % o dell'Emilia-Romagna, il 18,96 %.

Ancor più spiccati sono i dislivelli per i capoluoghi di provincia. Nel sud i capoluoghi siciliani e quelli abruzzesi hanno le proporzioni più elevate di morti tumorali, con 12,33 e 12,13 % dei casi, ma nel centro-nord tali comuni sono tributari di quasi un quarto dei morti (24,07) nel Lazio, di più di un quinto nelle Marche (21,64), nella Toscana (21,28) e nella Lombardia (20,83 %), e di quasi un quinto nella Liguria (19,48) e nel Friuli-Venezia Giulia (19,04 %).

Estendendo tali calcoli alle singole provincie (cfr. tav. 2 dell'Appendice) vi sono alcune eccezioni sia per quel che concerne i rapporti tra capoluoghi e rispettive provincie, tanto per la mortalità generale che tumorale, sia per quel che riguarda il peso della mortalità tumorale su quella generale. Fra tali eccezioni le più interessanti riguardano alcune provincie o pochi capoluoghi meridionali, come nel caso della provincia di Lecce con 17,56 %, di Cosenza con 18,86 %, oppure come nel caso dei comuni di Messina con 16,87, di Pescara con 16,73 o di Ragusa con 15,79 % di morti tumorali.

Casi come questi ed altri consimili che incontreremo durante l'esame del nostro materiale devono essere considerati con la massima attenzione perchè assumono quasi la funzione di campanelli d'allarme nei riguardi di una situazione che si distacca dall'ambiente circostante.

6. Affrontiamo ora il nostro problema con un'analisi più diretta. A tal fine abbiamo calcolato i *rapporti di frequenza dei morti per malattie tumorali* (ivi compresi anche i casi benigni e mal definiti) *per ogni* 10.000 *abitanti di ciascuna regione agraria*, esclusi i comuni con più di 10.000 abitanti e calcolando a parte i quozienti per questi stessi comuni. (Per non incorrere in valori che sovente sono inferiori all'unità se calcolati per 1.000 abitanti, *d'ora in poi ci riferiremo a quozienti per* 10.000 *abitanti*).

Il materiale così elaborato occuperebbe evidentemente uno spazio assai più ampio di quanto reputiamo opportuno dedicare a questa esposizione. Proprio per tale ragione ed anche per caratterizzare gli aspetti più interessanti del fenomeno in modo più sintetico, presentiamo i dati per singole regioni solo per la Lombardia, Campania e Puglia; per le altre invece abbiamo riunito le regioni viciniori in gruppi di due o di tre, avendo cura di affiancare le regioni che abbiano in prevalenza quozienti di mortalità sostanzialmente simili.

Per armonizzare le distribuzioni dei valori nelle varie regioni geografiche abbiamo riunito i quozienti in nove gruppi, di cui otto con intervalli ognuno di 2,5 punti; passando cioè dal primo aperto fino a 2,5 e raggiungendo con l'ottavo i valori racchiusi nel gruppo 17,6-20 per 10.000 abitanti; l'ultimo gruppo aperto contiene i quozienti superiori a 20 per 10.000 abitanti (prosp. 3).

Prosp. 3 — REGIONI AGRARIE SECONDO IL QUOZIENTE DI MORTALITÀ TUMORALE PER 10.000 ABITANTI PER REGIONI O GRUPPI REGIONALI

REGIONI O GRUPPI REGIONALI	—2,5	2,6 — 5	5,1 — 7,5	7,6 — 10	10,1 — 12,5	12,6 — 15	15,1 — 17,5	17,6 — 20	20,1 e +	TOTALE REGIONI AGRARIE
Numero assoluto delle regioni agrarie										
Piemonte - Liguria (*a*)	—	—	1	4	15	21	22	22	19	104
Lombardia	—	—	—	2	15	17	22	12	17	85
Tre Venezie	—	—	4	24	31	16	9	3	3	90
Emilia-Marche	—	—	2	11	14	16	7	6	2	58
Toscana-Umbria	—	1	5	9	8	12	16	12	5	68
Lazio-Abruzzi	—	11	35	21	7	3	3	3	—	83
Campania	2	13	27	4	—	—	—	—	—	46
Puglia	—	5	18	3	1	—	—	—	—	27
Basilicata-Calabria	1	24	34	5	1	1	—	—	—	66
Sicilia-Sardegna	3	10	30	33	12	5	1	—	2	96
ITALIA	**6**	**64**	**156**	**116**	**104**	**91**	**80**	**58**	**48**	**723**
Dati percentuali										
Piemonte-Liguria (*a*)	—	—	*0,9*	*3,8*	*14,4*	*20,2*	*21,2*	*21,2*	*18,3*	*100,0*
Lombardia	—	—	—	*2,4*	*17,6*	*20,0*	*25,9*	*14,1*	*20,0*	*100,0*
Tre Venezie	—	—	*4,5*	*26,7*	*34,4*	*17,8*	*10,0*	*3,3*	*3,3*	*100,0*
Emilia-Marche	—	—	*2,9*	*16,2*	*20,6*	*23,6*	*25,0*	*8,8*	*2,9*	*100,0*
Toscana-Umbria	—	*1,5*	*7,4*	*13,2*	*11,8*	*17,6*	*23,5*	*17,6*	*7,4*	*100,0*
Lazio-Abruzzi	—	*13,3*	*42,2*	*25,3*	*8,4*	*3,6*	*3,6*	*3,6*	—	*100,0*
Campania	*4,3*	*28,3*	*58,7*	*8,7*	—	—	—	—	—	*100,0*
Puglia	—	*18,5*	*66,7*	*11,1*	*3,7*	—	—	—	—	*100,0*
Basilicata-Calabria	*1,5*	*36,4*	*51,5*	*7,6*	*1,5*	*1,5*	—	—	—	*100,0*
Sicilia-Sardegna	*3,1*	*10,4*	*31,3*	*34,4*	*12,5*	*5,2*	*1,0*	—	*2,1*	*100,0*
ITALIA	***0,8***	***8,9***	***21,6***	***16,0***	***14,4***	***12,6***	***11,1***	***8,0***	***6,6***	***100,0***

(*a*) In questo come nei prospetti che seguono i dati della Valle d'Aosta sono sempre compresi in quelli di Piemonte-Liguria.

Le zone settentrionali (come pure le Marche) non hanno regioni agrarie contraddistinte da una mortalità inferiore a 5 per 10.000. In quelle meridionali, invece, ad eccezione della Sicilia-Sardegna, nessuna regione registra valori nella categoria dei valori massimi.

Nella Campania non vi sono regioni agrarie con valori superiori a 10, nella Puglia con valori superiori a 12,5 e nella Basilicata-Calabria con valori superiori a 15 per 10.000.

Mentre però nelle regioni agrarie del centro-nord (ad esclusione del Lazio) si può riscontrare una certa più o meno regolare distribuzione dei quozienti lungo tutto l'arco indicato, senza che vi siano eccessive sperequazioni da gruppo a gruppo (salvo il caso delle tre Venezie), nelle zone meridionali vi è una accentuata tendenza alla concentrazione dei valori: nel Lazio-Abruzzi il 42,2 % delle regioni agrarie ha una mortalità appartenente al gruppo 5,1-7,6 per 10.000; in Campania il 58,7 %, in Puglia il 66,7 % ed in Basilicata-Calabria il 51,5 % appartiene sempre a questo intervallo di valori di livello piuttosto limitato.

7. *La distribuzione dei Comuni con più di* 10.000 *abitanti* secondo i rispettivi quozienti di mortalità tumorale, che sono stati raggruppati nelle medesime 9 categorie di valori, mostra una conformazione ugualmente caratteristica se anche con qualche variante nel confronto con le regioni agrarie (prosp. 4).

Prosp. 4 — COMUNI CON PIÙ DI 10.000 ABITANTI SECONDO L'INTENSITÀ DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ TUMORALE PER REGIONI O GRUPPI REGIONALI

REGIONI O GRUPPI REGIONALI	—2,5	2,6 — 5	5,1 — 7,5	7,6 — 10	10,1 — 12,5	12,6 — 15	15,1 — 17,5	17,6 — 20	20,1 e +	TOTALE
				Numero dei comuni						
Piemonte-Liguria	—	1	5	7	8	5	6	8	15	55
Lombardia	—	—	7	13	13	9	12	12	15	81
Tre Venezie	1	1	5	12	17	14	14	5	7	76
Emilia-Marche	—	1	3	11	30	19	9	10	6	89
Toscana-Umbria	1	—	4	6	17	17	10	22	19	96
Lazio-Abruzzi	—	9	25	21	5	2	2	—	—	64
Campania	3	17	44	8	2	—	—	—	—	74
Puglia	—	9	53	22	3	1	—	—	—	88
Basilicata-Calabria	9	20	12	5	—	—	—	—	—	46
Sicilia-Sardegna	7	33	53	23	11	3	1	—	—	131
ITALIA	**21**	**91**	**211**	**128**	**106**	**70**	**54**	**57**	**62**	**800**
				Dati percentuali						
Piemonte-Liguria	—	*1,8*	*9,1*	*12,8*	*14,5*	*9,1*	*10,9*	*14,5*	*27,3*	*100,0*
Lombardia	—	—	*8,6*	*16,1*	*16,1*	*11,1*	*14,8*	*14,8*	*18,5*	*100,0*
Tre Venezie	*1,3*	*1,3*	*6,6*	*15,8*	*22,4*	*18,4*	*18,4*	*6,6*	*9,2*	*100,0*
Emilia-Marche	—	*1,1*	*3,4*	*12,4*	*33,7*	*21,4*	*10,1*	*11,2*	*6,7*	*100,0*
Toscana-Umbria	*1,0*	—	*4,2*	*6,3*	*17,7*	*17,7*	*10,4*	*22,9*	*19,8*	*100,0*
Lazio-Abruzzi	—	*14,1*	*39,1*	*32,8*	*7,8*	*3,1*	*3,1*	—	—	*100,0*
Campania	*4,1*	*23,0*	*59,4*	*10,8*	*2,7*	—	—	—	—	*100,0*
Puglia	—	*10,2*	*60,2*	*25,0*	*3,4*	*1,2*	—	—	—	*100,0*
Basilicata-Calabria	*19,5*	*43,5*	*26,1*	*10,9*	—	—	—	—	—	*100,0*
Sicilia-Sardegna	*5,3*	*25,2*	*40,4*	*17,6*	*8,4*	*2,3*	*0,8*	—	—	*100,0*
ITALIA	***2,7***	***11,6***	***26,8***	***14,8***	***13,6***	***8,8***	***6,7***	***7,1***	***7,9***	***100,0***

I comuni dell'Italia settentrionale e centrale, ad eccezione del Lazio, hanno anche quozienti elevatissimi, salvo quelli delle Tre Venezie e della Emilia-Marche, ma anche per questi le proporzioni di quozienti elevati sono maggiori che non nel caso delle regioni agrarie. Dal Lazio-Abruzzi in giù non appaiono mai comuni con quozienti superiori a 15, salvo due comuni delle stesse regioni Lazio-Abruzzi ed uno della Sicilia con quozienti del gruppo 15,1-17,5. Solo modeste quote di Comuni delle regioni meridionali superano i quozienti di 10 per 10.000.

È assai significativo però che se i comuni vengono raggruppati *per intensità demografica* crescente in quattro categorie: 10.000-20.000; 20.000-30.000; 30.000-50.000 e da 50.000 abitanti in su, soltanto il comportamento dei comuni più grandi si stacca dalle forme di distribuzione dei tre gruppi minori, nel senso che la mortalità di tali comuni ha intensità più elevata nei confronti dei comuni demograficamente meno importanti (prosp. 5).

Prosp. 5 — COMUNI CON PIÙ DI 10.000 ABITANTI PER AMPIEZZA DEMOGRAFICA SECONDO L'INTENSITÀ DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ TUMORALE

REGIONI O GRUPPI REGIONALI — Migliaia di abitanti	—2,5	2,6 — 5	5,1 — 7,5	7,6 — 10	10,1 — 12,5	12,6 — 15	15,1 — 17,5	17,6 — 20	20,1 e +	TOTALE
Piemonte-Liguria										
10-20	—	1	4	5	1	3	5	4	8	31
20-30	—	—	1	2	5	1	—	1	1	11
30-50	—	—	—	—	2	1	1	—	4	8
50 –	—	—	—	—	—	—	—	3	2	5
Lombardia										
10-20	—	—	7	9	9	8	8	9	7	57
20-30	—	—	—	3	—	1	3	—	—	7
30-50	—	—	—	1	3	—	1	1	1	7
50 –	—	—	—	—	1	—	—	2	7	10
Tre Venezie										
20-20	1	—	5	9	12	9	5	3	4	48
20-30	—	1	—	3	3	3	5	1	—	16
30-50	—	—	—	—	1	1	1	1	—	4
50 –	—	—	—	—	1	1	3	—	3	8
Emilia-Marche										
10-20	—	1	3	10	21	11	6	5	1	58
20-30	—	—	—	1	6	4	—	—	—	11
30-50	—	—	—	—	3	3	2	—	2	10
50 –	—	—	—	—	—	1	1	5	3	10
Toscana-Umbria										
10-20	—	—	1	5	10	10	4	12	16	58
20-30	1	—	3	—	4	2	2	2	—	14
30-50	—	—	—	1	2	1	3	3	—	10
50 –	—	—	—	—	1	4	1	5	3	14
Lazio-Abruzzi										
10-20	—	4	18	13	2	2	—	—	—	39
20-30	—	3	7	3	1	—	—	—	—	14
30-50	—	2	—	4	1	—	1	—	—	8
50 –	—	—	—	1	1	—	1	—	—	3
Campania										
10-20	3	12	22	3	1	—	—	—	—	41
20-30	—	4	11	2	—	—	—	—	—	17
30-50	—	1	8	1	—	—	—	—	—	10
50 –	—	—	3	2	1	—	—	—	—	6
Puglia										
20-30	7	30	10	3	1	—	—	—	—	51
20-30	1	10	6	—	—	—	—	—	—	17
30-50	1	8	2	—	—	—	—	—	—	11
50 –	—	5	4	—	—	—	—	—	—	9
Basilicata-Calabria										
10-20	8	14	11	1	—	—	—	—	—	34
20-30	—	4	1	—	—	—	—	—	—	5
30-50	1	2	—	1	—	—	—	—	—	4
50 –	—	—	—	3	—	—	—	—	—	3
Sicilia-Sardegna										
10-20	7	24	34	10	6	2	—	—	—	83
20-30	—	7	11	5	—	—	—	—	—	23
30-50	—	1	8	4	1	1	—	—	—	15
50 –	—	1	—	4	4	—	1	—	—	10

8. Mettendo ora a confronto *le due serie di quozienti* appare che su 640 casi (tanti cioè quante sono le regioni agrarie in cui tali comuni sono inclusi) in 311, cioè nel 55,3%, i quozienti di mortalità tumorale dei comuni risultano inferiori a quelli riscontrati per le regioni agrarie di appartenenza, in 286 casi sono superiori ed in 43 casi risultano pari. Se poi si vogliono considerare i comuni con più di 15.000 abitanti, la, proporzione dei casi dei comuni con quozienti inferiori, 171 su 327 sale a 67,2%; in 152 casi i quozienti sono superiori e in 4 soltanto pari.

Osservando il fenomeno nella sua distribuzione regionale solo le Tre Venezie mostrano una situazione differente con una proporzione più modesta di comuni aventi quozienti inferiori alle loro regioni agrarie (il 26,5 per cento), mentre il rapporto sale a 82 % nella Basilicata-Calabria, a 63 % nella Lombardia ed a 62,4 nella Sicilia-Sardegna (prosp. 6); in tutte le altre regioni i valori oscillano con maggiore o minore divario attorno al 50 %.

Prosp. 6 — COMUNI SECONDO LA CORRISPONDENZA DEI LORO QUOZIENTI DI MORTALITÀ TUMORALE CON QUELLI DELLA REGIONE AGRARIA DI APPARTENENZA

REGIONI O GRUPPI REGIONALI	COMUNI CON PIÙ DI 10.000 ABITANTI CON QUOZIENTE				COMUNI CON PIÙ DI 15.000 ABITANTI CON QUOZIENTE			
	Inferiore		Superiore	Pari	Inferiore		Superiore	Pari
	N.	%			N.	%		
Piemonte-Liguria	24	*54,5*	18	2	9	*45,0*	10	1
Lombardia	43	*63,0*	27	3	29	*63,0*	17	—
Tre Venezie	17	*26,5*	45	2	9	*24,3*	28	—
Emilia-Marche	36	*43,9*	40	6	23	*54,8*	19	—
Toscana-Umbria	33	*44,6*	37	4	14	*42,4*	19	—
Lazio-Abruzzi	27	*50,0*	21	6	15	*48,4*	16	—
Campania	27	*49,3*	34	6	16	*66,7*	8	—
Puglia	19	*48,3*	30	9	9	*41,7*	14	1
Basilicata-Calabria	32	*82,0*	6	1	21	*84,0*	4	—
Sicilia-Sardegna	53	*62,4*	28	4	26	*57,8*	17	2
ITALIA	**311**	***55,3***	**286**	**43**	**171**	***67,2***	**152**	**4**

9. *La classificazione delle regioni agrarie secondo l'altimetria prevalente dei comuni* in montagna, collina e pianura permette di affrontare il problema dell'influenza di tale fattore sulla frequenza della mortalità tumorale.

Per una più omogenea considerazione del fenomeno abbiamo proceduto, da una parte, ad eliminare dal computo tutti i comuni con più di 10.000 abitanti e, dall'altra, a mantenere i raggruppamenti regionali utilizzati, aggiungendo le regioni meno popolose a quelle viciniori demograficamente più consistenti.

La situazione che appare dai quozienti di mortalità tumorale secondo la loro intensità gradualmente crescente è tutt'altro che chiara, anche per

effetto della disuguale rappresentanza delle tre categorie altimetriche nelle varie zone; in Toscana-Umbria, Lazio-Abruzzi, Basilicata-Calabria il numero delle regioni agrarie di pianura è assai ridotto (quattro sole in ognuno dei tre gruppi regionali) e in Puglia vi è una sola regione agraria di montagna (prosp. 7).

Pur riscontrando differenze tutt'altro che di entità trascurabili, queste non sono sistematiche e si manifestano in modo tale che emergono più le caratteristiche geografiche delle regioni che non eventuali regolarità altimetriche. Se per ipotesi si fosse avanzata per la montagna la tesi di una vita più genuina per alimentazione, più sana per purezza d'aria ed eventuali consimili fattori, i dati ne avrebbero dato smentita in base alle situazioni delineatesi nelle regioni agrarie del centro-nord. Infatti quasi dappertutto sono proprio le regioni agrarie situate in montagna che hanno in maggiore proporzione i quozienti più elevati, cioè quelli superiori a 20 per 10.000. Fanno eccezione l'Emilia-Marche in cui le percentuali di tali quozienti sono uguali in montagna ed in pianura (5,3), e la Lombardia dove tale percentuale più alta (25,0 %) della categoria più elevata dei quozienti spetta alla collina, seguita però da vicino dalla montagna (23,3 %.) Ciò per quel che riguarda appunto la categoria di mortalità più alta. Appena si scende alle categorie immediatamente precedenti (17,6-20 oppure 15,1-17,5) la situazione appare più confusa.

Nell'insieme si ha quasi la certezza che i dati di cui si dispone non permettono in alcun modo di concludere che vi sia una mortalità tumorale differenziata nelle varie zone altimetriche.

Sono dunque fattori di ordine ecologico locale, di carattere non attribuibile ad elementi geografici generali, che determinano la radicale differenziazione della mortalità tumorale passando dal nord verso il sud nelle varie regioni d'Italia.

10. *Se si volesse caratterizzare la distribuzione regionale della mortalità tumorale per sedi o localizzazioni con un unico indice rappresentativo, riteniamo che nessuna sede meglio dell'apparato digerente potrebbe servire a tale scopo.* Infatti, considerando le regioni agrarie ed i comuni con più di 10.000 abitanti, troviamo che su 1.539 casi in 56,2 % la mortalità si concentra per oltre 50 % nelle forme tumorali dell'apparato digerente (prosp. 8). Se si volesse controllare anche il restante 43,8 % si vedrebbe che in molti casi le proporzioni, pur scendendo al di sotto di tale limite, rimangono ad esso abbastanza vicine.

La distribuzione territoriale è quanto mai rappresentativa, perchè in tutte le regioni meridionali, con l'unica eccezione della Sardegna, le regioni agrarie ed i comuni sono colpiti più da altre forme tumorali che non da quelle dell'apparato digerente. La proporzione raggiunge i due terzi dei casi nella Calabria e nella Sicilia e oltre l'85 % nella Campania e nella Puglia.

Prosp. 7 — REGIONI AGRARIE SECONDO L'INTENSITÀ DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ TUMORALE PER REGIONI O GRUPPI REGIONALI E PER ZONE ALTIMETRICHE

REGIONI O GRUPPI REGIONALI — ZONE ALTIMETRICHE		— 2,5	2,6 — 5	5,1 — 7,5	7,6 — 10	10,1 — 12,5	12,6 — 15	15,1 — 17,5	17,6 — 20	20,1 e +	TOTALE
Numero assoluto delle regioni agrarie											
Piemonte-Liguria	M	—	—	1	2	7	10	7	7	11	45
	C	—	—	—	2	5	6	11	9	5	38
	P	—	—	—	—	3	5	4	6	3	21
Lombardia	M	—	—	—	2	5	5	7	4	7	30
	C	—	—	—	—	3	4	5	—	4	16
	P	—	—	—	—	7	8	10	8	6	39
Tre Venezie	M	—	—	2	3	12	6	6	3	3	35
	C	—	—	1	8	2	2	2	—	—	15
	P	—	—	1	13	17	8	1	—	—	40
Emilia-Marche	M	—	—	—	5	2	3	6	2	1	19
	C	—	—	2	4	7	10	4	3	—	30
	P	—	—	—	2	5	3	7	1	1	19
Toscana-Umbria	M	—	1	—	2	3	5	3	5	2	21
	C	—	—	4	6	5	7	11	7	3	43
	P	—	—	1	1	—	—	2	—	—	4
Lazio-Abruzzi	M	—	5	17	10	4	2	1	1	—	40
	C	—	5	15	11	3	1	2	2	—	39
	P	—	1	3	—	—	—	—	—	—	4
Campania	M	—	5	8	2	—	—	—	—	—	15
	C	1	7	15	1	—	—	—	—	—	24
	P	1	1	4	1	—	—	—	—	—	7
Puglia	M	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
	C	—	3	7	—	—	—	—	—	—	10
	P	—	2	10	3	1	—	—	—	—	16
Basilicata-Calabria	M	—	13	15	—	1	—	—	—	—	29
	C	—	11	18	3	—	1	—	—	—	33
	P	1	—	1	2	—	—	—	—	—	4
Sicilia-Sardegna	M	—	2	4	7	5	1	—	—	—	19
	C	3	8	22	20	6	2	1	—	1	63
	P	—	—	4	6	1	2	—	—	1	14
Dati percentuali											
Piemonte-Liguria	M	—	—	2,2	4,4	15,6	22,2	15,6	15,6	24,4	100,0
	C	—	—	—	5,3	13,2	15,8	28,9	23,6	13,2	100,0
	P	—	—	—	—	14,3	23,8	19,0	28,6	14,3	100,0
Lombardia	M	—	—	—	6,7	16,7	16,7	23,3	13,3	23,3	100,0
	C	—	—	—	—	18,7	25,0	31,3	—	25,0	100,0
	P	—	—	—	—	17,9	20,5	25,9	20,5	15,2	100,0
Tre Venezie	M	—	—	5,6	8,6	34,2	17,2	17,2	8,6	8,6	100,0
	C	—	—	6,7	53,4	13,3	13,3	13,3	—	—	100,0
	P	—	—	2,5	32,5	42,5	20,0	2,5	—	—	100,0
Emilia-Marche	M	—	—	—	26,3	10,5	15,8	31,6	10,5	5,3	100,0
	C	—	—	6,7	13,3	23,3	33,4	13,3	10,0	—	100,0
	P	—	—	—	10,5	26,3	15,8	36,8	5,3	5,3	100,0
Toscana-Umbria	M	—	4,8	—	9,5	14,3	23,8	14,3	23,8	9,5	100,0
	C	—	—	9,3	13,9	11,6	16,3	25,6	16,3	7,0	100,0
	P	—	—	25,0	25,0	—	—	50,0	—	—	100,0
Lazio-Abruzzi	M	—	12,5	42,5	25,0	10,0	5,0	2,5	2,5	—	100,0
	C	—	12,8	38,5	28,2	7,6	2,7	5,1	5,1	—	100,0
	P	—	25,0	75,0	—	—	—	—	—	—	100,0
Campania	M	—	33,3	53,4	13,3	—	—	—	—	—	100,0
	C	4,2	29,1	62,5	4,2	—	—	—	—	—	100,0
	P	14,3	14,3	57,1	14,3	—	—	—	—	—	100,0
Puglia	M	—	—	100,0	—	—	—	—	—	—	100,0
	C	—	—	30,0	70,0	—	—	—	—	—	100,0
	P	—	12,5	62,5	18,7	6,3	—	—	—	—	100,0
Basilicata-Calabria	M	—	44,8	51,7	—	3,5	—	—	—	—	100,0
	C	—	33,3	54,5	9,1	—	3,1	—	—	—	100,0
	P	25,0	—	25,0	50,0	—	—	—	—	—	100,0
Sicilia-Sardegna	M	—	10,5	21,1	36,8	26,3	5,3	—	—	—	100,0
	C	4,8	12,7	34,9	31,7	9,5	3,2	1,6	—	1,6	100,0
	P	—	—	28,6	42,9	7,1	14,3	—	—	7,1	100,0

Prosp. 8 — REGIONI AGRARIE E COMUNI CON PIÙ DI 10.000 ABITANTI CON UNA PERCENTUALE DI MORTI PER TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE (INCL. STOMACO) INFERIORE O SUPERIORE AL 50 % DELLE MORTI TUMORALI

REGIONI	NUMERO DELLE REGIONI E DEI COMUNI CON %			DATI PERCENTUALI	
	Inferiore	Superiore	Totale	Inferiore	Superiore
Piemonte	38	81	119	*31,9*	*68,1*
Liguria	13	27	40	*32,5*	*67,5*
Lombardia	31	135	166	*18,7*	*81,3*
Trentino-Alto Adige	5	11	16	*31,3*	*68,7*
Veneto	52	55	107	*48,6*	*51,4*
Friuli-Venezia Giulia	13	20	33	*39,4*	*60,6*
Emilia-Romagna	13	95	108	*12,0*	*88,0*
Marche	11	42	53	*20,8*	*79,2*
Toscana	18	124	142	*12,7*	*87,3*
Umbria	10	24	34	*29,4*	*70,6*
Lazio	34	47	81	*42,0*	*58,0*
Abruzzi e Molise	36	33	69	*52,2*	*47,8*
Campania	103	17	120	*85,8*	*14,2*
Puglia	98	17	115	*85,2*	*14,8*
Basilicata	17	15	32	*53,1*	*46,9*
Calabria	52	29	81	*64,2*	*35,8*
Sicilia	104	60	164	*63,4*	*36,6*
Sardegna	26	33	59	*44,1*	*55,9*
ITALIA	**674**	**865**	**1.539**	***43,8***	***56,2***

Tale circostanza suggerisce la necessità di procedere a più approfondite indagini su tutto il complesso problema della diffusione territoriale differenziata dei tumori. Nello stesso tempo la presenza abbastanza consistente di tutte le forme tumorali nelle regioni meridionali (in genere meno riccamente dotate di sufficienti ed adeguati mezzi di ricerca diagnostica) sta a testimoniare la labilità dell'ipotesi che nel Sud siano più frequentemente diagnosticate forme tumorali più facilmente riconoscibili.

11. Merita ora una certa attenzione *il problema delle frequenze delle varie forme tumorali nelle singole regioni geografiche*. Più sopra abbiamo accennato (vedi anche i dati del prosp. 7) a 1.539 regioni agrarie e comuni con più di 10.000 abitanti. Ora l'indagine da noi condotta sul materiale elaborato dall'Istat per i singoli comuni per gli anni 1954 e 1955 non coincide come numero di regioni agrarie con la normale classificazione introdotta dall'Istat, in quanto moltissime regioni agrarie sono formate da comuni singoli e talvolta dall'insieme di due o più comuni.

Non è il caso, in questa sede, di presentare ordinatamente tutto il materiale da noi elaborato. D'altra parte non è facile trovare un conveniente criterio per una scelta razionale delle regioni agrarie in modo da ridurre il loro numero e rendere più agevole l'analisi del comportamento dei dati secondo la distribuzione territoriale.

Abbiamo pensato che possa essere accettata una selezione operata in modo da utilizzare, per una sintetica presentazione della documentazione,

soltanto le regioni agrarie che abbiano almeno 35.000 abitanti alla fine dell'anno 1954, in modo da eliminare le regioni demograficamente più povere e di conseguenza anche con una frequenza ridotta di casi di morte tumorale, escludendo però da tali regioni i comuni con più di 10.000 abitanti (come abbiamo già operato prima), ove per l'eventuale influenza di una maggiore probabilità di diagnosi più esatta (specie se vi sono istituti di cura) possa essere alterata la frequenza di tali casi di morte rendendola non perfettamente comparabile con quella dei comuni minori.

I casi di morte sono stati distinti in otto categorie di tumori maligni ed una di tumori benigni o non sufficientemente qualificati. Le otto categorie di tumori maligni sono le seguenti:

1) dell'apparato digerente (cavità boccale, esofago, faringe, peritoneo, ecc.) escluso lo stomaco; 2) dello stomaco; 3) dell'apparato respiratorio; 4) della mammella; 5) dell'utero e di altri organi genitali femminili; 6) degli organi genito-urinari maschili; 7) del rene, della vescica ed altre sedi; 8) del sistema linfatico.

Per tali categorie sono state calcolate le distribuzioni percentuali nell'ambito di ciascuna regione agraria. È chiaro che procedendo in questo modo non si danno i dovuti pesi alle tre categorie di tumori: della mammella, che preponderantemente colpiscono la popolazione femminile; dell'utero e di altri organi genitali femminili e degli organi genito-urinari maschili, che evidentemente avrebbero dovuto essere rapportati correttamente alle rispettive popolazioni femminile o maschile. Ciò però sarebbe stato impossibile in quanto non esistono dati (neppure di valutazione) per i due sessi, comune per comune, per l'epoca considerata.

D'altro lato, in una misurazione corretta del fenomeno per tutti i casi di tumore, più che a quozienti generici (cioè numero medio dei casi per 10.000 abitanti della popolazione presente) si sarebbe dovuto ricorrere a quozienti specifici non solo per sesso, ma anche per età, per eliminare l'influenza perturbatrice di tali caratteri strutturali della popolazione. Anche in tal caso, però, un simile procedimento potrebbe essere seguito solo per annate trovantisi a cavallo dei censimenti demografici, dai quali appunto si rileva la composizione per età della popolazione anche per singoli comuni.

Ci auguriamo che l'Istituto Centrale di Statistica voglia procedere in concomitanza alla elaborazione dei dati comunali del censimento 1961 anche all'elaborazione dei dati delle cause di morte più significative, ma in primo luogo delle cause tumorali, almeno per grandi gruppi di età per gli anni 1961 e 1962, che si trovano cioè a cavallo dei dati censuari, in modo da rendere così finalmente possibile una prima più analitica investigazione sulla reale frequenza del fenomeno tumorale nelle varie zone territoriali.

12. Osservando la successione dei dati esposti nella tavola 3 dell'Appendice, si mette immediatamente in risalto un aspetto assai caratteristico dei dati. *Esiste infatti una separazione abbastanza netta tra l'intensità dei*

casi tumorali dell'apparato digerente (escluso lo stomaco) ed i casi tumorali dello stomaco. Ad eccezione di pochissime zone, dove vi è una certa mescolanza di regioni agrarie aventi ora l'una ora l'altra la predominanza di una delle due sedi di tumore, nella generalità dei casi, nelle regioni agrarie limitrofe della stessa provincia e nell'ambito delle regioni geografiche emergono le medesime sedi. Così, mentre nelle regioni agrarie del Piemonte (ad eccezione di quelle della provincia di Cuneo), del Veneto e genericamente in quelle dell'Italia Meridionale sono dominanti chiaramente i tumori dell'apparato digerente, in Lombardia, in Emilia ed in Toscana sono riscontrabili con percentuali più elevate le forme tumorali dello stomaco.

Per quel che riguarda i tumori dell'apparato respiratorio, che spesso seguono in graduatoria, benchè quasi sempre a notevole distanza, le percentuali delle due categorie di sedi ora indicate, essi sono presenti con maggiore evidenza in alcune ben delimitate zone, quali le provincie di Torino, Brescia, Milano, Varese, nelle province venete e quasi ovunque nelle regioni meridionali.

I tumori della mammella e dell'utero appaiono con una certa regolarità nelle regioni agrarie torinesi e quasi dappertutto nelle regioni meridionali.

I tumori linfatici si mostrano quasi con sistematicità nelle provincie venete, in quelle abruzzesi e molisane, campane ed in minor misura nelle provincie siciliane.

È *ad ogni modo da affermare* che esiste non solo una netta separazione tra zone di alta e di bassa mortalità tumorale geograficamente ben distinte, ma anche *una chiara specificazione delle sedi e forme tumorali nelle varie regioni geografiche.*

Prosp. 9 — MORTALITÀ PER TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE E MORTALITÀ TUMORALE GENERALE PER ZONA ALTIMETRICA E PER REGIONE (*a*)

REGIONI	MORTALITÀ PER TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE			MORTALITÀ TUMORALE GENERALE		
	Montagna	Collina	Pianura	Montagna	Collina	Pianura
Piemonte	9,8	5,5	9,8	18,7	9,7	18,0
Liguria	8,3	7,6	—	15,7	14,8	—
Lombardia	10,2	10,1	9,7	17,9	17,2	16,3
Tre Venezie	5,3	6,3	4,8	10,0	10,7	8,2
Toscana-Umbria	10,5	10,7	7,2	16,7	17,7	14,4
Emilia	10,7	11,5	9,0	17,0	17,7	16,0
Marche	8,0	6,8	—	12,6	15,2	—
Lazio	4,7	4,8	6,6	9,3	10,2	16,2
Abruzzi e Molise	4,4	2,9	—	8,0	6,5	—
Campania	2,5	2,3	2,5	6,0	6,1	6,8
Puglia	2,8	2,6	2,8	6,3	6,5	7,0
Basilicata-Calabria	2,6	2,9	2,6	5,7	6,2	6,2
Sicilia	4,5	3,7	4,5	9,8	8,5	11,0
Sardegna	4,5	4,0	3,4	9,4	8,0	7,1

(*a*) Esclusi i comuni con più di 10.000 abitanti.

13. *Nell'ambito di tali zone, però*, benchè vi sia qualche caso sporadico che merita ulteriore più attenta disamina, *non appaiono differenziazioni altimetriche univoche ed inconfondibili.*

A tal proposito abbiamo calcolato i quozienti di mortalità per tumori dell'apparato digerente (incluso lo stomaco), cioè la forma dominante in Italia, ed i quozienti di mortalità tumorale generale per *tutte* le regioni agrarie (cioè non solo per quelle comprese nella tavola 3), distintamente per le zone altimetriche di montagna, collina e pianura. I dati esposti nel prosp. 9, se per alcune regioni, specie del settentrione, potrebbero incoraggiare qualche ipotesi a favore della più elevata mortalità tumorale in montagna, ad una più attenta comparazione delle tre zone in tutte le regioni non permettono simile categorica affermazione.

14. Ci ripromettiamo di ritornare sull'argomento in altra sede per affrontare con maggiori dettagli territoriali i dati attualmente disponibili. Fin d'ora, però, possiamo constatare manifestazioni geografiche assai interessanti e spesso differenti da zona a zona. Soprattutto da rilevare e da approfondire la netta separazione, per non dire rottura, fra il quadro delineatosi per il centro-nord e quello per il sud.

RIASSUNTO

L'A. fa osservare come siano ormai largamente noti gli aspetti generici della distribuzione territoriale dei casi di morte tumorale, ma non lo siano altrettanto i fattori che presiedono a tale particolare geografia dei tumori.

Utilizzando un'elaborazione dell'Istituto Centrale di Statistica, in cui comune per comune veniva rilevato il numero degli individui (sfortunatamente senza distinzione di sesso ed età) deceduti per tali cause negli anni 1954 e 1955, l'A. ha proceduto a raggrupparli secondo l'appartenenza alle regioni agrarie Istat, distinte per altimetria, mantenendo separati i dati relativi ai comuni con più di 10.000 abitanti.

Le graduatorie delle frequenze di mortalità nelle varie regioni geografiche mostrano caratteristiche ben distinte che si modificano passando dalle zone settentrionali a quelle centrali e da queste a quelle meridionali.

I livelli di più elevata intensità nelle zone del Centro-Nord sono poi accompagnati da una interessante distribuzione delle varie forme tumorali e altre particolari distribuzioni si mettono in evidenza, seppure non con altrettanta chiarezza, passando da una zona geografica all'altra.

Non vi sono invece elementi validi per avvalorare la tesi di una influenza delle altimetrie.

L'A. si augura, comunque, che le statistiche ufficiali siano arricchite da ulteriori elementi di analisi, per poter intraprendere con maggiori dettagli indagini sui fattori della geografia della mortalità tumorale.

RÉSUMÉ

L'Auteur remarque que les aspects génériques de la répartition territoriale des décès par tumeurs sont à présent très connus, tandis qu'on ne peut pas en dire autant des facteurs influençant cette géographie des tumeurs.

En utilisant une élaboration de l'Institut Central de Statistique par laquelle on relevait, pour chaque commune, le nombre des personnes mortes à cause de tumeurs (malheuresement sans distinction ni de sexe ni d'âge) dans la période 1954-55, l'Auteur a groupé ces données suivant les régions agraires établies par l'Istat, subdivisées suivant l'altimétrie, en tenant séparées les données concernant les communes avec plus de 10.000 habitants.

Les fréquences des décès dans les différentes régions montrent des caractéristiques très diverses qui changent quand on passe des zones du nord d'Italie aux zones de l'Italie Centrale et de celles-ci du Midi.

Dans les zones du centre-nord d'Italie, outre aux niveaux de plus haute intensité, on observe une répartition très intéressante des diverses maladies tumorales. D'autres répartitions particulières, pas si nettes d'ailleurs, en ressortent si l'on passe d'une zone à une autre.

Au contraire, il n'y a pas d'éléments sûrs pour confirmer la thèse d'une influence de l'altimétrie.

L'Auteur souhaite, toutefois, qu'on enrichera les statistiques officielles d'autres éléments d'analyse permettant d'effectuer des études plus détaillées sur les facteurs qui influencent la géographie de la mortalité par tumeurs.

SUMMARY

The Author points out, how the generic aspects of territorial distribution of deaths by tumours, are now widely known, but not so the factors that govern such particular geography of tumours.

Using a processing made by the Central Institute of Statistics, where in each Commune the number of persons deceased for such causes in 1954 and 1955 (unfortunately however with no break-up for sex or age), the Author has grouped them according to the Istat agriculture regions, classified by altitude, keeping the data separate for Communes with population of more than 10,000.

The table of mortality frequence in the various geographical regions, show very different characteristics, which change passing from northern zones to central ones and from these to the southern ones.

The highest levels of intensity in the Central-North zones are also accompanied by an interesting distribution of the various forms of tumours and other particular distributions are revealed, even though not as clearly marked as the former, passing from one geographical zone to another.

There are no valid elements however for supporting the idea of an altitude influence.

The Author hopes however, that official statistics will be enriched by further analyses, so that more detailed surveys on geographical factors in tumour mortality can be carried out.

APPENDICE

Tav. 1 — MORTI E MORTALITÀ GENERALE E PER TUMORE NELLE PROVINCIE E NEI CAPOLUOGHI NEL BIENNIO 1954-55 (QUOZIENTI PER 1.000 ABITANTI)

P = Provincia CL = Capoluoghi di provincia

PROVINCIE REGIONI	MORTI				MORTALITÀ			
	TOTALE		Per tumori		Generale		Per tumori	
	P	CL	P	CL	P	CL	P	CL
PIEMONTE E VALLE D'AOSTA								
Alessandria	11.401	1.900	1.881	326	11,85	11,36	1,95	1,95
Asti	5.423	1.267	819	217	11,93	11,69	1,80	2,00
Cuneo	13.183	904	1.897	125	11,55	10,85	1,66	1,50
Novara	10.054	2.050	1.679	345	11,59	14,06	1,94	2,37
Torino	33.955	16.503	5.525	3.047	11,21	10,54	1,83	1,95
Vercelli	9.530	1.258	1.550	223	12,19	14,09	1,98	2,50
Aosta	2.191	615	249	78	11,27	11,39	1,28	1,47
LIGURIA								
Genova	20.270	15.360	3.836	3.012	10,63	10,79	2,01	2,12
Imperia	3.844	642	580	102	11,11	10,33	1,68	1,64
La Spezia	3.932	2.029	687	386	8,33	8,87	1,45	1,68
Savona	4.729	1.532	807	303	9,75	11,21	1,66	2,22
LOMBARDIA								
Bergamo	13.279	2.502	2.041	406	9,26	11,62	1,43	1,89
Brescia	16.384	3.584	2.656	645	9,39	12,21	1,52	2,20
Como	12.195	2.046	2.007	364	10,56	11,71	1,74	3,50
Cremona	8.215	1.866	1.512	451	10,84	13,55	1,99	3,28
Mantova	8.029	1.366	1.542	279	9,52	12,32	1,83	2,51
Milano	49.381	24.987	9.859	5.514	9,50	9,57	1,90	2,11
Pavia	11.589	1.800	2.063	337	11,26	13,42	2,01	2,51
Sondrio	3.403	397	476	47	10,90	12,82	1,52	1,52
Varese	10.363	1.466	1.902	279	10,32	12,97	1,89	2,47
TRENTINO-ALTO ADIGE								
Bolzano	6.080	1.165	1.034	231	8,68	7,57	1,48	1,50
Trento	9.331	1.485	1.354	244	11,61	11,46	1,69	1,88
VENETO								
Belluno	5.122	892	726	121	10,58	15,19	1,50	2,06
Padova	11.814	3.629	2.081	719	8,34	10,26	1,47	2,03
Rovigo	5.743	1.043	838	150	8,33	11,37	1,22	1,64
Treviso	10.717	1.509	1.487	303	8,72	11,21	1,21	2,50
Venezia	11.712	5.737	2.037	1.162	7,84	8,75	1,36	1,77
Verona	12.385	4.063	1.758	636	9,47	10,87	1,34	1,70
Vicenza	11.520	1.903	1.412	283	9,42	11,43	1,15	1,70
FRIULI-VENEZIA GIULIA								
Gorizia	2.633	1.022	493	178	9,56	12,14	1,79	2,11
Trieste	6.410	6.093	1.263	1.208	10,83	11,24	2,13	2,23
Udine	15.797	2.336	2.546	411	9,85	15,28	1,59	2,69
EMILIA-ROMAGNA								
Bologna	14.601	7.709	2.856	1.608	9,27	10,59	1,36	1,82
Ferrara	6.692	2.731	1.143	438	7,82	9,78	1,38	1,57
Forlì	8.269	1.505	1.726	309	8,32	9,27	1,74	1,90
Modena	8.437	2.305	1.504	457	8,41	9,93	1,50	1,97
Parma	7.528	2.644	1.423	519	9,58	10,85	1,81	2,13
Piacenza	5.863	1.635	992	305	9,79	10,81	1,66	2,02
Ravenna	5.696	1.709	1.313	434	9,44	9,01	2,18	2,28
Reggio Emilia	6.992	2.277	1.225	428	8,99	10,52	1,58	1,98
TOSCANA								
Arezzo	6.003	1.364	1.118	217	9,17	9,95	1,72	1,58
Firenze	19.005	8.919	4.155	1.965	10,06	11,36	2,20	2,50
Grosseto	3.709	724	697	162	8,45	8,67	1,59	1,94
Livorno	4.960	2.604	1.075	597	8,43	8,78	1,83	2,01
Lucca	7.200	2.128	1.203	116	9,76	12,26	1,63	2,11
Massa-Carrara	3.408	744	575	312	8,28	7,21	1,44	1,12
Pisa	7.173	1.920	1.285	377	10,11	11,83	1,81	2,32
Pistoia	4.287	1.690	796	336	9,61	10,69	1,79	2,12
Siena	5.552	1.573	1.087	283	9,93	14,71	1,94	2,65

Segue Tav. 1 — MORTI E MORTALITÀ GENERALE E PER TUMORE NELLE PROVINCIE E NEI CAPOLUOGHI NEL BIENNIO 1954-55 (QUOZIENTI PER 1.000 ABITANTI)

P = Provincie CL = Capoluoghi di provincia

PROVINCIE REGIONI	MORTI				MORTALITÀ			
	Totale		Per tumori		Generale		Per tumori	
	P	CL	P	CL	P	CL	P	CL
UMBRIA								
Perugia	9.919	2.004	1.444	279	8,42	10,12	1,23	1,41
Terni	3.782	1.478	542	253	8,31	8,33	1,19	1,43
MARCHE								
Ancona	6.922	1.615	1.060	279	8,51	8,99	1,53	1,73
Ascoli Piceno	5.651	871	719	124	8,51	9,33	1,27	1,42
Macerata	5.174	648	777	113	8,64	9,78	1,50	1,74
Pesaro e Urbino	5.485	1.091	917	262	8,18	6,92	1,67	1,31
LAZIO								
Frosinone	7.595	365	649	32	7,92	6,68	0,85	0,88
Latina	3.767	471	488	65	6,24	5,85	0,81	0,81
Rieti	3.060	691	354	68	8,53	10,04	1,16	0,98
Roma	35.705	28 388	6.700	5.733	7,82	8,11	1,88	2,02
Viterbo	4.976	994	766	148	9,39	10,77	1,54	1,49
ABRUZZI E MOLISE								
Campobasso	7.578	467	545	30	9,31	7,78	0,72	0,64
Chieti	6.592	789	534	79	8,15	9,20	0,81	1,00
L'Aquila	6.299	1.078	707	135	8,54	9,57	1,12	1,25
Pescara	3.829	1.077	386	136	7,77	7,53	1,01	1,26
Teramo	4.356	877	419	84	7,90	10,95	0,96	0,96
CAMPANIA								
Avellino	8.012	693	592	61	7,99	8,91	0,74	0,88
Benevento	5.598	846	429	66	8,37	8,29	0,77	0,78
Caserta	10 881	898	832	80	8,73	9,77	0,76	0,89
Napoli	39,480	21,680	4.006	2.492	9,02	10,23	1,01	1,15
Salerno	13.619	1.857	1.023	163	7,84	9,75	0,59	0,86
PUGLIA								
Bari	23.108	5.144	1.867	492	9,29	8,93	0,81	0,96
Brindisi	5.746	1.010	522	117	8,80	8,08	0,91	1,16
Foggia	11.865	1.795	885	139	8,62	8,23	0,75	0,77
Lecce	8.588	1.278	1.003	121	6,66	9,49	1,17	0,95
Taranto	7.104	2.692	667	268	7,99	7,46	0,94	1,00
BASILICATA								
Matera	3.297	621	207	35	8,65	9,45	0,63	0,53
Potenza	8,116	593	541	54	8,88	8,59	0,59	0,78
CALABRIA								
Catanzaro	11.898	1.226	861	115	7,96	9,44	0,72	0,94
Cosenza	7.530	1.214	755	104	5,30	9,76	1,00	0,86
Reggio Calabria	9.917	2.295	874	261	7,62	7,94	0,88	1,14
SICILIA								
Agrigento	7.921	745	641	72	8,17	8,97	0,81	0,97
Caltanissetta	5.159	1.067	393	98	8,35	8,76	0,76	0,92
Catania	15.536	6 127	1.587	720	9,31	9,54	1,02	1,18
Enna	4.450	553	323	50	8,93	9,78	0,73	0,90
Messina	11.269	3.652	1.275	484	8,25	7,88	1,13	1,33
Palermo	18.723	9.971	1.794	1.047	8,71	9,44	0,96	1,05
Ragusa	4.382	1.025	522	161	8,83	9,94	1,19	1,57
Siracusa	5.701	1.319	519	130	8,70	8,87	0,91	0,99
Trapani	7.335	1.411	724	164	8,68	9,40	0,99	1,16
SARDEGNA								
Cagliari	11.425	3.173	1.081	353	8,03	10,68	0,95	1,11
Nuoro	4.320	450	441	44	8,02	11,95	1,02	0,98
Sassari	5.883	1.345	397	165	8,05	8,83	0,67	1,23

Tav. 2 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ GENERALE E TUMORALE DEI CAPOLUOGHI RISPETTO A QUELLA DELLE PROVINCIE (= 100,00) E PESO PERCENTUALE DELLA MORTALITÀ TUMORALE IN QUELLA GENERALE

PROVINCIE	NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ		PESO PERCENTUALE DELLA MORTALITÀ TUMORALE	
	Generale	Tumorale	Provincie	Capoluoghi
PIEMONTE				
Alessandria	95,86	100,00	*16,46*	*17,16*
Asti	97,99	111,11	*15,08*	*17,10*
Cuneo	93,94	90,36	*14,37*	*13,82*
Novara	121,31	122,16	*16,73*	*16,85*
Torino	94,02	106,56	*16,32*	*18,50*
Vercelli	115,59	126,26	*16,24*	*17,74*
VALLE D'AOSTA	101,06	114,84	*11,35*	*12,90*
LIGURIA				
Genova	101,50	105,47	*18,90*	*19,64*
Imperia	92,98	97,62	*15,12*	*15,87*
La Spezia	106,48	115,86	*17,40*	*18,94*
Savona	114,97	133,73	*17,03*	*19,80*
LOMBARDIA				
Bergamo	125,49	132,17	*15,44*	*16,26*
Brescia	130,03	144,74	*16,18*	*18,01*
Como	110,89	201,15	*16,47*	*29,88*
Cremona	125,00	164,82	*18,35*	*24,20*
Mantova	129,41	137,16	*19,22*	*20,37*
Milano	100,74	111,05	*20,00*	*22,04*
Pavia	119,18	124,88	*17,85*	*18,70*
Sondrio	117,61	100,00	*13,94*	*11,85*
Varese	125,68	130,69	*18,31*	*19,04*
TRENTINO-A.AD.				
Bolzano	87,21	101,35	*17,05*	*19,81*
Trento	98,71	111,24	*14,55*	*16,40*
VENETO				
Belluno	143,57	137,33	*14,17*	*13,56*
Padova	123,02	138,10	*17,62*	*19,78*
Rovigo	136,49	134,43	*14,64*	*14,42*
Treviso	128,56	206,61	*13,87*	*22,30*
Venezia	111,61	130,14	*17,34*	*20,22*
Verona	114,78	126,87	*14,14*	*15,63*
Vicenza	121,34	147,83	*12,20*	*14,87*
FRIULI-VEN. GIULIA				
Gorizia	126,99	117,88	*18,72*	*17,38*
Trieste	103,79	104,69	*19,66*	*19,83*
Udine	155,13	169,18	*16,14*	*17,60*
EMILIA-ROMAGNA				
Bologna	114,24	133,82	*14,67*	*17,18*
Ferrara	125,06	113,77	*17,64*	*16,05*
Forlì	111,41	109,20	*20,91*	*20,49*
Modena	118,07	131,33	*17,83*	*19,83*
Parma	113,25	117,68	*18,89*	*19,63*
Piacenza	110,42	121,69	*16,95*	*18,68*
Ravenna	95,44	104,59	*23,09*	*25,30*
Reggio Emilia	117,02	125,32	*17,57*	*18,82*
MARCHE				
Ancona	105,64	113,07	*17,97*	*19,24*
Ascoli Piceno	109,64	111,81	*14,92*	*15,21*
Macerata	113,19	116,00	*17,36*	*17,79*
Pesaro-Urbino	84,60	78,44	*20,41*	*18,93*
TOSCANA				
Arezzo	108,51	91,86	*18,75*	*15,87*
Firenze	112,92	113,64	*21,86*	*22,00*
Grosseto	102,60	122,01	*18,81*	*22,37*
Livorno	104,15	109,84	*21,70*	*22,89*
Lucca	125,61	129,45	*16,70*	*17,21*
Massa-Carrara	87,08	77,77	*17,39*	*15,53*
Pisa	117,01	128,18	*17,90*	*19,61*
Pistoia	111,24	118,44	*18,62*	*19,83*
Siena	148,14	136,60	*19,53*	*18,01*
UMBRIA				
Perugia	120,19	114,63	*14,60*	*13,93*
Terni	100,24	120,17	*14,32*	*17,16*
LAZIO				
Frosinone	84,34	103,53	*10,73*	*13,18*
Latina	93,75	100,00	*12,98*	*13,85*
Rieti	117,70	84,48	*13,59*	*9,76*
Roma	103,71	107,45	*24,04*	*24,91*
Viterbo	114,70	96,75	*16,40*	*13,83*
ABRUZZI E MOLISE				
Campobasso	83,57	88,89	*7,73*	*6,22*
Chieti	112,88	123,46	*9,93*	*10,86*
L'Aquila	42,06	111,61	*13,11*	*13,06*
Pescara	96,91	124,75	*12,99*	*16,73*
Teramo	138,61	100,00	*12,15*	*8,76*
CAMPANIA				
Avellino	111,51	118,92	*9,26*	*9,87*
Benevento	99,04	101,30	*9,19*	*9,40*
Caserta	111,91	117,11	*8,70*	*9,10*
Napoli	113,41	113,86	*11,19*	*11,24*
Salerno	124,36	145,76	*7,52*	*8,82*
PUGLIA				
Bari	96,12	118,52	*8,71*	*10,75*
Brindisi	91,82	127,47	*10,34*	*14,35*
Foggia	95,48	102,67	*8,70*	*9,35*
Lecce	142,49	81,20	*17,56*	*10,01*
Taranto	93,37	106,38	*11,76*	*13,90*
BASILICATA				
Matera	....	98,15	*6,24*	*5,61*
Potenza	96,73	132,20	*6,64*	*9,08*
CALABRIA				
Catanzaro	118,59	130,56	*9,04*	*9,95*
Cosenza	184,15	86,00	*18,86*	*8,81*
Reggio di Calabria	104,20	129,55	*11,54*	*14,35*
SICILIA				
Agrigento	109,79	119,75	*9,91*	*10,81*
Caltanissetta	104,91	121,05	*9,10*	*10,51*
Catania	102,47	115,69	*10,95*	*12,36*
Enna	109,52	123,29	*8,17*	*9,20*
Messina	95,52	117,70	*13,69*	*16,87*
Palermo	108,38	109,38	*11,02*	*11,12*
Ragusa	112,57	131,93	*13,47*	*15,79*
Siracusa	101,95	108,79	*10,45*	*11,16*
Trapani	108,29	117,17	*11,40*	*12,34*
SARDEGNA				
Cagliari	133,00	116,84	*11,83*	*10,39*
Nuoro	149,00	96,08	*12,72*	*8,20*
Sassari	109,69	183,58	*8,32*	*13,92*

Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE, SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
ALESSANDRIA									
C. Alto Monferrato Alessandrino	36,8	27,1	7,5	3,0	4,5	5,3	9,0	4,5	2,3
C. Medie vv. Scrivia e Orba	27,6	27,0	8,2	7,1	4,1	5,9	7,1	6,5	6,5
ASTI									
C. Alto Monferrato Astigiano	28,3	24,4	3,8	6,9	6,1	3,8	15,3	5,3	6,1
C. Medio Monferrato Astigiano	30,3	25,0	7,9	6,6	6,6	2,6	9,9	5,9	5,2
C. Belbo e Tiglione	24,4	35,3	8,4	3,3	8,7	4,4	7,6	3,6	4,3
CUNEO									
M. Medie vv. Stura di Demonte e Gesso	27,1	28,8	5,4	9,9	9,9	1,8	8,1	7,2	1,8
C. Monferrato Cuneese	29,5	30,9	9,3	5,8	3,6	4,3	7,2	6,5	2,9
P. di Saluzzo	27,3	26,1	7,5	6,8	6,2	4,3	11,2	8,7	1,9
NOVARA									
P. di Novara	31,9	23,9	3,6	5,8	5,8	3,6	13,8	8,7	2,9
TORINO									
M. Media e Bassa Val di Susa	26,9	25,6	8,1	6,1	9,8	4,4	11,1	5,7	2,3
C. di Ivrea	32,0	16,7	10,8	4,8	8,9	2,6	13,4	4,8	6,0
C. di Lanzo	29,3	20,0	10,0	7,9	7,1	2,8	9,3	7,9	5,7
C. del Po	23,9	22,6	8,8	8,8	7,5	1,9	14,5	7,6	4,4
P. Canavesana Occ.	32,4	22,0	6,4	9,8	7,8	2,5	10,8	4,9	3,4
P. di Torino	30,6	19,9	10,2	6,8	9,2	3,9	8,3	5,3	5,8
P. Basso Pellice	29,5	21,2	5,5	10,3	9,6	4,1	8,9	6,8	4,1
VERCELLI									
M. Media Valsesia	24,5	30,9	7,3	6,4	8,2	5,5	7,3	5,4	4,5
C. di Biella	29,9	26,7	6,3	7,2	7,2	2,7	10,9	4,1	5,0
P. Canale Cavour	33,3	24,7	3,1	9,3	7,4	6,2	9,2	4,3	2,5
P. di Vercelli	35,6	20,1	9,8	3,4	8,1	1,2	10,9	6,9	4,0
GENOVA									
M. di Genova	28,2	26,3	7,3	8,2	7,3	5,5	13,6	1,8	1,8
LA SPEZIA									
C. di La Spezia	20,4	21,5	9,7	6,5	6,5	6,5	8,6	15,0	5,3
SAVONA									
M. Alto Bormida di Spigno e Alto Erro	26,0	36,5	6,7	6,7	2,9	2,9	5,8	8,7	3,8
BERGAMO									
M. Val Brembana merid.	17,7	37,0	6,9	7,7	2,3	3,8	15,4	3,8	5,4
M. Val Seriana merid.	21,9	39,6	6,2	6,2	6,2	1,9	11,4	3,3	3,3
M. Val Cavallina e Lago d'Iseo occid.	26,2	31,8	5,6	7,5	2,8	1,9	12,1	8,4	3,7
C. di Bergamo	21,3	32,8	11,5	6,3	4,6	3,4	9,8	4,6	5,7
C. Medio Chiese	24,9	38,3	4,1	6,2	4,7	3,1	7,8	6,2	4,7
P. dell'Isola	28,2	35,5	6,5	8,1	4,8	1,6	5,6	3,2	6,5
P. Bergamasca occid.	27,2	32,2	4,2	6,1	5,4	1,5	10,4	8,0	5,0
P. Bergamasca orient.	28,0	30,7	7,3	6,0	8,0	4,0	10,7	4,0	1,3
BRESCIA									
M. Media Val Camonica	28,9	28,9	6,7	5,0	9,5	1,1	8,9	5,5	5,5
M. Media Val Trompia	26,0	32,7	8,7	7,7	7,7	1,9	6,7	3,8	4,8
C. di Brescia	18,6	39,8	6,2	5,6	6,2	3,7	9,3	7,5	3,1
P. Bresciana occid.	21,5	33,3	4,6	3,6	6,7	2,1	12,8	8,2	7,2
P. Bresciana centr.	23,5	36,6	9,2	4,8	5,2	0,4	12,3	4,8	3,2
P. Bresciana orient.	23,5	38,9	5,9	5,4	6,3	2,3	7,3	6,3	4,1

(*a*) Cavità boccale, faringe, apparato digerente, peritoneo, escluso stomaco. (*b*) E altri organi genitali femminili. (*c*) Rene, vescica, altre sedi e non specificate. (*d*) Tumori benigni e non specificati.

Segue Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE, SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
COMO									
M. Lario occid.	19,5	30,8	7,0	9,7	6,5	4,9	15,1	4,9	1,6
C. di Como	27,7	26,2	7,7	4,1	8,7	3,6	12,3	6,1	3,6
C. Brianza comasca occid.	23,2	31,9	8,7	5,8	3,6	2,2	8,7	13,0	2,9
C. Brianza comasca nord-orient.	27,1	31,9	6,7	8,6	5,2	2,9	4,3	8,1	5,2
P. Comasca	25,2	33,9	6,1	2,6	5,2	3,5	17,4	2,6	3,5
CREMONA									
P. di Crema	29,3	36,7	5,2	6,8	5,8	1,0	8,4	4,2	2,6
P. di Soresina	20,0	43,5	7,5	5,5	4,0	1,0	7,0	9,0	2,5
P. Oglio e Po	19,3	48,7	3,8	6,9	3,8	1,9	7,5	5,0	3,1
MANTOVA									
P. Mincio e Oglio	21,4	36,4	5,3	2,7	8,6	4,8	10,2	6,9	3,7
P. Mincio e Po	23,0	30,0	8,3	3,5	5,2	5,6	6,5	9,6	8,3
P. di Mantova	24,0	35,7	5,2	5,2	5,8	3,3	14,9	2,6	3,3
P. Orient. oltrepo mantovano	34,5	23,7	7,2	5,0	5,0	2,2	10,1	10,1	2,2
MILANO									
P. di Legnano	25,4	31,8	7,5	11,0	8,1	2,3	8,1	4,1	1,7
P. di Seveso	22,3	38,3	9,8	5,9	4,5	3,2	4,9	5,9	5,2
P. di Monza	21,2	36,9	9,2	4,9	4,2	3,9	9,2	4,6	5,9
P. Canale Villoresi	27,7	27,7	8,0	4,6	8,0	4,0	9,5	6,5	4,0
P. di Milano	22,6	35,9	7,7	6,0	7,3	2,8	10,1	3,6	4,0
P. Lambro e Adda	23,8	36,6	5,9	3,3	9,9	2,6	9,1	6,6	2,2
P. Ticino e Lambro	28,7	31,4	7,8	5,9	2,6	3,3	11,8	3,9	4,6
P. di Lodi	18,0	46,9	4,5	2,7	1,8	—	16,2	3,6	6,3
P. di Codogno	19,0	35,9	11,1	7,8	5,9	2,0	11,1	4,6	2,6
PAVIA									
C. Settentr. oltrepo pavese	27,7	31,8	5,6	4,1	9,2	5,1	10,3	4,1	2,1
P. Lomellina occid.	29,5	20,2	7,8	5,1	8,2	2,4	12,4	7,5	6,9
P. Lomellina orient.	28,8	31,0	5,4	8,7	4,9	2,8	9,2	5,4	3,2
P. Pavese settentr.	20,4	40,2	7,3	4,4	7,3	2,9	11,7	3,6	2,2
P. oltrepo pavese	16,9	40,2	5,6	7,0	10,6	2,1	8,5	7,0	2,1
SONDRIO									
M. Valtellina di Tirano	26,1	30,7	11,4	2,3	8,0	4,5	6,8	5,7	4,5
VARESE									
M. Verbano e Ceresio	27,8	28,5	8,5	4,4	7,0	2,6	13,0	5,6	2,6
C. Verbano orient.	27,6	28,8	8,4	8,4	7,9	3,2	7,9	5,9	1,9
C. di Varese	21,2	40,8	8,7	8,7	4,3	2,7	7,1	4,3	2,2
C. Strona	26,7	36,7	3,3	5,8	0,8	6,7	9,2	7,5	3,3
P. Varesina	27,4	34,5	9,1	5,6	4,6	0,5	12,2	3,6	2,5
BOLZANO									
M. Val d'Adige Bolzano e Salorno	30,3	20,2	10,1	6,2	9,6	4,5	12,4	4,5	2,2
BELLUNO									
M. Piave e Cismon	26,6	33,9	5,6	8,9	4,0	4,9	10,5	2,4	3,2
M. V. Piave di Belluno	26,7	30,5	6,1	8,4	5,3	6,9	10,7	3,1	4,3
PADOVA									
C. Colli Euganei	24,1	22,0	6,6	5,5	4,4	8,8	14,3	9,9	4,4
P. Padovana nord-occid.	31,8	19,6	11,2	2,8	9,3	0,9	15,0	4,7	4,7
P. Padovana nord-orient.	26,1	24,7	7,9	7,9	7,0	2,8	11,6	6,0	6,0
P. di Padova	27,1	22,9	8,9	5,0	3,5	2,3	13,2	10,9	6,2
P. Frassine e Adige	31,8	22,0	9,8	2,3	4,0	5,2	13,3	8,7	2,9
P. Padovana merid.	33,6	12,1	11,2	6,9	9,5	3,5	14,6	4,3	4,3
P. Basso Brenta	37,8	19,5	14,7	4,9	2,4	1,2	7,3	8,5	3,7

(*a*), (*b*), (*c*), (*d*). Vedi corrispondenti note a pag. precedente.

Segue Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE, SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
ROVIGO									
P. Polesine occid.	25,2	19,2	11,1	7,1	6,6	4,5	14,1	5,6	6,6
P. Polesine di Rovigo	26,1	21,1	12,7	6,4	3,5	3,5	16,2	4,9	5,6
TREVISO									
C. Soligo	32,2	19,0	9,9	6,6	4,1	7,5	9,9	7,5	3,3
C. Mombello e del Grappa	29,2	24,6	11,5	4,6	3,1	5,4	13,9	3,1	4,6
P. Trevigiana nord-orient.	35,3	17,2	9,5	5,2	7,8	2,6	16,4	4,3	1,7
P. Trevigiana occid.	31,8	24,0	6,7	5,8	6,7	4,8	10,6	7,7	1,9
P. Nervesa della Battaglia	21,2	22,5	10,0	6,2	7,5	3,8	17,5	7,5	3,8
P. Piave e Livenza	35,7	15,8	10,9	5,9	5,0	3,0	9,9	6,9	6,9
P. di Treviso	28,4	20,2	2,8	5,5	8,3	5,5	21,1	6,4	1,8
VENEZIA									
P. Basso Piave	33,8	23,5	8,8	1,5	5,9	3,0	17,6	5,9	—
P. Brenta e Dese	28,0	19,4	12,0	6,8	5,2	2,9	15,4	6,3	4,0
VERONA									
C. Nord-orient. del Benaco	31,3	22,9	9,7	7,2	3,6	4,8	10,9	2,4	7,2
C. Progno e Alpone	41,5	10,4	7,8	6,5	3,9	3,9	14,3	9,1	2,6
P. di Verona	22,3	35,2	6,2	6,7	4,7	3,1	10,4	8,8	2,6
P. Veronese Alpone e Guà	25,0	26,1	7,6	6,5	6,5	4,4	12,0	6,5	5,4
P. Veronese del Tartaro	21,2	22,2	16,2	4,1	6,1	3,0	11,1	13,1	3,0
P. di Legnago	21,7	25,4	4,4	5,8	9,4	5,8	9,4	11,6	6,5
VICENZA									
M. Alto Astico occ. e Alto Agno	19,2	26,9	10,2	6,4	7,7	2,6	23,1	1,3	2,6
C. Medio Astico	28,7	21,3	4,3	8,5	10,6	3,2	18,1	3,2	2,1
C. Agno	35,3	19,6	5,9	5,9	8,8	4,9	14,7	4,9	—
C. Colli Berici	28,6	19,7	8,9	7,1	7,1	1,8	7,1	10,8	8,9
P. di Vicenza	24,7	18,5	9,9	11,1	4,9	4,9	11,1	8,7	6,2
P. Basso Astico	30,1	18,8	9,0	3,8	2,3	3,0	19,5	10,5	3,0
UDINE									
C. Medio Cellina e medio Meduna	26,0	31,6	10,7	7,7	3,1	1,5	7,7	6,6	5,1
C. di San Daniele	24,0	36,1	9,3	3,8	6,0	2,2	9,3	4,9	4,4
P. Cellina e Livenza	29,1	21,7	10,0	4,2	7,4	4,8	13,8	7,4	1,6
P. di Udine	24,0	33,3	6,4	3,9	8,3	2,5	10,8	4,9	5,9
P. Friulana merid.	27,0	21,7	13,2	4,6	5,3	4,6	11,8	7,9	3,9
P. Bassa friulana	27,5	25,2	14,2	2,4	4,7	3,1	14,2	6,3	2,4
BOLOGNA									
M. Alto Reno	27,2	44,0	6,4	4,8	3,2	1,6	6,4	4,0	2,4
C. del Reno	21,6	37,9	5,2	6,0	6,9	1,7	11,2	6,0	3,5
P. a destra del Reno	23,9	34,6	6,8	5,6	7,3	5,1	9,0	6,4	1,3
FORLÌ									
C. Montone e Bidente	15,3	57,3	6,3	1,6	3,2	0,5	6,3	6,3	3,2
MODENA									
M. Alto Panaro	22,3	40,4	3,2	9,6	6,4	1,1	5,3	3,2	8,5
C. Modenesi	21,5	28,9	6,6	3,3	5,8	2,5	13,2	10,8	7,4
PARMA									
M. Alto Taro	22,8	33,3	4,4	4,4	6,1	3,5	14,0	6,2	5,3
C. Medio Parma	26,1	43,0	3,5	4,7	2,9	4,1	9,3	4,7	1,7
P. di Busseto	31,3	35,3	3,4	4,8	4,1	3,4	10,9	2,0	4,8
P. di Parma	28,8	30,9	5,4	4,0	7,4	2,0	8,7	7,4	5,4

(*a*), (*b*), (*c*), (*d*) vedi note a pag. 584.

Segue Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
PIACENZA									
C. Nure e Arda	22,3	37,4	1,8	6,0	6,6	2,4	9,0	8,5	6,0
P. Basso Arda	16,7	37,9	6,8	4,5	5,3	2,3	15,9	8,3	2,3
REGGIO NELL'EMILIA									
C. Enza e Secchia	20,8	37,6	6,7	6,7	5,4	3,4	10,7	6,0	2,7
P. Bassa reggiana	21,4	34,0	7,6	6,5	11,1	2,3	7,2	7,2	2,7
P. Reggio nell'Emilia	32,2	27,1	11,0	7,6	9,3	1,7	6,0	5,1	—
ANCONA									
C. Cesano e Musone	14,5	31,3	10,9	4,8	7,2	2,4	16,9	4,8	7,2
C. di Senigallia	16,2	38,4	4,0	6,0	7,1	6,0	9,1	8,1	5,1
C. di Ancona	29,1	36,1	4,2	5,5	4,2	4,2	8,3	4,2	4,2
ASCOLI PICENO									
C. Medio Tenna	21,3	30,1	5,9	7,4	6,6	3,7	14,0	8,1	2,9
C. di Fermo	21,2	31,1	6,8	6,8	6,8	5,3	10,6	9,1	2,3
MACERATA									
C. Basso Potenza e Fiastra	16,0	44,7	3,2	7,4	9,6	5,3	8,5	3,2	2,1
C. di Macerata	22,9	36,8	6,2	6,2	7,0	4,2	12,5	4,2	—
PESARO E URBINO									
C. di Fano	20,2	43,2	4,1	4,1	2,7	4,1	14,8	2,7	4,1
AREZZO									
M. Casentino	19,3	53,5	3,7	1,6	4,8	3,2	4,3	3,2	6,4
C. Valdarno superiore	22,9	51,6	4,1	2,5	3,3	1,6	6,6	3,3	4,1
FIRENZE									
C. Prato e medio Valdarno	24,7	32,7	8,0	4,9	4,9	6,2	6,8	6,2	5,6
PISA									
C. Valdarno inferiore	31,1	25,6	7,7	6,6	5,9	2,6	10,2	4,4	5,9
P. di Pisa	21,8	26,1	10,3	8,5	9,1	3,0	12,1	4,8	4,3
SIENA									
C. di Val d'Arbia	23,1	36,9	7,7	3,1	3,1	4,6	13,8	4,6	3,1
PERUGIA									
C. di Perugia	26,4	25,0	5,9	8,8	7,4	5,9	10,3	2,9	7,4
FROSINONE									
C. di Frosinone	14,1	23,4	10,9	9,4	6,3	—	23,4	7,8	4,7
C. del Liri	27,6	25,5	2,1	4,3	8,5	—	12,8	6,4	12,8
C. Rapido e Liri inferiore	36,0	12,0	8,0	10,0	6,0	2,0	12,0	6,0	8,0
ROMA									
M. Alto Aniene	30,4	24,6	10,9	3,6	5,8	1,5	11,6	6,5	5,1
C. Alto Sacco	42,3	18,3	9,9	4,2	5,6	2,8	4,2	5,6	7,1
C. dei Colli Albani	27,8	25,3	8,9	6,3	7,6	1,3	13,9	3,8	5,1
VITERBO									
C. del Lago di Bolsena	33,7	32,0	5,3	3,0	4,1	3,0	11,2	3,6	4,1
C. del Cimino	35,4	24,7	5,7	7,0	1,3	0,6	10,1	10,1	5,1

(*a*), (*b*), (*c*), (*d*) vedi note a pag. 584.

Segue Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE, SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
CAMPOBASSO									
M. Medio Trigno e Biferno	17,4	21,7	2,2	6,6	4,3	4,3	32,6	6,6	4,3
M. Alto Trigno e Sannio settentr.	29,1	29,1	7,3	5,4	7,3	1,8	10,9	5,4	3,7
M. di Campobasso	20,9	23,9	3,0	3,0	11,9	4,5	14,9	11,9	6,0
C. Medio Biferno	27,4	21,0	6,5	1,6	17,7	1,6	12,9	8,1	3,2
C. di Termoli	18,6	13,9	9,3	7,0	16,3	4,7	16,3	13,9	—
CHIETI									
C. nord-orient. della Maiella	26,3	7,9	10,5	7,9	15,8	5,3	5,3	13,1	7,9
C. di Chieti	32,6	16,3	2,3	—	9,3	4,6	16,3	14,0	4,6
C. di Ortona	28,6	12,7	6,3	15,9	6,3	—	15,9	11,1	3,2
C. di Vasto	15,5	24,1	12,1	8,6	12,1	1,7	13,8	3,5	8,6
PESCARA									
C. del Medio Pescara	30,6	20,8	4,2	5,6	18,0	—	8,3	6,9	5,6
C. del Pescara	17,2	14,1	10,9	7,8	14,1	4,7	17,2	9,3	4,7
TERAMO									
C. di Giulianova	29,8	17,9	7,1	9,5	4,8	2,4	8,3	8,3	11,9
AVELLINO									
M. Monte Partenio e Pizzo d'Alvano	23,4	25,5	12,8	2,1	8,5	—	12,8	12,8	2,1
M. Alto Calaggio e Alto Ofanto	21,4	21,4	9,5	4,8	16,7	—	19,0	2,4	4,8
M. Calaggio e Ofanto	20,7	17,0	11,3	5,7	5,7	—	17,0	15,1	7,5
M. Alto Sele e Alto Calore Irpino	17,1	19,5	4,9	2,4	12,2	2,4	34,2	—	7,3
C. di Avellino	19,1	15,2	11,5	7,6	7,6	1,0	15,2	15,2	7,6
C. Irpinia centr.	19,3	18,0	13,3	3,6	13,3	—	20,5	7,2	4,8
C. dell'Ufita	25,6	15,4	2,6	5,1	10,3	2,6	25,6	7,7	5,1
BENEVENTO									
M. Alto Tammaro e Alto Fortore	24,6	24,6	3,1	10,8	10,8	—	13,8	7,7	4,6
M. Monti del Taburno e Camposauro	18,2	12,7	14,5	5,5	9,1	3,6	23,6	5,5	7,3
C. del Calore Irpino infer.	22,1	22,1	9,6	4,8	11,5	1,9	18,3	3,9	5,8
C. di Benevento	21,9	21,9	4,1	5,5	12,3	1,4	15,1	8,2	9,6
CASERTA									
C. di Monte Maggiore	31,4	10,0	14,3	8,6	10,0	2,9	12,8	4,3	5,7
P. Volturno infer.	29,3	15,1	4,7	7,5	11,3	3,8	15,1	7,5	5,7
NAPOLI									
C. di Napoli	32,7	14,5	7,3	7,3	14,5	1,8	10,9	5,5	5,5
C. della Penisola sorrentina	18,3	10,0	15,0	8,3	16,7	5,0	15,0	6,7	5,0
P. Piano campano sud-occid.	23,3	10,1	11,1	6,1	12,1	3,0	16,1	12,1	6,1
P. di Nola e Pompei	20,0	10,0	13,3	13,3	6,7	—	13,3	16,7	6,7
SALERNO									
C. orientali dei Picentini	34,3	11,4	11,4	2,9	2,9	—	14,3	8,5	14,3
C. Medio Sele	17,6	12,3	5,2	8,8	12,3	5,2	19,3	10,5	8,8
C. del Vallo di Diano	15,4	23,1	4,6	9,2	9,2	7,7	23,1	7,7	—
C. di Salerno	30,1	11,3	11,3	15,1	3,8	1,9	7,6	11,3	7,6
C. del Cilento	20,4	14,8	7,4	5,5	14,8	1,9	16,7	13,0	5,5
BRINDISI									
P. di Brindisi	34,1	9,8	7,3	9,8	17,0	4,9	7,3	9,8	—
FOGGIA									
C. della Daunia	19,1	20,6	8,8	2,9	7,4	1,5	22,1	13,2	4,4
C. del Carapelle	16,7	24,1	13,0	1,8	11,1	3,7	16,7	3,7	9,2
C. litoranee del Gargano	24,1	16,6	14,8	7,4	5,6	5,6	7,4	11,1	7,4

(*a*), (*b*), (*c*), (*d*) Vedi note a pag. 534.

Segue Tav. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER TUMORE SECONDO LA SEDE E LA FORMA, NELLE REGIONI AGRARIE AVENTI ALMENO 35.000 ABITANTI

PROVINCIE REGIONI AGRARIE	App. digerente (a)	Stomaco	App. respiratorio	Mammella	Utero (b)	Organi genitali maschili	Altre sedi (c)	Sistema linfatico	Tumori benigni (d)
LECCE									
P. di Copertino	30,2	14,6	10,4	9,5	7,3	3,1	13,5	5,2	6,2
P. di Lecce	25,0	20,0	13,7	3,8	11,2	5,0	12,5	3,8	5,0
P. Salentina centr.	26,4	15,2	4,0	8,8	11,2	4,8	17,6	7,2	4,8
P. di Otranto	28,8	10,6	10,6	6,1	10,6	1,5	21,2	7,6	3,0
P. di Gallipoli	29,0	10,1	10,1	8,7	10,1	5,8	14,5	10,1	1,5
P. di Leuca	26,4	5,8	11,5	6,9	11,5	3,4	21,8	10,4	2,3
POTENZA									
M. di Avigliano e Muro lucano	25,0	22,2	2,8	11,1	8,3	—	19,4	5,6	5,6
C. dell'Alto Bradano	12,1	27,3	12,1	3,0	9,1	9,1	24,3	—	3,0
CATANZARO									
M. Sila piccola merid.	25,0	25,0	—	8,3	13,9	2,8	13,9	8,3	2,8
C. dell'Acireale	21,3	21,3	8,5	12,8	12,8	—	6,4	10,5	6,4
C. occid. del Mesima	30,7	17,3	6,7	1,3	10,7	2,7	17,3	4,0	9,3
C. del Mesima e Angitola	24,6	18,5	9,2	9,2	10,8	1,5	10,8	12,3	3,1
C. del Poro	24,2	19,7	7,6	9,1	10,6	3,0	7,6	7,6	10,6
C. di Soverato	19,4	29,0	8,1	4,8	19,4	—	12,9	6,4	—
COSENZA									
M. Versante sud-orient. Catena cost.	24,5	24,5	4,1	12,2	10,2	—	10,2	8,2	6,1
M. Sila piccola cosentina	14,3	21,5	7,1	7,1	10,7	3,6	28,6	7,1	—
M. del Lao	18,5	7,4	—	18,5	11,2	3,7	14,8	18,5	7,4
M. del Sangineto	22,9	25,7	—	—	11,4	2,9	11,4	20,0	5,7
M. di Paola	36,1	16,6	8,3	13,9	13,9	—	5,6	5,6	—
C. Medio Crati occ.	12,1	25,8	5,2	8,6	17,2	3,4	10,3	10,3	6,9
REGGIO DI CALABRIA									
C. Assi e Torbito	29,4	11,8	4,4	4,4	11,8	2,9	19,1	11,8	4,4
C. del Novito e La Verde	16,3	22,5	14,3	8,2	12,2	2,0	22,5	—	2,0
C. Capo Spartivento	26,9	26,9	11,0	2,4	7,3	2,4	12,2	7,3	3,6
AGRIGENTO									
C. del Corbo	29,6	14,8	1,9	7,4	14,8	1,9	7,4	7,4	14,8
C. dei Platani	18,2	18,2	13,6	6,8	11,4	13,6	—	11,4	6,8
CALTANISSETTA									
C. dell'Alto Platani	29,6	15,5	2,9	5,6	16,9	4,2	15,5	5,6	4,2
CATANIA									
C. di Acireale	26,6	26,6	7,3	7,3	10,5	1,6	11,3	5,6	3,2
MESSINA									
M. Alto Fantina e Alto Mela	21,5	31,8	6,5	5,6	8,4	4,7	14,0	5,6	1,9
M. dei Peloritani	21,1	22,2	10,0	13,3	10,0	2,2	10,0	5,6	5,6
C. di Patti	20,8	25,6	9,6	7,2	8,8	1,6	12,8	8,8	4,8
C. di Milazzo	20,0	24,6	8,5	8,5	9,2	3,1	14,6	6,9	4,6
PALERMO									
M. Madonie orient.	31,6	12,6	8,4	—	8,4	3,2	20,0	6,3	9,5
C. di Monreale	28,6	18,4	6,1	8,2	12,2	—	14,3	6,1	6,1
C. dell'Eleutero	20,0	18,2	3,6	9,1	7,2	5,5	25,4	5,5	5,5
C. di Termini Imerese	23,1	9,6	5,8	7,7	7,7	3,8	23,1	11,5	7,7
CAGLIARI									
P. Campidano di Oristano	36,4	20,4	9,1	6,8	—	4,5	11,4	9,1	2,3
P. Campidano di Serrenti	21,5	18,5	6,2	10,8	9,2	1,5	15,4	9,2	7,7
P. Campidano di Cagliari	36,6	17,1	7,4	4,9	2,4	2,4	14,6	14,6	—

(*a*), (*b*), (*c*), (*d*) vedi note a pag. 584.

C - INDAGINI BASATE SU DATI DELLE RILEVAZIONI CLINICHE

Prof. RICCARDO ALICINO - Dott. MARCELLO NATALE
degli Ospedali Riuniti di Roma - Arcispedale S. Giovanni - e dell'Istituto Centrale di Statistica

STUDIO CLINICO-STATISTICO SU TRENTASEI CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO

1. La presente comunicazione riguarda il numero totale dei casi di cancro dell'endometrio osservati tra i pazienti ricoverati e trattati presso il Reparto Ostetrico-Ginecologico dell'Ospedale SS. Salvatore a S. Giovanni di Roma negli ultimi 8 anni (1955-1962).

Si è ritenuto utile esaminare particolarmente il caso del cancro dell'endometrio in quanto tale neoplasia è relativamente poco frequente rispetto alle altre neoplasie genitali, secondo le concordi risultanze delle statistiche riportate dai vari Autori che hanno trattato l'argomento. I dati riportati dai singoli studiosi sono tuttavia estremamente discordanti nella misura della frequenza del suddetto tumore rispetto alla frequenza del cancro del collo dell'utero (17,8 % secondo il Chiari, 6 % secondo l'Hinselman, 20 % secondo il Martius e 25 % secondo l'Hurdon).

Nei casi di cui alla presente comunicazione, la frequenza relativa media del cancro dell'endometrio rispetto al cancro del collo dell'utero è stata bassa (10,3 %) come si rileva dall'esame della tavola 1 che riporta anno

Tav. 1 – ACCETTAZIONI GINECOLOGICHE E CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO E DEL COLLO DELL'UTERO, OSSERVATI ALL'OSPEDALE SAN GIOVANNI NEL PERIODO 1955-1962

ANNO	ACCETTAZIONI GINECOLOGICHE	CANCRI DEL COLLO DELL'UTERO		CANCRI DELL'ENDOMETRIO		
		Totale	Per 100 accettazioni ginecologiche	Totale	Per 100 accettazioni ginecologiche	Per 100 cancri del collo dell'utero
1955	542	39	*7,20*	3	*0,55*	*7,69*
1956	786	57	*7,25*	3	*0,38*	*5,26*
1957	801	52	*6,49*	5	*0,62*	*9,61*
1958	824	49	*5,95*	4	*0,48*	*8,16*
1959	973	42	*4,32*	5	*0,51*	*11,90*
1960	899	36	*4,00*	7	*0,78*	*19,44*
1961	854	34	*3,98*	4	*0,47*	*11,76*
1962	947	39	*4,12*	5	*0,53*	*12,82*
TOTALE	**6.626**	**348**	***5,25***	**36**	***0,54***	***10,34***

per anno le frequenze osservate di cancro dell'endometrio sia assolute sia relative al corrispondente ammontare delle accettazioni ginecologiche e dei casi di cancro del collo dell'utero.

2. Nella tavola 2 è riportata l'elencazione dei trentasei casi presi in esame secondo l'età al ricovero, la parità, l'età alla comparsa del menarca, lo stato civile e lo stadio del tumore al primo accertamento.

Tav. 2 – ELENCO DEI 36 CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO OSSERVATI ALL'OSPEDALE S. GIOVANNI: ETÀ AL RICOVERO, ETÀ AL MENARCA, ATTIVITÀ DELLE GHIANDOLE SESSUALI, PARITÀ, STADIO DEL TUMORE E STATO CIVILE

CASI	ETÀ		ATTIVITÀ DELLE GHIANDOLE SESSUALI	GRAVIDANZE		STADIO DEL TUMORE	STATO CIVILE (*a*)
	Al ricovero	Al menarca		Parti	Aborti		
1. . . .	32	13	si	2	—	0-1°	coniugata
2. . . .	43	12	si	—	—	1°	coniugata
3. . . .	43	12	si	—	—	4°-+	coniugata
4. . . .	46	15	no	—	—	3°-4°	nubile
5. . . .	48	13	si	—	—	1°	nubile
6. . . .	48	11	si	8	2	4°-+	coniugata
7. . . .	48	14	si	2	1	1°	coniugata
8. . . .	49	12	si	—	—	1°-2°	nubile
9. . . .	49	12	si	—	—	0-1°	nubile
10. . . .	50	11	si	—	—	1°-2°	nubile
11. . . .	50	13	si	4	—	0-1°	coniugata
12. . . .	50	12	si	—	—	1°	nubile
13. . . .	50	15	si	—	—	0-1°	nubile
14. . . .	50	13	no	2	—	0-1°	coniugata
15. . . .	52	12	no	3	—	4°	coniugata
16. . . .	54	12	no	6	1	2°-3°	coniugata
17. . . .	54	11	no	5	3	2°-3°	coniugata
18. . . .	55	13	no	—	—	2°-3°	coniugata
19. . . .	55	13	no	3	1	1°	coniugata
20. . . .	56	14	no	4	—	3°-+	coniugata
21. . . .	56	12	no	—	—	1°-2°	coniugata
22. . . .	59	14	no	4	2	1°	coniugata
23. . . .	59	12	no	4	—	2°	coniugata
24. . . .	61	13	no	—	—	1°	nubile
25. . . .	63	14	no	6	—	3°	coniugata
26. . . .	63	12	no	10	3	4°-+	coniugata
27. . . .	65	13	no	6	1	4°	coniugata
28. . . .	66	12	no	5	—	1°	coniugata
29. . . .	67	11	no	18	—	1°	coniugata
30. . . .	70	13	no	5	—	4°	coniugata
31. . . .	71	13	no	—	—	2°-3°	coniugata
32. . . .	71	12	no	—	—	3°	coniugata
33. . . .	72	14	no	2	—	3°	coniugata
34. . . .	75	12	no	6	—	4°	coniugata
35. . . .	78	12	no	—	—	3°	coniugata
36. . . .	82	13	no	5	—	3°	coniugata

(*a*) Tra le coniugate sono comprese anche le vedove.

Dall'esame dei dati della tavola è possibile desumere, con tutte le riserve che debbono esprimersi per effetto della notevole ristrettezza del numero dei casi considerati, che:

nei riguardi dell'età al ricovero il campo di variazione è abbastanza elevato: 50 anni con età minima pari a 32, massima a 82 e media a 57;

nei confronti della parità è particolarmente indicativa l'assenza, tra le cancerose considerate, di pazienti che abbiano avuto un solo parto soprattutto in considerazione che in un gruppo di donne non selezionato il caso di un unico parto non risulta infrequente. Inoltre il numero delle nullipare risulta pari al 42 % del numero delle cancerose nubili. I suddetti valori, sufficientemente elevati, confermano la caratteristica del cancro dell'endometrio, già segnalata da vari Autori su materiale più vasto, di essere particolarmente incidente nelle nullipare. È anche da segnalare che il numero medio dei parti delle cancerose risulta uguale a 3,1 se si considerano tutte le età e a 3,6 se si considerano solo le età superiori ai 45 anni. Quest'ultimo valore risulta sensibilmente inferiore al valore della produttività totale che può desumersi da inchieste speciali (per l'Italia quella abbinata al censimento demografico del 1931). Secondo tale inchiesta infatti la produttività totale risultava superiore a 5. Tuttavia si deve tener conto della sensibile diminuzione della natalità negli ultimi 30 anni per cui l'osservata sensibilissima differenza (40 %) tra la produttività delle 36 cancerose e la produttività risultante dall'inchiesta del '31 potrebbe imputarsi, almeno in gran parte, alla flessione della produttività avvenuta in Italia dal 1931 al 1961 (*a*);

nei riguardi dell'attività delle ghiandole sessuali è alta la percentuale (circa 70 %) delle ricoverate trovantisi già in menopausa all'atto del ricovero. Inoltre il menarca delle pazienti è insorto nella grande maggioranza dei casi (83 %) tra il 12° e il 14° anno, cioè in età regolare;

infine *relativamente allo stato civile* si rileva che in otto casi (22 %) è risultato lo stato civile di nubile e tra questi solo in due si è riscontrato lo stato verginale. La suddetta percentuale di nubili è più elevata di quella che sarebbe ragionevole prevedere per un gruppo più ampio e non selezionato di donne appartenenti alla stessa classe di età delle cancerose considerate: nella provincia di Roma, ad esempio, secondo i dati del censimento 1951, la percentuale delle nubili sul totale della popolazione presente femminile nella classe di età 30-80 anni è risultata dell'8 % e quindi molto più bassa. I suddetti valori sembrerebbero perciò indicare una maggiore incidenza del cancro dell'endometrio nei riguardi delle nubili; peraltro tale caratteristica, che dovrebbe essere confermata dall'esame di un materiale molto più vasto, è ovviamente connessa a quella già segnalata di maggior frequenza della stessa neoplasia nelle nullipare.

3. Per quanto riguarda l'aspetto medico dei casi in esame, illustrato dalla tavola 3, si rileva che il cancro dell'endometrio si è manifestato nelle pazienti in vari modi, ma soprattutto nella maniera giudicata classica, cioè con metrorragie pure (50 %) o perdite miste (33 %).

(*a*) Un valore molto approssimato dell'ordine di grandezza di tale diminuzione si può ottenere considerando la corrispondente flessione dell'ordine medio di generazione (28 % circa).

Tav. 3 – DISTRIBUZIONE DEI 36 CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO OSSERVATI ALL'OSPEDALE S. GIOVANNI

MODALITÀ	DATI ASSOLUTI	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE
Secondo le malattie figuranti nell'anamnesi (a)		
MALATTIE MEDICHE GENERALI		
Tifo addominale	7	*19*
Polmonite	5	*14*
Ipertensione arteriosa	5	*14*
Ipertensione associata al diabete mellito	2	*6*
Ipertensione associata a cardiopatia ipertensiva	3	*8*
MALATTIE CHIRURGICHE:		
Appendicite	4	*11*
Calcolosi	2 (*b*)	*6*
MALATTIE OSTETRICO-GINECOLOGICHE:		
Aborto e revisione uterina	17	*22* (*c*)
Poliposi e revisione uterina	6	*16*
Iperplasia e revisione uterina	3	*8*
Secondo la sintomatologia presentata		
Metrorragie pure	18	*50*
Perdite miste	12	*33*
Xantoleucorrea pura	5	*14*
Tumefazione ghiandolare	1	*3*
TOTALE	**36**	*100*
Secondo il trattamento		
Isterectomia (*d*)	19	*53*
Panisterannessectomia totale	3	*8*
Radium (*e*)	6	*17*
Laparatomia esplorativa	1	*3*
Nessun trattamento	7	*19*
TOTALE	**36**	*100*
Secondo la natura istologica		
Adenocarcinoma	29	*80*
Epitelioma	6	*17*
Adenoacantoma	1	*3*
TOTALE	**36**	*100*

(*a*) Il totale non dà rispettivamente 36 e 100 perchè nell'anamnesi delle cancerose non figura in generale una sola malattia.
(*b*) Di cui 1 renale e 1 colecistica.
(*c*) Percentuale effettuata in base al numero delle cancerose che hanno subito aborto e non al numero degli aborti, in quanto alcune cancerose hanno subito più aborti (Cfr. tav. 2).
(*d*) Con annessectomia bilaterale, di cui 4 casi seguiti di roentgenterapia.
(*e*) Associato a roentgenterapia

Dalla stessa tavola è inoltre rilevabile l'anamnesi clinica dei casi trattati, particolarmente importante per le diverse convinzioni esistenti in materia: nei 36 casi esaminati la prevalenza spetta alla revisione uterina per aborto (22 % dei casi), ma tale preminenza non è di grande rilievo se si tiene conto che seguono a non ampia distanza malattie comuni quali il tifo addominale (19 %), la revisione uterina per poliposi (16 %) e la polmonite (14 %). Inoltre i dati non confortano la convinzione di molti studiosi che il cancro dell'endometrio attacchi più frequentemente i soggetti ipertesi o diabetici: infatti l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito figurano soltanto in pochissimi casi.

Quanto alla cura applicata, il trattamento di elezione è stato l'isterectomia totale con annessectomia bilaterale, che ha dato buon esito; si è ritenuto opportuno in generale non eseguire la Wertheim in quanto tale terapia risulta eccessivamente traumatizzante per l'età media delle pazienti e inoltre non pone al riparo da diffusioni (due dei tre casi, in cui venne eseguita, presentarono metastasi a distanza).

Il trattamento radiante, invece, è stato applicato solo in pochi casi in quanto esso, avendo un effetto limitato nel tempo, non è risolutivo, e perciò va eseguito soltanto a titolo di coadiuvante dopo l'intervento o come palliativo nel caso che l'intervento stesso non possa essere eseguito per l'ampia diffusione del tumore.

4. L'eccessiva limitatezza dei casi a disposizione non permette di ottenere indicazioni di notevole utilità circa le relazioni esistenti tra i vari fattori dei quali sono richieste notizie nel caso dell'insorgere di una neoplasia. Tuttavia si è ritenuto utile, soprattutto come esempio di applicazione di un procedimento che può essere utilizzato con sufficiente correttezza solo nel caso di un materiale più vasto, studiare la distribuzione delle trentasei cancerose secondo i caratteri accoppiati, stadio del tumore e parità, età e stadio del tumore. (tavv. 4 e 5).

Nei riguardi dell'età e dello stadio del tumore si è cercato di determinare se, per i trentasei casi considerati, si possa avanzare una attendibile ipotesi di dipendenza tra i due caratteri presi in esame. Quale test per la

Tav. 4 – DISTRIBUZIONE DEI 36 CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO OSSERVATI ALL'OSPEDALE S. GIOVANNI SECONDO LA PARITÀ E LO STADIO DEL TUMORE

STADIO DEL TUMORE	PARITÀ				
	0-1	2-3	4-5	oltre 5	Totale
0 - 1°/1°	6	4	3	1	14
1°-2°/2°/2°-3°/3°	7	1	3	2	13
3°-4°/4°/oltre il 4°	2	1	2	4	9
TOTALE . . .	**15**	**6**	**8**	**7**	**36**

Tav. 5 – DISTRIBUZIONE DEI 36 CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO OSSERVATI ALL'OSPEDALE DI S. GIOVANNI SECONDO LO STADIO DEL TUMORE E L'ETÀ

CLASSI DI ETÀ	STADIO DEL TUMORE			
	0-1°/1°	1°-2°/2°/2°-3°	3°/3°-4°/4° oltre il 4°	Totale
-50	5	1	3	9
50-55	4	3	1	8
55-70	5	3	5	13
oltre 70	0	1	5	6
TOTALE	**14**	**8**	**14**	**36**

suddetta ricerca è stato scelto il χ^2 calcolato attraverso il confronto tra la tavola a doppia entrata riportante la distribuzione delle 36 cancerose secondo le due modalità considerate e la tavola teorica avente lo stesso numero di righe e di colonne e lo stesso numero di casi della prima e costruita nell'ipotesi che i due caratteri si fossero accoppiati casualmente (*a*).

Tav. 6 – RELAZIONE NEI 36 CASI DI CANCRO DELL'ENDOMETRIO OSSERVATI ALL'OSPEDALE S. GIOVANNI TRA L'ETÀ E LO STADIO DEL TUMORE E TRA LO STADIO DEL TUMORE E LA PARITÀ

COPPIE DI FATTORI	VALORI DEL		LORO PROBABILITÀ DI NON ESSERE SUPERATI PER EFFETTO DEL CASO
	χ^2	Coeff. del Tschuprow	
Età e stadio del tumore	1,88	0,05	0,82
Stadio del tumore e parità	0,00	0,00	0,00

Il valore dell'indice (tav. 6) è risultato pari a 1,88 ed esprime una certa dipendenza tra i fattori età e stadio del tumore se si tiene conto che, secondo le tavole che riportano la distribuzione del χ^2 in rapporto al variare del numero dei gradi di libertà, sussiste una probabilità del 82 % che per effetto del caso non si superi il suddetto valore.

L'applicazione del χ^2 è stata anche effettuata per determinare l'eventuale legame tra la parità e lo stadio del tumore, ma il valore risultante 0,00 esclude una pur minima relazione tra i due caratteri.

Inoltre per disporre di un valore relativo della dipendenza è stato anche considerato il coefficiente di Tschuprow — i cui valori sono stati ancora riportati nella tavola 6 — che varia tra 0 e 1 e si ottiene rapportando il χ^2 al suo massimo teorico $N\sqrt{(k-1)\ (h-1)}$, in cui N è il numero dei casi e h e k rispettivamente il numero delle righe delle colonne.

(*a*) Per la corretta applicazione del χ^2 entrambe le tavole sono state ulteriormente raggruppate, riducendo ciascuna distribuzione marginale a due sole modalità, ai fini di evitare che qualche frequenza teorica risultasse inferiore a cinque.

La cifra ottenuta per l'età e lo stadio del tumore è 0,05 ed esprime perciò che il valore del χ^2 è in questo caso il 5 % del massimo possibile; tale valore può risultare quindi indicativo per poter giudicare abbastanza bassa la dipendenza trovata tra i due caratteri anche se nel suddetto giudizio bisogna tener conto che la distribuzione del coefficiente di Tschuprow ha un valore mediano e un valore medio — quest'ultimo, pari a $\sqrt{\frac{(h-1)\,(k-1)}{N}}$, tendente a 0 al crescere di N — molto bassi.

In effetti i suddetti valori medi, in una tavola di due righe e di due colonne e avente lo stesso numero di casi di quella in esame, sono rispettivamente 0,01 e 0,03.

Naturalmente, come già precisato, i suddetti rilievi, per poter essere giudicati sufficientemente attendibili, dovrebbero derivare dall'esame di un materiale molto più ampio di quello da noi utilizzato (*a*).

5. Presso l'Istituto SS. Salvatore a S. Giovanni è attualmente in atto la raccolta e la classificazione dei dati desumibili dalle 348 cartelle cliniche relative a tutti i casi di cancro cervicale osservati tra le pazienti ricoverate e trattate nel Reparto Ostetrico-Ginecologico durante il periodo 1955-1962.

Entro breve tempo sarà quindi effettuato uno studio relativo al cancro cervicale analogo a quello di cui alla presente comunicazione, ma riferentesi ad un materiale non troppo ristretto e quindi tale da fornire indicazioni molto più attendibili.

È inoltre allo studio la possibilità di seguire nelle diverse fasi le sopravviventi in modo da poter calcolare dei quozienti di sopravvivenza in corrispondenza a successivi intervalli di tempo.

(*a*) Si deve anche tener conto dell'arbitrarietà del raggruppamento in ampie classi resosi indispensabile per la necessità di ottenere le tavole delle frequenze teoriche utilizzate nel calcolo del coefficiente di Tschuprow e del χ^2 aventi tutti i valori non inferiori a cinque.

RIASSUNTO

Lo studio si riferisce a tutti i casi di cancro dell'endometrio trattati presso il Reparto « Maternità » dell'Ospedale SS. Salvatore a S. Giovanni di Roma nel periodo 1955-1962.

Ai fini di un'analisi dei casi esaminati è preso in considerazione, con tutte le riserve che debbono esprimersi per effetto della notevole ristrettezza del numero degli elementi a disposizione, l'insieme dei fattori di cui sono richieste notizie nel caso dell'insorgere di una neoplasia, quali l'età, lo stato civile, la parità, l'attività delle ghiandole sessuali, le precedenti malattie etc. È anche preso in esame lo stadio del tumore, il modo in cui lo stesso si è manifestato e il trattamento applicato.

Infine, soprattutto a titolo di esempio di applicazione di un procedimento che può essere seguito con sufficiente correttezza solo nel caso di un materiale più vasto, viene determinata la dipendenza nei trentasei casi considerati tra l'età e lo stadio del tumore e tra quest'ultimo e la parità.

RÉSUMÉ

L'étude concerne tous les cas de cancer de l'endomètre traités dans la section « Maternité » de l'hôpital « SS. Salvatore a S. Giovanni » à Rome, dans la période 1955-1962.

Pour une analyse des cas examinés on considère (avec toutes les réserves dues au petit nombre des éléments disponibles) l'ensemble des facteurs sur lesquels on demande des renseignements dans le cas d'une néoplasie, c'est-à-dire : âge, état matrimonial, nombre des accouchements, activité des glandes sexuelles, maladies précédentes etc. On examine également le stade de la tumeur et le traitement adopté.

Enfin, surtout à titre d'exemple pour l'application d'un procédé qu'on pourrait utiliser correctement seulement sur un materiel bien plus vaste, on établit l'interdépendance dans les 36 cas considerés, entre l'âge et le stade de la tumeur et entre celle-ci et le nombre d'accouchements.

SUMMARY

This work concerns all cases of cancer of the womb treated at the Maternity department of the " SS. Salvatore a S. Giovanni " hospital of Rome in the 1955-1962 period.

For an analysis of the cases in question, factors on which information is asked for, when neoplasms arise, are considered, with all due reserve, however owing to the restricted amount of information available. Such information concerns age, marital status, pregnancies, activities of sexual glands, previous illnesses, etc. The stage of the neoplasm, its manifestation and treatment given is also examined.

Finally, as an example of proceedures that could be followed fairly correctly, only where sufficient information is available, the relationship between age and stage of neoplasm and between the latter and the number of pregnancies is determined, in the 36 cases that have been studied.

BIBLIOGRAFIA

1) AGOSTINI G.: *La terapia attuale del cancro del corpo dell'utero.* Ann. Ost. Gin. 74/12 - 1952.
2) ARENAS N.: *Carcinoma dell'endometrio – Clinica e trattamento* - An. Clin. Gin. Cir. Hosp. Ramos Meija, 2 - 1948.
3) ATLANTE G., LUCISANO F.: *Il carcinoma dell'endometrio* nella Clin. Ost. Ginec. Univ. di Roma – Atti Soc. Ital. Ost. Ginec. 47, 1959.
4) BACIALLI L.: *Terapia attuale del carcinoma del corpo uterino* - Atti Soc. Ital. Ost. Ginec. 46 - 1958.
5) BARBERI B.: *Nozioni di calcolo statistico* (Borlingheri, Torino 1962).
6) BOLDRINI M.: *Demografia* (Giuffrè, Milano 1956).
7) BOUWDIJK BASTIAANSE M. A. V.: *Carcinoma del corpo dell'utero* - An. Bras. de Gin. 29/5 - 1950.
8) BRANDAO A. S.: *Carcinoma dell'endometrio* - Rev. Gin. Obst., 98/4, - 1956.
9) COLINNA M. JACOBELLI G.: *Il cancro del corpo dell'utero.* Clinica Ost. Ginec. 57/5 - 1955.
10) FEDERICI N.: *Lezioni di Demografia* (De Santis, Roma 1950).
11) GAGLIARDI F.: *Terapia ed esiti nella cura del cancro del corpo dell'utero* nella Clin. Ost. Ginec. Univ. di Padova - 1951 - 56 - Attual. Ost. Ginec. 6/6 - 1960.
12) GIARDA A. GORLINI G. A.: *Il cancro del corpo dell'utero.* 64/9 - 1952.
13) GRUNBERGER V. G.: *Conseguenze del trattamento operatorio del cancro del corpo.* Klin. Med. 5/6 - 1950.
14) GUSSO A.: *Sulla terapia del cancro dell'utero.* Atti Soc. Ital. Ost. Gin. 46 - 1958.
15) JAMES J. A.: *Trattamento del cancro dell'endometrio.* J. Maine m. ass. 42/11 - 1951.
16) MAURIZIO E.: *Sulla diagnosi del cancro del corpo dell'utero.* Quad. Clin. Ost. Gin. 5/1 - 1 - 3 - 1950.
17) MAURIZIO E.: *La ormonoterapia come trattamento complementare del cancro dell'utero.* Anat. Clin. Ost. Gin. 5/5 - 1950.

18) MAURIZIO E.: *Terapia del cancro dell'utero.* A.O.G., 56/6 - 1951.

19) NORDLANDER E.: *Trattamento operatorio del carcinoma del corpus uterus.* Acta Ost. Gyn. Scand. 32/2 - 1953.

20) NOVO GONZALES A.: *Adenocarcinoma dell'utero.* Toko Ginecol. Pract., 19/183 - 1960.

21) ODELLO V., STURA L.: *Nuovi orientamenti sulla terapia del cancro del corpo dell'utero.* Riv. Ost. Gin. Prat. 43/5 - 1961.

22) OROZCO RIQUET F. S.: *Tumori maligni del corpo uterino.* Rev. Colombiana Obst. Gin., 13/2 - 1962.

23) PALMER J., REINHARD M., SADUGOR M., GOLTZ H.: *Studio clinico-statistico su 957 casi di cancro del copo uterino.* Am. J. Obst. Gynec., 58/3 - 1949.

24) PLASMAN C. L.: *Carcinoma del corpo dell'utero.* Tijschr-Verlosk Gynec., 51, 1 - 1951.

25) PRATT J. H.: *Carcinoma dell'endometrio.* Ginec. Bostffi Mex. 17/96 - 1962.

26) PRESSAT R.: *L'analyse démographique* (Presses Universitaires de France, Paris 1961).

27) PUGLIELLI M.: *Sulle metastasi vaginali del carcinoma del corpo dell'utero.* Monit. Ost. Ginec., 28/6 - 1957.

28) RECASCUS E., QUEI PO DE LLANA M.: *Le metastasi del cancro dell'endometrio.* Acta Gyn. Ost., 11/3 - 1962.

29) SALVATORE C. A., MEDINA J.: *Il carcinoma del corpo dell'utero.* Ann. Bras. de Gin., 50/2 - 1960.

30) STOLTZ H.: *Adenocarcinoma del corpo dell'utero.* Ann. Bras. del Gin., 53/4 - 1962.

31) VOZZA F.: *Direttive terapeutiche e risultati clinici desunti dalla osservazione di 239 casi di carcinoma del corpo dell'utero.* Atti Simposio terapia cancro utero - 1957.

32) WEBER E.: *Considerazioni nella clinica del cancro del corpo.* Gynaecologia 151/2 - 1961.

33) *Trattamento del carcinoma del corpo dell'utero nella Clinica Ginecologica di Basilea dal* 1943 *al* 1953. Geburtsh. U. Frauenhk, 15/2 - 1955.

34) *Cancro dell'endometrio.* Simposio tenuto nella Clinica Ost. Ginec. della Università di Firenze, 1962.

Dott. Marino Cagetti
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

VALUTAZIONE STATISTICA DEI RISULTATI DELLA TERAPIA CHIRURGICA DEL CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO

Nel valutare i risultati della terapia chirurgica del carcinoma del colon destro e del trasverso, crediamo interessante premettere alcune cifre riguardanti la sopravvivenza dei tumori del colon destro non trattati o trattati con terapie non chirurgiche. Per quanto riguarda i tumori non trattati, l'indice medio di sopravvivenza per il colon e più particolarmente per il retto, si aggira intorno ai 14 mesi dall'inizio della sintomatologia (Daland e Coll. 1936). Eguali risultati emergono dalla analisi fatta da Nathanson e Welch (1937) su di un gruppo di 100 casi non trattati, ricoverati in due ospedali del Massachusset. Statistiche più recenti (Modlin e Walker 1949) riportano, limitatamente a 41 casi, valori di sopravvivenza maggiori (21,5 mesi).

Per quanto riguarda la terapia non chirurgica, questa è da identificarsi a tutt'oggi principalmente con la radioterapia. Il trattamento radioterapico, limitatamente al carcinoma a sede nel retto, può offrire in un certo numero di casi probabilità di guarigione: Lamarque e Coll. (1954) riferiscono su di un gruppo di 116 casi trattati con la plesio-roentghen terapia endocavitaria, ottenendo cifre di sopravvivenza a 5 anni del 26 %. Per quanto riguarda le altre sezioni del grosso intestino, specie per quelle di destra, la radioterapia non ha trovato sino ad oggi motivo di sicura ed utile applicazione.

Da tali osservazioni scaturisce evidente che, allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento che più di ogni altro è in grado di offrire al malato di cancro del colon possibilità di guarigione è quello chirurgico. Tale osservazione trova fondamento nella valutazione dei risultati a distanza del trattamento chirurgico radicale.

Tra le casistiche italiane più importanti al riguardo, va ricordata quella dell'Istituto dei Tumori di Milano (Bucalossi e Veronesi, 1959), in cui la sopravvivenza a 5 anni degli operati sul colon è stata del 52,17 %. Di rilievo ancor maggiore appaiono le osservazioni fatte da chirurgi britannici e americani, soprattutto del St. Mark Hospital di Londra, della Mayo Clinic di

Rochester e del Presbyterian Hospital di New York, che hanno messo a disposizione una larga messe di dati e di notizie molto attendibili. Nella casistica di Grinnel (1953), su 186 casi di cancro del colon destro operati radicalmente, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 54,5 %. Postlehwait (1958), su 72 casi di tumore del colon destro operati radicalmente, osserva una sopravvivenza a 5 anni del 53,7 %. Roux e Carcassone (1955), su una casistica di chirurgi francesi, riportano cifre di sopravvivenza a 5 anni del 54,4 % in malati operati in un sol tempo, del 59 % in malati operati in due tempi.

Ci è parso pertanto degno di interesse porre al vaglio della statistica i risultati del trattamento chirurgico che si riferiscono ad una serie di 130 malati affetti da carcinoma del colon destro o del trasverso, osservati presso la Clinica Chirurgica dell'Università di Roma negli ultimi 15 anni, dal gennaio 1948 al gennaio 1963. La ricerca non è stata estesa al colon sinistro ed al retto in quanto l'argomento è stato recentemente oggetto di studio da parte di Imperati e Coll. ed un ulteriore contributo sarà portato in questa sede da R. e D. Porzio.

L'avere a disposizione un materiale operatorio molto omogeneo per quanto riguarda l'indicazione e la tecnica chirurgica, quale quello raccolto nel nostro Istituto, ci pone nelle condizioni più favorevoli per valutare i risultati della terapia chirurgica.

L'indagine statistica si è limitata agli ultimi 15 anni, senza prendere in considerazione un periodo di tempo più lungo, perchè i metodi operatori della Scuola non erano stati prima sistematizzati nella forma e nella misura attuali di radicalità.

Nei tumori del colon la prognosi operatoria, espressa come probabilità di sopravvivenza oltre i 5 anni, è legata essenzialmente a due fattori:

1) la sede del tumore e di conseguenza il procedimento operatorio che la localizzazione tumorale richiede;

2) il grado di malignità istologica del tumore, la diffusione locale e la diffusione linfatica.

Per quanto riguarda il primo punto, tenendo conto che nelle resezioni coliche per cancro il principio informatore della radicalità richiede che insieme al segmento colico da asportare vengano sezionate alla loro origine le sue arterie nutritizie che segnano il corso delle vie linfatiche e dove sono dislocate le stazioni linfonodali lungo le quali il tumore si diffonde, abbiamo adottato una divisione del colon ispirata a criteri di distribuzione vascolare e linfatica. Secondo tali direttive abbiamo considerato nel colon destro e nel trasverso tre porzioni:

1) *Cieco-ascendente*: tributaria del territorio dell'arteria ileo-colica, dell'arteria colica destra (ramo incostante) e del ramo discendente dell'arteria colica media. Il suo limite distale è posto sul colon ascendente a 5 cm. dal vertice della flexura epatica; la sua lunghezza media è di circa 20 cm.;

2) *Flexura epatica e trasverso prossimale*: tributaria del solo territorio dell'arteria colica media; il suo limite distale è posto a 20 cm. a valle del vertice della flexura epatica. La sua lunghezza media è di circa 25 cm.;

3) *Trasverso medio*: corrispondente all'arcata vascolare anastomotica di Riolano, tributaria del territorio dell'arteria colica media e dell'arteria colica sinistra. Il suo limite distale è posto a 10 cm. a monte del vertice della flexura splenica. La sua lunghezza media è di circa 20 cm.

Non abbiamo compreso in questa trattazione i carcinomi a sede nel trasverso distale e nella flexura splenica del colon, in quanto riteniamo che tali segmenti, tributari del solo territorio dell'arteria colica sinistra (ramo dell'arteria mesenterica inferiore), debbano essere considerati insieme al colon sinistro.

Per quanto riguarda il secondo punto, si sono studiati gli aspetti strutturali dei tumori, differenziandone le diverse varietà e riconoscendone il grado di immaturità delle cellule. Inoltre,

per valutare il grado di diffusione locale e linfatica raggiunto, abbiamo creduto di applicare al colon destro la classificazione proposta da Dukes per i tumori del retto. Secondo tale classificazione sono stati riconosciuti tre gradi o stadi di diffusione locale e linfatica :

stadio A - il tumore è contenuto nello spessore della parete intestinale;
stadio B - il tumore ha superato le pareti dell'intestino ed invaso le strutture limitrofe, senza aver ancora prodotto metastasi linfonodali;
stadio C - sono invasi i linfonodi adiacenti (C') o lontani (C'').

Dei 130 casi considerati, 82 pari al 63,1 % erano uomini, 48 pari al 36,9 % erano donne; il decennio di vita più colpito dal tumore è stato quello compreso tra i 60 ed i 70 anni. La distribuzione topografica del tumore nei singoli segmenti di colon considerati è riportata nella tavola 1.

Tav. 1 – 130 CASI DI CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO, SECONDO LA SEDE

SEDE	DATI ASSOLUTI	DATI PERCENTUALI
Cieco-ascendente	75	*57,7*
Flexura epatica e trasverso prossimale.	38	*29,2*
Trasverso medio	17	*13,1*
TOTALE . . .	**130**	***100,0***

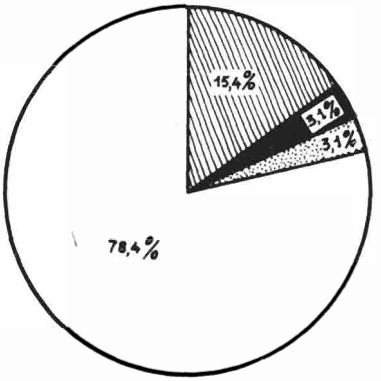
Dei 130 malati, 102 (78,4 %) sono stati sottoposti ad intervento radicale; 20 (15,4 %) ad interventi palliativi; 4 (3,1 %) a laparotomia esplorativa; 4 non sono stati operati (tavola 2). La rappresentazione grafica dei valori percentuali ora menzionati è espressa nel grafico 1.

Tav. 2 – 130 RICOVERATI PER CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO, SECONDO IL TRATTAMENTO

TRATTAMENTO	RICOVERATI			
	Totale		Morti (*a*)	
	N	%	N	%
Resezione radicale	102	*78,4*	9	*8,8*
Intervento palliativo (*b*) . .	20	*15,4*	4	*20,0*
Laparotomia esplorativa. .	4	*3,1*	1	*25,0*
Non operati	4	*3,1*	—	—
TOTALE . . .	**130**	***100,0***	**14**	***10,7***

(*a*) Mortalità operatoria. - (*b*) Resezioni palliative (1,6%) e interventi derivativi (13,8%).

Riferita alla casistica generale, la percentuale di resecabilità radicale è stata pertanto del 78,4 %; quella di resecabilità generale (comprese cioè le resezioni palliative) è stata dell'80 %.



Resezioni radicali — Interventi palliativi — Laparotomie esplorative — Non operati

Graf. 1 - *Trattamento del carcinoma del colon destro e del trasverso* (130 casi).

L'intervento palliativo è stato eseguito di regola sotto forma di derivazione interna (anastomosi dell'ileo con il trasverso); solo eccezionalmente è stata praticata la colostomia definitiva.

DIRETTIVE TECNICHE DELLA TERAPIA CHIRURGICA IN RAPPORTO ALLA SEDE DEL TUMORE

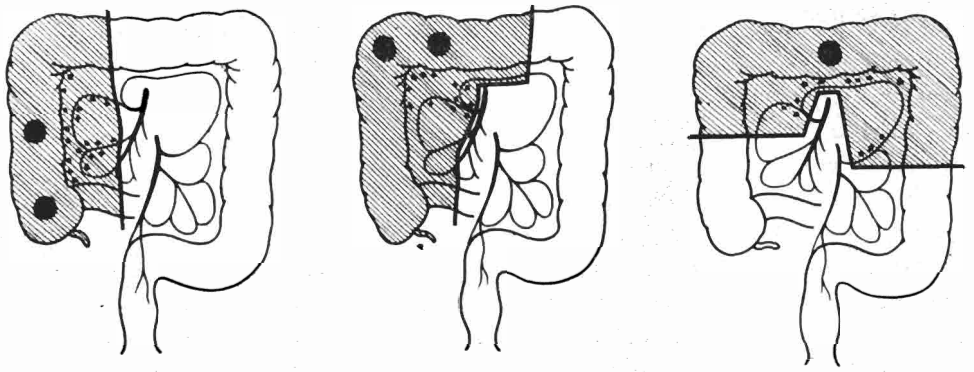
In relazione a quanto è stato sopra indicato circa la divisione anatomica del colon destro e del trasverso ispirata alla distribuzione delle aree vascolo-linfatiche, le direttive tecniche seguite nel trattamento chirurgico radicale sono state condizionate dalla sede del tumore nell'intendimento di eseguire, insieme alla resezione colica, l'ablazione di tutta l'area vascolo-linfatica tributaria.

Carcinoma del cieco e del colon ascendente. - Il trattamento di questi carcinomi richiede la emicolectomia destra; tale procedimento comporta la sezione alla loro origine dell'ileo-colica, della colica destra (quando esiste) e del ramo destro della colica media; verrà invece rispettato il ramo sinistro di questa arteria che contribuisce a formare l'arco di Riolano. L'exeresi viscerale interesserà l'ultima ansa dell'ileo (10-15 cm.), il cieco, il colon ascendente, la flexura epatica ed il terzo prossimale del colon trasverso (figura 1/A).

Dal punto di vista tecnico sarà eseguito il distacco parieto-colico dell'intestino lungo la lamina di Toldt, così da liberare tutto il colon destro che verrà ribattuto medialmente assieme al suo meso. L'isolamento verrà condotto in profondità verso la radice del mesentere fino a raggiungere l'ansa duodeno-digiunale, che verrà distaccata così da poter dislocare la prima ansa digiunale a destra del rachide. Liberato in tal modo completamente l'asse dei vasi mesenterici superiori, sarà possibile l'esplorazione della faccia posteriore di essi, asportandone i tessuti contenenti i linfonodi detti principali. Seguirà l'asportazione in blocco del preparato chirurgico. La ricostruzione della continuità intestinale sarà affidata ad una anastomosi ileo-trasversaria latero-laterale confezionata con metodo asettico. Con tale metodica sono stati trattati 60 casi.

Carcinoma della flexura epatica e del trasverso prossimale. - Anche in questo caso sarà indicata la emicolectomia destra. I limiti di questo intervento saranno però diversi da quelli descritti per l'exeresi dei tumori del cieco ascendente. Infatti verranno sezionate all'origine tutte le arterie del colon destro, compresa l'arteria colica media. La sezione del trasverso, che nel cancro del cieco ascendente cade sul terzo di destra, nel cancro della flexura epatica e del trasverso prossimale cadrà sul terzo di sinistra, in prossimità cioè della flexura splenica (fig. 1/B). La ricostruzione verrà affidata ad una anastomosi ileo-trasversaria latero-laterale asettica. Con tale metodica sono stati trattati 29 casi.

Carcinoma del trasverso medio. - Il trattamento di questi tumori propone una differenza nella condotta tecnica, dipendente dal fatto che il trasverso è, nel suo decorso, tributario di due diversi



A B C

Fig. 1

A - *Schema della emicolectomia destra per carcinoma del cieco e del colon ascendente: sezione dell'a. ileo-colica, dell'a. colica destra (ramo incostante), del ramo destro dell'a. colica media.*

B - *Schema della emicolectomia destra per carcinoma della flexura epatica e del trasverso prossimale: sezione all'origine di tutte le arterie coliche provenienti dall'a. mesenterica superiore.*

C - *Schema della resezione medio-colica per carcinoma del tratto medio del colon trasverso: sezione dell'a. colica media e dell'a. colica sinistra.*

territori vascolari: quello dell'arteria mesenterica superiore, attraverso la arteria colica media, e quello dell'arteria mesenterica inferiore, attraverso l'arteria colica sinistra. Le due circolazioni si saldano sul trasverso attraverso il grande arco anastomotico di Riolano.

Perchè la resezione del carcinoma del trasverso medio abbia caratteristiche di radicalità sarà necessaria la sezione alla origine delle due arterie coliche (arteria colica media e arteria colica sinistra), concorrenti nella formazione dell'arco di Riolano. La sezione colica sarà perciò estesa anche alle due flexure, ad una parte del colon ascendente ed a quasi tutto il colon discendente; tale resezione può essere pertanto denominata « resezione medio-colica » (figura 1/C). Il ristabilimento della continuità intestinale richiede la mobilizzazione del cieco ascendente e del colon sigmoideo per la esecuzione della anastomosi. A tal fine riteniamo più agevole distaccare il cieco ed il colon ascendente residuo e portarli nella fossa lombare di sinistra, dove verrà eseguita la anastomosi termino-terminale con il sigma. Con tale metodica sono stati trattati 13 casi.

Per maggiori ragguagli sulle tecniche ora accennate rimandiamo ai lavori della Scuola sull'argomento (Imperati e Tommaseo 1960, Imperati 1963, Imperati e Cagetti 1963).

Caratteri istologici, diffusione locale, diffusione linfatica

Le probabilità di sopravvivenza dei malati sottoposti ad intervento radicale sono condizionate, oltre che dalla sede del tumore e quindi dal procedimento operatorio, dalle caratteristiche istologiche della neoplasia e dal grado di diffusione locale e linfatica.

La valutazione del grado di immaturità delle cellule ha valore in quanto alla condizione di anaplasia sono legati il ritmo di accrescimento e la precocità della diffusione. Già nel 1926 Broders aveva proposto una graduazione di malignità (gradi 1°-2°-3°-4°); più recentemente Dukes, per i tumori del retto, ha semplificato la classificazione riducendo a tre i gradi di malignità: grado 1° o di bassa malignità, in cui il tumore ha una struttura ghiando-

lare ben definita; grado 2° o di malignità media, in cui tale struttura non è più ben riconoscibile; grado 3° o di alta malignità, caratterizzato da una grande anaplasia cellulare.

Nel nostro materiale (102 casi trattati radicalmente) abbiamo riconosciuto le seguenti varietà istologiche:

1) *adenocarcinoma* – si sono osservati 70 casi (68,6 %) di adenocarcinoma a struttura ghiandolare, costituito da tubuli o da acini con atteggiamenti a volte papillari. Di regola vi era scarsa secrezione di muco sia nel contesto delle cellule che nei lumi ghiandolari. Questo gruppo può essere a sua volta suddiviso, a seconda del grado di differenziazione delle cellule costituenti il tumore, in tre sottogruppi: adenocarcinoma a bassa malignità, a media malignità, ad alta malignità;

2) *carcinoma colloide o muciparo* – si sono osservati 20 casi (19,6 %) di carcinoma colloide, caratterizzato dall'abbondanza del secreto sia nelle cellule, che allora acquistano un caratteristico aspetto « a sigillo », che nei lumi ghiandolari;

3) *carcinoma indifferenziato* – si sono osservati 12 casi (11,8 %) di questo tipo. Sono raggruppate in questo gruppo le forme più immature, rappresentate da tumori a cellule poligonali o sferoidali che si presentano isolate o riunite in piccoli ammassi. Questi tumori possono assumere in alcuni tratti aspetti molto simili ai sarcomi.

La distribuzione delle varietà istologiche ora descritte nei segmenti colici considerati è riportata nella tavola 3.

Tav. 3 – 102 CASI DI CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO, TRATTATI RADICALMENTE, SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO E LA SEDE

TIPO ISTOLOGICO	SEDE			TOTALE	
	Cieco ascendente	Flex. epatica e trasv. prossim.	Trasverso medio	N.	%
Adenocarcinoma . . .	40	21	9	70	*68,6*
Carcinoma colloide . .	15	4	1	20	*19,6*
Carcinoma indifferenziato	5	4	3	12	*11,8*
TOTALE.	**60**	**29**	**13**	**102**	***100,0***

La dipendenza esistente tra prognosi, espressa come sopravvivenza oltre i 3 anni dall'intervento, e grado di anaplasia cellulare, secondo le tre classi proposte da Dukes, è dimostrata dal fatto che la sopravvivenza, su 63 casi utilizzati per questo scopo, è stata: dell'84,6 % (13 casi) nei carcinomi di 1° grado (bassa malignità); del 76,3 % (38 casi) nei carcinomi di 2° grado (malignità media); del 41,6 % (12 casi) nei carcinomi di 3° grado (alta malignità).

Tav. 4 – 102 CASI DI CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO TRATTATI RADICALMENTE, SECONDO LA SEDE E LO STADIO DELLA DIFFUSIONE

SEDE	STADIO DELLA DIFFUSIONE			TOTALE
	A	B	C	
	Dati assoluti			
Cieco-ascendente	8	22	30	60
Flexura epatica e trasverso prossimale	4	10	15	29
Trasverso medio	3	4	6	13
TOTALE	**15**	**36**	**51**	**102**
	Dati percentuali			
Cieco-ascendente	*13,3*	*36,7*	*50,0*	*100,0*
Flexura epatica e trasverso prossimale	*13,8*	*34,5*	*51,7*	*100,0*
Trasverso medio	*23,1*	*30,8*	*46,1*	*100,0*
TOTALE	***14,7***	***35,3***	***50,0***	***100,0***

Tav. 5 – 102 CASI DI CARCINOMA DEL COLON DESTRO E DEL TRASVERSO, SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO E LO STADIO DELLA DIFFUSIONE

TIPO ISTOLOGICO	STADIO DELLA DIFFUSIONE			TOTALE
	A	B	C	
	Dati assoluti			
Adenocarcinoma	12	25	33	70
Carcinoma colloide	2	7	11	20
Carcinoma indifferenziato	1	4	7	12
TOTALE	**15**	**36**	**51**	**102**
	Dati percentuali			
Adenocarcinoma	*17,2*	*35,7*	*47,1*	*100,0*
Carcinoma colloide	*10,0*	*35,0*	*55,0*	*100,0*
Carcinoma indifferenziato	*8,3*	*33,3*	*58,4*	*100,0*
TOTALE	***14,7***	***35,3***	***50,0***	***100,0***

Per valutare il grado di diffusione locale e linfatica raggiunta dal tumore si è proceduto allo studio anatomo-patologico dei pezzi operatori così da poterli classificare secondo la metodica precedentemente descritta. L'analisi ha avuto lo scopo di precisare i seguenti punti: A) la diffusione intraparietale del tumore; B) la diffusione extraparietale ed ai tessuti viciniori; C) la diffusione linfatica (linfonodi epicolici, paracolici, intermedi e principali). Su 102 tumori così studiati, 15 (14,7 %) si trovavano nello stadio

anatomo-patologico A; 36 (35,3 %) nello stadio B; 51 (50 %) nello stadio C. La distribuzione percentuale dei gruppi A, B e C varia poco nei diversi segmenti colici considerati (tav. 4). Nel trasverso medio vi è una minore frequenza dei tumori nello stadio A e una maggiore frequenza di quelli nello stadio C; anche nella flexura epatica e nel trasverso prossimale vi è una maggior percentuale di tumori nello stadio C.

Mettendo a raffronto il tipo istologico con lo stadio di diffusione, si osserva come alle forme più anaplastiche corrisponda un grado più avanzato di diffusione tumorale (tav. 5).

Valutazione dei risultati

Mortalità operatoria. – Poichè crediamo che nella terapia chirurgica dei tumori del colon le indicazioni operatorie debbano essere ragionevolmente estese anche ai tumori complicati e diffusi, si intende che il rischio chirurgico aumenta in proporzione all'ampiezza dei criteri di resecabilità. La percentuale di resecabilità è stata nella nostra casistica dell'80 %; nel 78,4 % la resezione è stata radicale (tav. 2). Nelle resezioni radicali la mortalità operatoria è stata dell'8,8 %, cifra piuttosto elevata. Dividendo però i tumori resecati in due gruppi: quello dei tumori semplici e quello dei tumori complicati, diffusi e metastatici, si rileva che nel primo gruppo la mortalità è stata del 4,4 %. Un tasso di mortalità più elevato ha gravato ovviamente sulle operazioni radicali eseguite per i tumori complicati e soprattutto per quelli diffusi o metastatici.

Sopravvivenza – Per poter ottenere cifre percentuali statisticamente più attendibili nella valutazione della sopravvivenza in rapporto alla sede, al grado di malignità istologica ed allo stato di diffusione del tumore, è parso conveniente procedere alla valutazione anche della sopravvivenza a 3 anni dall'intervento.

L'indice percentuale di sopravvivenza è stato del 71,4 %.

Tav. 6 – Sopravviventi a 3 anni tra 67 operati di carcinoma del colon ascendente e del trasverso, secondo la sede del tumore

Sede del tumore	Sopravvissuti allo intervento	Rintracciati	Morti	Sopravviventi a 3 anni	
				Dati assoluti	Su 100 rintracciati
Cieco-ascendente . . .	37	34	6	28	*82,3*
Flexura epatica e trasverso prossimale . .	20	19	10	9	*47,3*
Trasverso medio . . .	10	10	2	8	*80,0*
Totale . . .	**67**	**63**	**18**	**45**	***71,4***

In rapporto alla sede del tumore, la sopravvivenza a 3 anni è stata dell'82,3 % per i tumori del cieco-ascendente, del 47,3 % per i tumori della flexura epatica e del trasverso prossimale, dell'80 % per i tumori del trasverso medio (tav. 6). I tumori a sede nella flexura epatica e nel trasverso prossimale hanno quindi una prognosi meno favorevole rispetto alle altre localizzazioni. Tale condizione può trovare spiegazione nella particolare ricchezza del drenaggio linfatico di questo segmento intestinale e, come già dimostrato per la flexura splenica (Jamieson e Dobson 1909, Madden e Veigh 1954), nella presenza di correnti linfatiche accessorie dirette agli organi viciniori.

Per quanto riguarda la sopravvivenza in rapporto allo stadio di diffusione della neoplasia, si è visto che per i tumori allo stadio A la sopravvivenza a 3 anni è stata del 100 %; per lo stadio B dell'80,9 %; per lo stadio C del 56,2 % (tav. 7).

Tav. 7 – Sopravviventi a 3 anni tra 67 operati di carcinoma del colon destro e del trasverso, secondo lo stadio della diffusione del tumore

Stadio della diffusione	Sopravvissuti allo intervento	Rintracciati	Morti	Sopravviventi a 3 anni	
				Dati assoluti	Su 100 rintracciati
A	10	10	—	10	*100,0*
B	23	21	4	17	*80,9*
C	34	32	14	18	*56,2*
Totale . . .	**67**	**63**	**18**	**45**	***71,4***

Ai fini della valutazione della sopravvivenza a 5 anni, nella nostra casistica di 102 casi trattati radicalmente, sono stati considerati solo 52 pazienti che erano stati sottoposti ad intervento in data anteriore a 5 anni. Di questi i sopravvissuti all'intervento erano 48, dei quali 3 non furono rintracciati, e pertanto il calcolo della sopravvivenza a 5 anni è stato fatto su 45 pazienti. Sui 45 casi utilizzabili abbiamo valutato, oltre alla sopravvivenza cosiddetta « grezza », anche la sopravvivenza « corretta ». La correzione, che nelle grandi statistiche viene apportata secondo un calcolo delle probabilità di vita valide per le singole età, nelle statistiche minori può essere effettuata mediante la detrazione del numero dei morti per cause diverse dal cancro. Avendo potuto con esattezza individuare, nella nostra casistica, i casi di morte per cause diverse dal cancro, abbiamo adottato tale metodica.

Dai nostri calcoli risulta che la sopravvivenza « grezza » a 5 anni è stata del 57,7 %, quella « corretta » del 64,4 %.

RIASSUNTO

L'Autore, dopo aver riferito i dati di alcune importanti statistiche sui risultati a distanza della chirurgia radicale dei tumori del colon destro, illustra i risultati immediati ed a distanza relativi a 130 casi di carcinoma del colon destro e del trasverso osservati presso la Clinica Chirurgica dell'Università di Roma, dal 1948 al 1963.

Esposte brevemente le direttive tecniche seguite nel trattamento radicale in rapporto alla sede del tumore, l'A. valuta separatamente per i tre segmenti colici considerati — cieco-ascendente, flexura epatica e trasverso prossimale, trasverso medio — la sopravvivenza a 3 anni in rapporto al grado di malignità istologica, alla diffusione locale ed alla diffusione linfatica.

La mortalità operatoria è stata dell'8,8 %.

La sopravvivenza a 3 anni è stata dell'82,3 % per il cieco ascendente, del 47,3 % per la flexura epatica ed il trasverso prossimale, dell'80 % per il trasverso medio.

La sopravvivenza complessiva a 5 anni è stata del 57,7 %, come sopravvivenza « grezza », del 64,4 %, come sopravvivenza « corretta ».

RÉSUMÉ

L'Auteur, ayant examiné d'abord des statistiques très importantes sur les résultats à distance de la chirurgie radicale des tumeurs du côlon droit, expose les résultats immédiats et à distance de 130 cas de cancer du côlon droit et transverse observés dans la Clinique Chirurgique de l'Université de Rome de 1948 à 1963.

Il expose brièvement les techniques appliquées dans le traitement radical par rapport à la localisation de la tumeur et estime séparément pour les trois segments du côlon considerés — ciaecum ascendant, angle hépatique et transverse proximal, transverse moyen — la survie à trois ans, suivant le degré de malignité histologique, la diffusion locale et lymphatique.

La mortalité par intervention a été 8,8 %.

La survie à trois années a été 82,3 % pour le ciaecum ascendant; 47,3 % pour l'angle hépatique; et 80 % pour le transverse moyen.

La survie totale à cinq ans a été 57,7 %, comme survie « brute », et 64,4 %, comme survie « corrigée ».

SUMMARY

The Author, after referring to certain important statistical data, obtained after the elapse of some time since the removal of tumours of the right colon, illustrates the immediate and later results, of 130 cases of carcinoma of the right and the transverse colon, observed at the Surgical Clinic of the University of Rome from 1948-1963.

After briefly expounding the technical directives followed for removing such, according to site of tumour, the Author evaluates separately for the three colic segments under consideration — ascending colon and blind intestine, hepatic flexure and proximal transverse, medio-transverse — the survival after three years, in relation to the degree of histological malignity, local diffusion and lymphatic diffusion.

Operation deaths were 8.8 %.

The survivals after 3 years were 82.3 % for the ascending colon, 47.3 % for the hepatic flexure and proximal transverse and 8 % for the medio-transverse.

The survival as a whole, after 5 years was 57.7 % as crude survival rate and 64.4 % as corrected survival rate.

BIBLIOGRAFIA

ACKERMANN L. V. e DEL REGATO J. A.: *Cancer diagnosis, treatment and prognosis.* C. V. Mosby Co., St. Louis, 1957.

BACON H. E.: *Cancer of the rectum and colon.* Surgery 41, 1.387, 1957.

BRODERS A. C.: *The grading of carcinoma.* Minnesota Med., 8, 726, 1925.

BUCALOSSI P. e VERONESI U.: *La sopravvivenza a distanza e gli esiti del cancro del grosso intestino, trattato o no.* Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1959.

CAGETTI M. e TOMMASEO T.: *I tumori complicati del colon destro e del trasverso : aspetti clinici, trattamento chirurgico, risultati.* In corso di stampa, 1964.

CONSOLANDI G.: *La diffusione dei tumori del grosso intestino.* Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1959.

DALAND F. M., WELCH C. E. e NATHANSON I.: *One hundred untreated cancers of rectum.* New England J. Med. 214, 451, 1936.

DOGLIOTTI A. M. e DE NUNNO I.: *Terapia chirurgica dei tumori del colon destro.* Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1959.

DUKES C. E.: *Cancer of the rectum.* Livingstone Edinburgh and London, 1960.

GIAMPALMO A.: *Anatomia patologica dei tumori maligni dell'intestino crasso.* Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1959.

GOLIGHER F. C.: *Surgery of the anus, rectum and colon.* Cassel, London, 1960.

GRINNEL R. S.: *The spread of carcinoma of the colon and rectum.* Cancer 3, 641, 1950.

GRINNELL R. S.: *Results in the treatment of carcinoma of the colon and rectum.* Surg. Gyn. Obst. 96, 31, 1953.

IMPERATI L.: *Problemi di vascolarizzazione arteriosa nella chirurgia del cancro del grosso intestino.* Atti XII Congr. Int. Coll. Surg. Symposium Chirurgia colon e retto. Roma, 1960.

IMPERATI L.: *Chirurgia del cancro del colon e del retto.* Ildeson, Napoli, 1963.

IMPERATI L. e CAGETTI M.: *Surgery of cancer of the transverse colon including the two flexures.* Journ. Int. Coll. Surg. 41, 443, 1964.

IMPERATI L. e CAGETTI M.: *Treatment of cancer of the transverse colon including the two flexures.* Atti XX Congr. Soc. Intern. Chir., Roma, 1963.

IMPERATI L., PORZIO R. e D.: *Risultati a distanza della cura chirurgica radicale del cancro del colon sinistro e del retto.* Gior. It. Chirur. 6, 735, 1962.

IMPERATI L. e TOMMASEO T.: *Chirurgia delle arterie mesenteriche.* Emes, 1960.

JAMIESON J. K. e DOBSON S. F. : *The lymphatics of the colon.* Ann. Surg. 50, 1.077, 1909.

LAMARQUE P. L. e GROS CH. G.: *L'endoroentgenthèrapie des cancers du canal anal et de l'ampoule rectale.* J. de Radiol. 35, 245, 1954.

LAMARQUE P. L., GROS CH. G. e LEENHARDT P.: *L'endoroentgenthérapie dans le traitement des cancers ano-rectaux.* Sem. Hôpit. de Paris, 30, 110, 1954.

MADDEN I. L. e VEIGH G. I.: *Extension of operation in the treatment of the splenic flexure.* Surg. Clin. Northn. Am. 34, 523, 1954.

MODLIN J. e WALKER H. S. J.: *Palliative resections in cancer of the colon and rectum.* Cancer, 2, 767, 1949.

MUIR A. J.: *Right hemicolectomy.* Proc. Roy Soc. Med., 40, 831, 1947.

NATHANSON I. T. e WELCH C. E.: *Life expectancy and incidence of malignant disease.* Carcinoma of the gastrointestinal tract. Am J. Cancer, 31, 457, 1937.

PLACITELLI G.: Interlocuzione Relaz. Bucalossi P. e Veronesi U. Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1959.

POSTLETHWAIT R. W., ADAMSON J. G. e HART D.: *Carcinoma of the colon and rectum.* Surg. Gynec. Obst, 106, 257, 1958.

RANSON H. K.: *Carcinoma of colon - study of end results of surgical treatment.* Arch. Surg., 64, 707, 1952.

RICCERI R. e TOMAI F.: *Tumori del colon e del retto.* Policl. Sez. Chir., 64, 308, 1957.

ROUX M. e CARCASSONE F.: *Les cancer du colon.* Masson Paris, 1955.

SADLER R. N. e MC SWAIN B.: *Carcinomas of the colon, rectum and anus.* The American Surgeon, 21, 975, 1955.

SMIDDY G. A. e GOLIGHER J. C.: *Results of surgery in the treatment of cancer of the large intestine.* Brit. Med. Jour. 1, 793, 1957.

STIPA V. e DI PAOLA M.: *La diffusione linfatica dei tumori del colon e del retto.* Policl. Sez. Chir., 69, 133, 1962.

VALDONI P.: *Terapia chirurgica dei tumori maligni del colon sinistro e del retto.* Atti Soc. It. Cancerol. Pisa, 1961.

VENTURINI A., BIANCO A. e PISANO G.: *I tumori del colon destro.* Gazz. Inter. Med. e Chir , 65, 1, 1960.

Prof. GIANO CAPPELLINI – Prof. GAETANO OLIVA
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

I RISULTATI A DISTANZA DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CANCRO DEL POLMONE

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Negli Istituti di Patologia Chirurgica prima e di Clinica Chirurgica poi dell'Università di Roma, diretti dal Prof. Valdoni, sono stati ricoverati, nel periodo 1946-1962, 1.156 pazienti affetti da cancro del polmone.

La casistica comprende soltanto soggetti in cui la diagnosi è stata posta sulla scorta dell'esame istologico sul pezzo asportato, nei casi sottoposti ad exeresi, o sul reperto della biopsia endobronchiale, dell'esame citologico dell'espettorato o del liquido di lavaggio bronchiale e sulla base del decorso clinico ulteriore o di un quadro clinico-radiologico tipico, nei soggetti non operati. Non sono stati presi infatti in considerazione i casi in cui poteva essere prospettata soltanto una diagnosi di presunzione.

Nella tavola 1 sono riportate le caratteristiche generali della nostra casistica suddivisa in due gruppi di 8 anni, dal 1946 al 1954 e dal 1955 al 1962. Raffrontando le due serie di pazienti si rileva in primo luogo un aumento generale del numero dei ricoverati, passato da 519 a 637. Ma si tratta di un dato certamente non indicativo, che non può dimostrare un aumento dell'incidenza del cancro del polmone nell'ultimo periodo.

Di maggior rilievo è invece il confronto tra il numero dei non operati. Premettiamo che sotto il termine di non operati sono raggruppati i casi giudicati inoperabili ed anche, pur se si tratta di una percentuale trascurabile, i soggetti che hanno rifiutato l'intervento.

Si è notato un netto aumento della percentuale dei non operati: infatti questa si è elevata dal 37,7 % al 53 %. Tale aumento è condizionato principalmente da una restrizione dei criteri di operabilità, sulla scorta dei risultati a distanza ottenuti nel primo periodo. Sono stati considerati al di là di ogni possibilità di intervento radicale i casi che presentavano paralisi del ricorrente, sindrome di Ciuffini-Pancoast-Tobias, paralisi del diaframma, invasione della parete costale, del pericardio, metastasi sopraclaveari o ascellari, versamento pleurico emorragico.

Tav. 1 – MALATI DI CANCRO DEL POLMONE RICOVERATI NEL PERIODO 1946-1962, SECONDO L'EPOCA DEL RICOVERO E IL TIPO D'INTERVENTO

EPOCA DEL RICOVERO	OPERATI			NON OPERATI (a)	TOTALE RICOVERATI
	Toracotomia esplorativa	Exeresi	Totale		
		Dati assoluti			
1946-1954	119	204	323	196	519
1955-1962	86	213	299	338	637
TOTALE	**205**	**417**	**622**	**534**	**1.156**
		Dati percentuali			
1946-1954	*22,9*	*39,4*	*62,3*	*37,7*	*100,0*
1955-1962	*13,6*	*33,4*	*47,0*	*53,0*	*100,0*
TOTALE	***17,7***	***36,1***	***53,8***	***46,2***	***100,0***

(a) Per inoperabilità o per rifiuto.

Inoltre l'affinamento dei mezzi di indagine preoperatoria (stratigrafia, broncografia e broncoscopia) ha portato ad una notevole riduzione del numero delle toracotomie esplorative, passate dal 22,9 % al 13,6 %.

Certamente questi dati nel loro complesso non sono confortanti, quando si consideri come negli ultimi anni nel 66,6 % dei pazienti si è stati costretti a soprassedere ad un intervento di exeresi. Ci sembra perciò doveroso insistere sulla necessità di ricorrere tempestivamente all'espletamento di tutti i mezzi d'indagine ogni qualvolta si possa sospettare una neoplasia del polmone, al fine di poter realizzare quella diagnosi precoce che è alla base del successo operatorio.

Sono stati sottoposti ad intervento di exeresi un totale di 417 pazienti, corrispondente ad una percentuale complessiva del 36,1 %. Per quanto riguarda il tipo d'intervento sono state eseguite per il primo gruppo di pazienti 185 pneumonectomie e 19 lobectomie, per il secondo gruppo 134 pneumonectomie e 79 lobectomie.

Scopo della presente comunicazione è la valutazione dei risultati a distanza dei dimessi guariti dopo intervento di exeresi.

In una precedente ricerca statistica degli AA., limitata agli operati sino al 1954, si era rilevato che la sopravvivenza a tre anni di distanza dall'intervento è praticamente sovrapponibile a quella dopo cinque anni. Pertanto questa nostra seconda inchiesta è stata condotta sui dimessi guariti sino al 1959, onde valutare la sopravvivenza sino a 3 anni su un più cospicuo gruppo di malati. Il nostro studio si basa quindi sugli interventi di exe-

resi praticati nel periodo 1946-1959 e cioè su 320 casi su di un totale di 876 ricoverati. Di tali ricoverati 387 non sono stati operati e 169 sono stati sottoposti a toracotomia esplorativa. Dei 320 pazienti sopposti ad exeresi 216 sono stati dimessi guariti mentre 104 sono deceduti o durante il ricovero in Ospedale o comunque entro due mesi dall'intervento chirurgico. Questi casi sono compresi sotto la voce mortalità operatoria e postoperatoria. Si tratta di soggetti venuti a morte per complicazioni conseguenti all'atto operatorio, sia per sopravvenuta insufficienza respiratoria o cardiocircolatoria, sia per deiscenza del moncone bronchiale, per empiema del cavo residuo, ecc. Tale limite di tempo non va però considerato in senso assoluto: casi di morte per complicazioni postoperatorie possono verificarsi certo anche dopo i due mesi, ma d'altro canto non sono mancate le osservazioni di pazienti deceduti anche meno di un mese dopo l'intervento per metastasi non presenti o comunque non evidenziabili al momento dell'atto operatorio.

L'alta percentuale di mortalità del 33,7 % è imputabile al grave rischio operatorio degli interventi praticati nei primi anni; sino al 1952, infatti, la mortalità fu del 45,8 %, mentre nel periodo successivo discese al 24,1 %. Negli ultimi 3 anni la mortalità si è ulteriormente ridotta all'8,2 % (8 decessi su 97 operati).

Nei primi anni infatti sono stati praticati interventi molto allargati con ampie resezioni pericardiche, a volte anche dell'atrio, e demolizioni estese della parete toracica. Indubbiamente la restrizione dei criteri di operabilità è alla base del miglioramento dei risultati immediati. Deve essere tenuto anche presente che nell'ultimo periodo vi è stato un notevole aumento percentuale delle lobectomie che per la minor compromissione della funzionalità cardiorespiratoria sono soggette ad una minore mortalità. A conferma di quanto detto notiamo che negli ultimi tre anni si è lamentata per le pneumonectomie una mortalità post-operatoria del 12 % e per le lobectomie del 4,2 %. Sulla scelta dell'intervento da attuare e sul confronto tra pneumonectomie e lobectomie si soffermeranno nella loro comunicazione i Colleghi Picchiotti e Becelli della nostra Scuola. A noi preme sottolineare soltanto che sia nel caso delle pneumonectomie come nel caso delle lobectomie si è sempre attuato un intervento radicale. Con questo termine si intende l'associazione all'intervento di exeresi di una linfoadenectomia sistematica consistente nella asportazione in blocco dei linfatici tributari con il tessuto che li circonda.

La nostra indagine statistica interessa 216 pazienti dimessi guariti nel periodo dal 1946 al 1959, ma è stato possibile avere notizie sull'esito a distanza soltanto di 191 ed è pertanto a quest'ultimo gruppo di casi che ci riferiamo nella presente nota.

Riportiamo nel grafico 1 i risultati ottenuti. Risulta evidente come la mortalità sia molto elevata entro il primo anno dall'intervento (sopravvivenza del 52,3 %), mentre successivamente si ha una notevole riduzione tanto che, dopo il secondo anno dall'intervento, la curva della sopravvi-

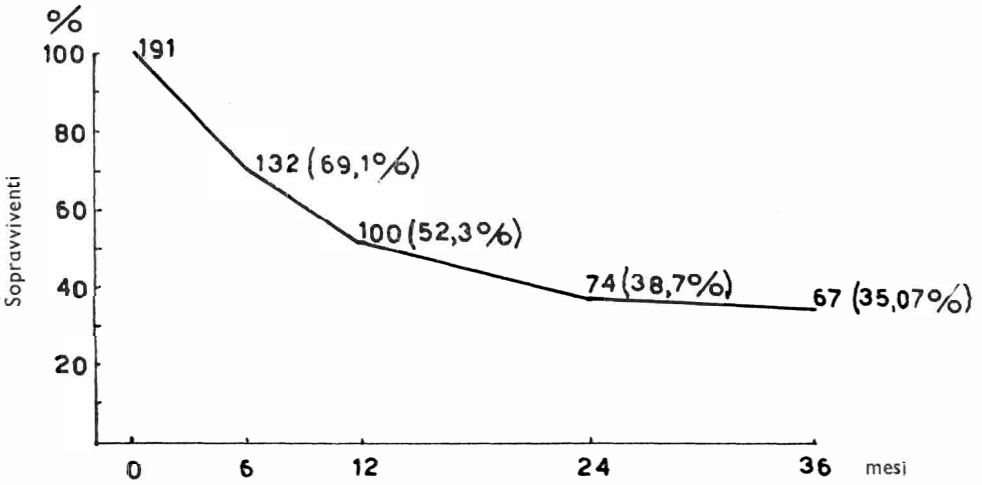


Grafico 1 - *Sopravviventi su* 191 *malati di cancro del polmone, sottoposti ad exeresi nel periodo* 1946-1959 *e dimessi guariti.*

venza tende ad orizzontalizzarsi. Tra il secondo ed il terzo anno dall'intervento si ha infatti il decesso del 3 % soltanto dei pazienti.

Questi rilievi ci portano a concordare con gli AA. che affermano che il paziente sopravvissuto oltre i due anni può quasi certamente superare i cinque ed accettare, pur con qualche riserva, il concetto di considerare morti per metastasi soltanto i casi di decessi sopravvenuti entro due anni dall'intervento. Al termine dei tre anni dall'intervento sono risultati viventi 67 pazienti pari al 35 % dei dimessi guariti e seguiti a distanza.

Questi risultati se da una parte sottolineano ancora una volta la gravità della malattia, dall'altra confermano la validità della terapia chirurgica, finora l'unica che possa offrire una guarigione definitiva.

L'indagine condotta sui 387 pazienti non operati, o perchè giudicati inoperabili o per aver rifiutato di sottoporsi all'intervento, ha dimostrato come essi siano tutti venuti a morte entro trenta mesi dalla dimissione dal nostro Istituto (graf. 2). Più specificatamente dopo 6 mesi erano viventi 298 pazienti pari al 77 %, dopo un anno 102 (26,5 %) e al termine dei due anni erano sopravvissuti soltanto 35 (9 %).

Di fronte alla prognosi decisamente infausta entro il termine di 30 mesi dei non operati sta la sopravvivenza del 35,07 % dei dimessi guariti a distanza di 3 anni dall'intervento chirurgico.

Abbiamo riportato sotto forma di istogramma, per rendere più esplicativi i risultati ottenuti, i dati percentuali relativi al decorso della malattia nei pazienti affetti da cancro del polmone (graf. 3). Sopravvivono a distanza di tre anni soltanto 11 soggetti tutti sottoposti ad intervento di exeresi radicale, a sottolineare ancora una volta che soltanto l'intervento chirurgico può interrompere l'evoluzione fatale del cancro.

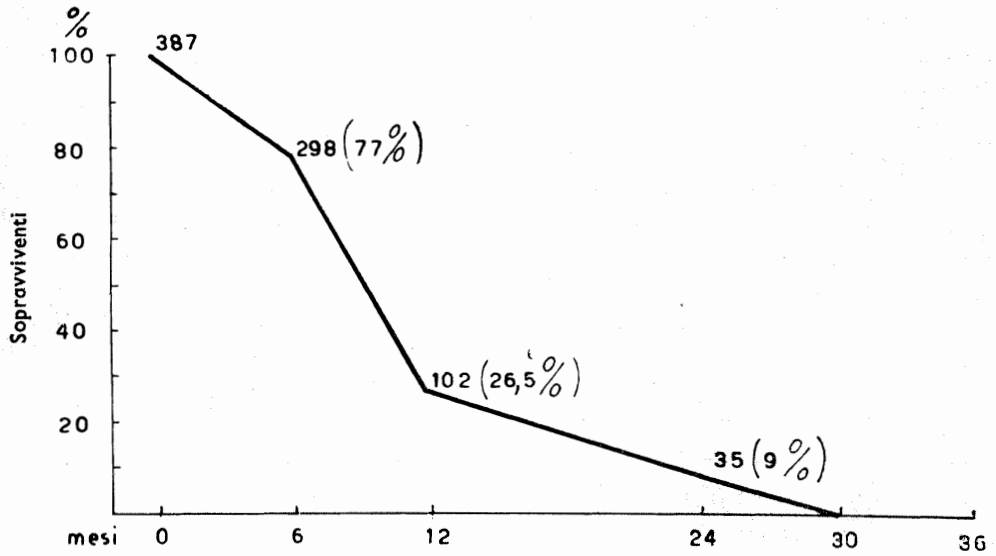


Grafico 2 - *Sopravviventi su* 387 *malati di cancro del polmone ricoverati nel periodo* 1946-1959 *e dimessi senza essere stati operati.*

Per riconoscere eventuali fattori che influenzano la prognosi a distanza nei pazienti operati abbiamo confrontato per alcuni elementi i dati relativi a dimessi guariti con quelli scaturiti dall'indagine sui sopravvissuti a distanza di tre anni dall'intervento.

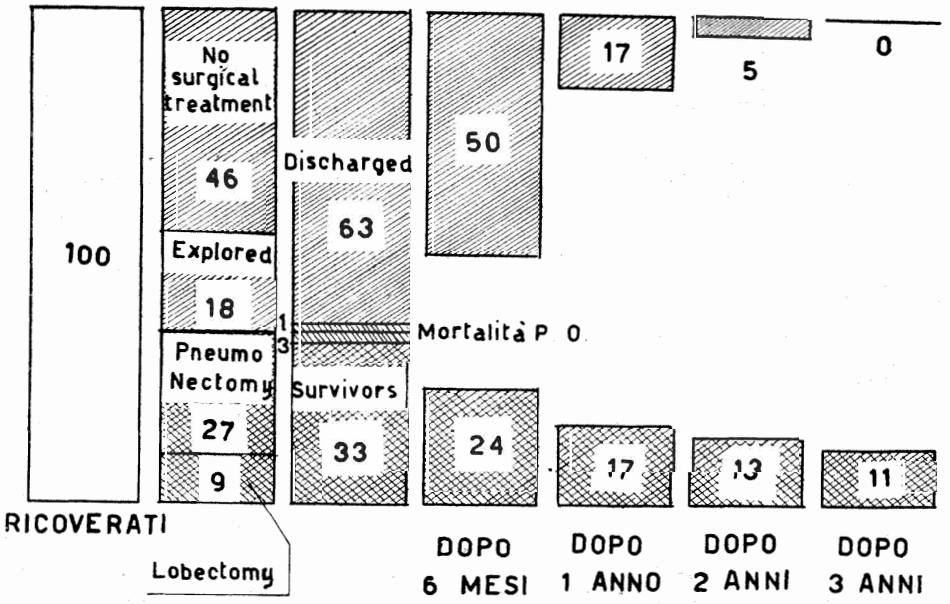


Grafico 3 - *Sopravviventi su* 100 *ricoverati per cancro polmonare.*

In un nostro precedente lavoro si era già rilevato che i fattori legati al paziente, ossia l'età ed il sesso, non rappresentavano elementi di particolare interesse.

Passando ai fattori in relazione al tumore si è condotta un'indagine sul tipo macroscopico, sul tipo istologico e sulla invasione linfatica.

Considerando il tipo macroscopico del cancro abbiamo suddiviso i nostri casi a seconda che il carcinoma abbia avuto origine nei grossi bronchi (principali e lobari), nei bronchi di medio calibro (segmentari e sottosegmentari) o sui piccoli bronchi periferici. Nel grafico 4 sono riportate le percentuali dei tre tipi alla dimissione e nei sopravvissuti dopo tre anni. Migliori risultati si sono ottenuti per i tumori dei piccoli bronchi. Tale rilievo dimostra che nei casi operabili l'asportazione radicale del cancro a sede periferica è più facile. Il tumore con questa localizzazione presenta metastasi mediastiniche più tardive in relazione anche alla minore estensione della rete linfatica rispetto all'ampio sistema linfatico che circonda i tumori ad origine dai bronchi di medio e grosso calibro.

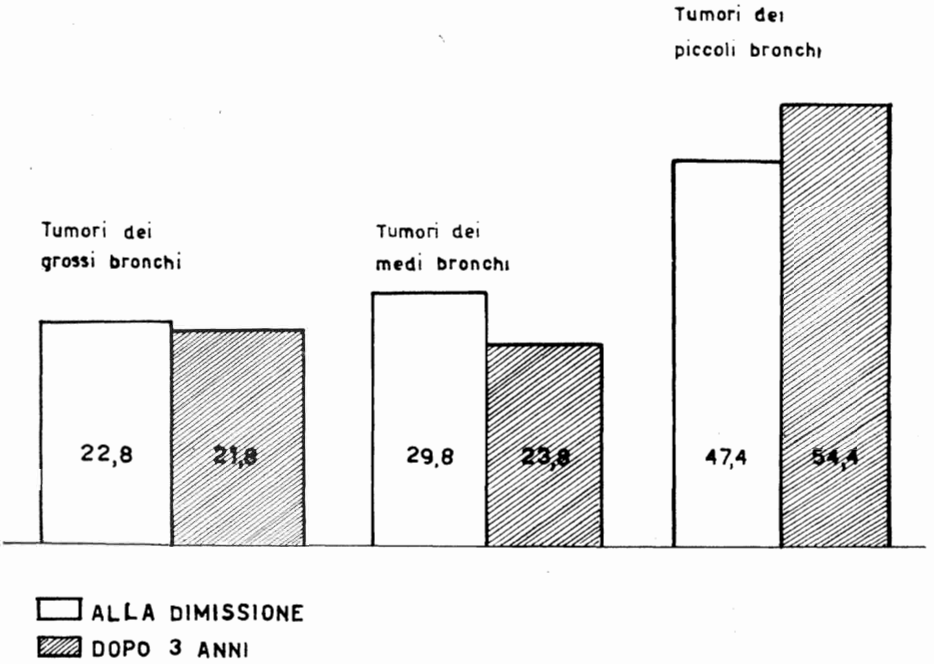


Grafico 4 - *Distribuzione percentuale alla dimissione e dopo 3 anni dall'intervento, secondo il tipo macroscopico del tumore, degli operati di cancro polmonare.*

Questi due ultimi gruppi non presentano differenze particolarmente sensibili di sopravvivenza. Vi è soltanto una modesta differenza a favore dei tumori dei grossi bronchi, forse giustificata da una diagnosi generalmente tempestiva dovuta alla precocità della sintomatologia.

Nella valutazione a seconda del tipo istologico abbiamo adottata la suddivisione in quattro gruppi: cancro malpighiano, indifferenziato, oat-cells, adenocarcinoma.

Concordemente alle numerose altre statistiche della letteratura sull'argomento si è rilevata la migliore prognosi a distanza per i cancri di tipo malpighiano (graf. 5). Mentre infatti alla dimissione questo gruppo rappresentava il 41,2 %, nei sopravvissuti la percentuale sale al 47,2 %.

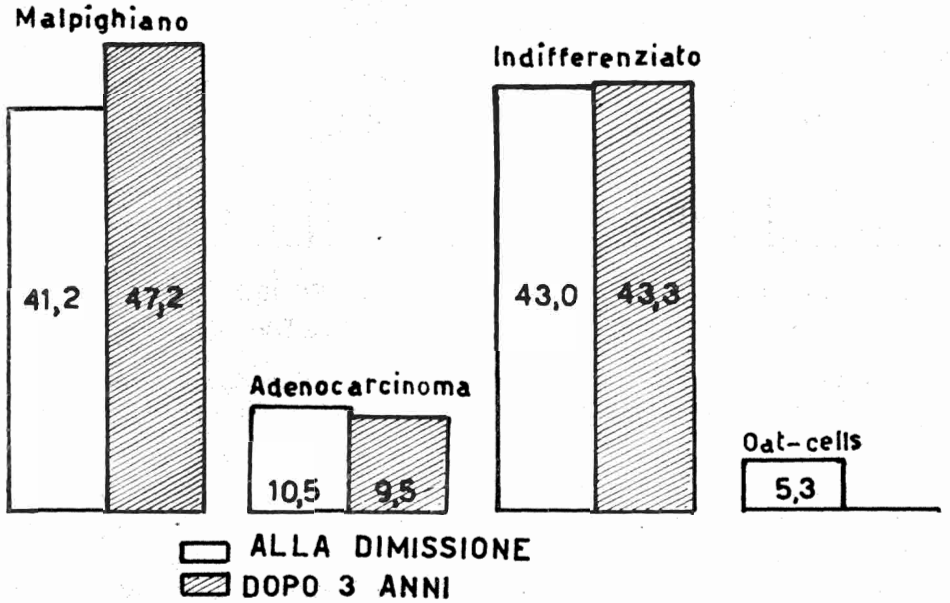


Grafico 5 - *Distribuzione percentuale alla dimissione e dopo 3 anni dall'intervento, secondo il tipo istologico del tumore, degli operati di cancro polmonare.*

Comunque il dato di maggiore importanza è offerto dai risultati ottenuti per i cancri a chicco d'avena (oat-cells). La particolare malignità di questo gruppo è infatti ribadita dal decesso entro i primi due anni di tutti i pazienti sottoposti ad exeresi.

La terza voce presa in considerazione tra i fattori in relazione al tumore è stata quella dell'invasione linfatica. È stato possibile condurre una indagine statistica su questo elemento per la costante applicazione in tutti i soggetti operati della linfoadenectomia e per l'esame istologico eseguito su tutti i linfonodi ilo-mediastinici asportati all'intervento.

I dati raccolti nei 191 dimessi guariti e seguiti a distanza della nostra casistica sono riportati nel grafico 6. Abbiamo suddiviso i soggetti in un gruppo con linfonodi asportati indenni ed in uno con metastasi linfonodali accertate.

Si tratta incontestabilmente del fattore che influenza maggiormente la prognosi a distanza. Sui 127 casi del primo gruppo risultano viventi dopo

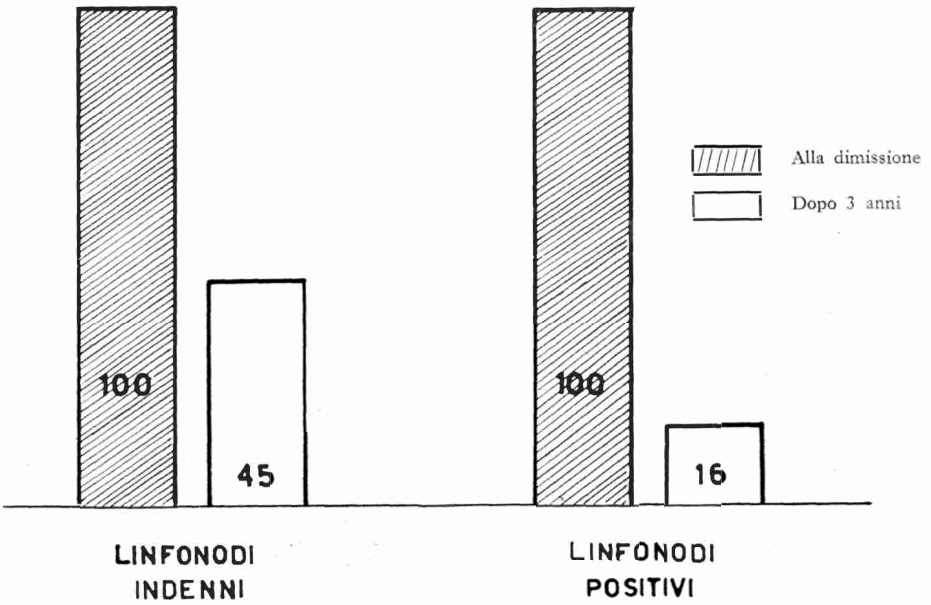


Grafico 6 - *Percentuale di sopravviventi, secondo la presenza o meno della invasione linfonodale, tra operati di cancro polmonare dopo 3 anni dall'intervento.*

tre anni 57 soggetti pari al 44,8 % e per contro sui 64 pazienti del secondo gruppo soltanto 10 pari al 15,6 %.

Ma se da una parte l'invasione linfatica ilo-mediastinica peggiora notevolmente la prognosi, l'aver rilevato una sopravvivenza del 15,6 % al di là dei tre anni viene a valorizzare l'adozione degli interventi di exeresi radicale.

È intuitivo che le metastasi non asportate avrebbero portato ad una evoluzione fatale della malattia.

Ad un'altra considerazione portano i risultati dell'indagine sull'invasione linfatica: l'importanza di giungere ad una diagnosi precoce non solo per aumentare il numero dei pazienti in cui sia possibile praticare un intervento di exeresi, ma anche per migliorare i risultati a distanza dell'exeresi stessa.

RIASSUNTO

Gli AA. riferiscono su 1.156 pazienti affetti da cancro del polmone osservati nel periodo 1946-1962.

Prendono poi in considerazione i risultati a distanza sui ricoverati nel periodo 1946-1959. La sopravvivenza negli operati di exeresi e dimessi guariti è stata a distanza di tre anni del 35,07 %.

Considerano infine alcuni fattori che possono influenzare la sopravvivenza stessa.

RÉSUMÉ

Les Auteurs considèrent d'abord 1.156 malades de cancer du poumon observés dans la période 1946-1962 et puis ils examinent les résultats à distance concernant les malades hospitalisés

de 1946 à 1959. La survie dans les malades opérés d'exérèse et congédiés guéris de l'hôpital après trois années a été de 35,07 %.

Ils considèrent enfin les facteurs qui peuvent influencer la survie.

SUMMARY

The Authors comment on 1156 patients affected with lung cancer observed in the period 1946-1962.

They then consider results of patients treated in the period 1946-1959. The survival rate of patients operated on and discharged as cured after three years was 35.07 %.

Finally certain factors that might influence such survival are considered.

Dott. Giovanni Maria Daniele – Dott. Carlo Picardi
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

L'ADENOCARCINOMA EX ULCERA GASTRICA

I rapporti etiopatogenetici fra ulcera e cancro dello stomaco sono variamente interpretati dai diversi Autori. Infatti dalla ipotesi di Konjetnzy (1943), il quale ammette che la gastrite, l'ulcera ed il cancro siano tre tappe successive di una medesima malattia, si arriva, attraverso numerose posizioni intermedie, alla concezione di Allen (1945), il quale ritiene che fra ulcera e cancro non vi sia alcun rapporto etiologico e che pertanto ciascuno dei due processi morbosi evolva nel tempo mantenendo il primitivo carattere di benignità o di malignità.

Oggi, però, la grande maggioranza degli AA. è d'accordo nel ritenere possibile la degenerazione maligna di un'ulcera. I carcinomi dello stomaco prenderebbero origine da un'ulcera gastrica preesistente con frequenza diversa secondo i vari AA.. Pettinari (1929) ammette l'origine del cancro da un'ulcera nel 2 % dei casi; Bralow e Collins (1943) nel 3,1 %; Conti (1961) nel 4 %; Smith e Jordan (1948) nel 9,8 %; Abrahamson e Hinton (1940) nel 17,1 %.

I dati che si riferiscono alla frequenza della degenerazione maligna delle ulcere gastriche sono ancora più discordanti. Wangensteen (1947) afferma che il 10 % delle ulcere gastriche può presentare la degenerazione carcinomatosa. Mac Carty (1943) su 869 ulcere gastriche croniche osservate alla Mayo Clinic dal 1907 al 1938 ha rilevato la trasformazione maligna nell'8,9 %; Urban (1960) nell'8,4 % (11 casi su 131 ulcere gastriche); Kemp Harper e Green (1961) nel 6 %; Thunold e Wetteland (1962) nel 2,5 %. Viikari (1962) su 1.040 pazienti con segni radiologici di ulcera gastrica, osservati dal 1946 al 1954 all'University Central Hospital di Turku, ha rilevato all'esame istologico la degenerazione maligna nel 7,5 %; secondo tale A. la più alta percentuale è stata osservata tra le ulcere della grande curva (29 %) seguite da quelle dell'antro (14 %) e da quelle del corpo e del cardias (5 %).

Dalla casistica della Mayo Clinic riportata da Iason (1953) risulta che circa il 10 % delle ulcere gastriche considerate benigne in base ai comuni esami diagnostici si rivelano invece maligne all'intervento. Inoltre il 100 %

delle ulcere della grande curva, il 65 % di quelle della regione pilorica ed il 10 % di quelle della piccola curva andrebbero incontro, secondo tale A., alla trasformazione maligna.

Plenk e Lin (1954) affermano che tra ulcera gastrica e cancro dello stomaco vi sarebbe dal punto di vista clinico un rapporto etiopatogenetico, poichè spesso si può osservare anche per molti anni un quadro radiologico e clinico di ulcera prima della comparsa del tumore. In base ai reperti istologici invece non si può essere altrettanto categorici, poichè la degenerazione maligna di un'ulcera è dimostrabile solo in uno stadio iniziale.

Le discordanze delle varie statistiche sulla frequenza della degenerazione maligna delle ulcere gastriche dipenderebbe perciò dal fatto che in un cancro osservato ad uno stadio evolutivo avanzato non si può dimostrare l'eventuale origine da un'ulcera preesistente.

Nel nostro Istituto dal novembre 1946 all'agosto 1963 su 854 casi di cancro dello stomaco abbiamo osservato 20 casi di adenocarcinoma ex ulcera, pari al 2,3 %. La frequenza dell'adenocarcinoma ex ulcera sui 415 casi studiati istologicamente è del 4,8 % e quella sui 268 adenocarcinomi del 7,5 % (graf. 1).

Nello stesso periodo abbiamo osservato 1.225 ulcere duodenali e 301 ulcere gastriche benigne. La frequenza della degenerazione maligna di queste ultime è pertanto del 6,2 %.

L'età media degli adenocarcinomi ex ulcera osservati è di 57,6 anni con una maggiore incidenza nella classe d'età 50-59 anni (9 casi) seguita dalle classi 60-69 (7 casi), 40-49 (3 casi) e 70-79 (1 caso).

Thunold e Wetteland (1962) hanno osservato nella loro casistica una età media di 60,7 anni; Urban (1960) invece di 45 anni.

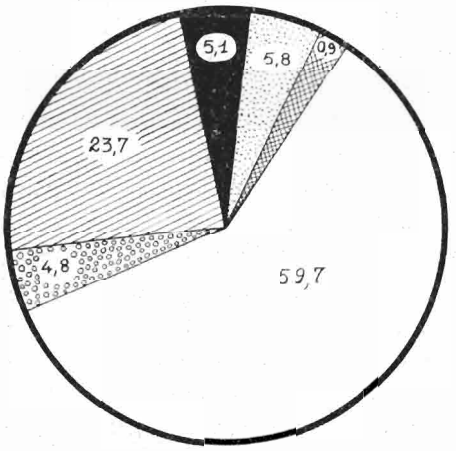
La distribuzione dell'adenocarcinoma ex ulcera secondo le classi di età è parallela a quella osservata sul totale dei cancri dello stomaco della nostra casistica nella quale, sia nel sesso maschile che nel femminile, si ha una maggiore frequenza nella classe 50-59 anni con 312 casi su 854 (36,5 %).

Per quanto riguarda il sesso, su 20 casi 17 sono maschi e 3 femmine. Il 69,7 % del totale dei cancri dello stomaco è rappresentato da pazienti di sesso maschile, mentre il 30,3 % da pazienti di sesso femminile.

Negli adenocarcinomi ex ulcera ad una sintomatologia di tipo ulceroso, che perdura per anni, succede, in un secondo tempo, un quadro clinico che progressivamente si concreta in quello proprio del cancro, caratterizzato da dolori di tipo continuo, non più in rapporto con i pasti e senza remissione con la terapia medica, da anoressia e repulsione per la carne, da compromissione delle condizioni generali e da disturbi peculiari della sede e dello stadio evolutivo.

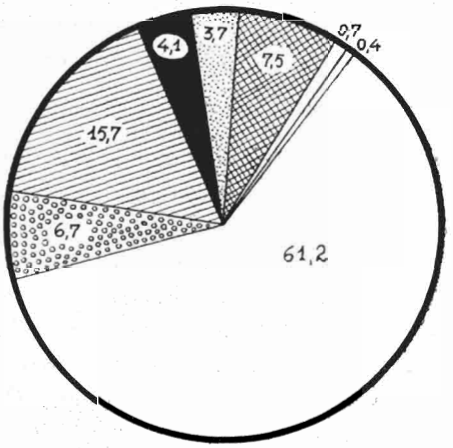
Oppermann e Coll. (1962) riferiscono il caso di un uomo di 62 anni portatore da 20 anni di due ulcere gastriche contemporaneamente cancerizza-

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DI 415 NEOPLASIE MALIGNE DELLO STOMACO SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO



ADENOCARCINOMA
CARCINOMA INDIFFERENZIATO IN PARTE A TIPO DI ADENOCARC.
ADENOCARC. EX ULCERA
SARCOMA
CARCINOMA
ALTRI TIPI ISTOLOGICI

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DI 268 ADENOCARCINOMI DELLO STOMACO SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO



ADENOCARCINOMA SEMPLICE
ADENOCARC. A CELLULE CILINDR.
ADENOCARC. PAPILLARE
ADENOCARC. EX ULCERA
" " MUCOSO
0,7 " " PIÙ ULCERA GASTRICA
" " SCIRROSO
0,4 " " SU POLIPO

Grafico 1

tesi. Demole e Mottironi (1962) hanno osservato una degenerazione neoplastica marginale in un'ulcera gastrica presente da circa 6 anni in un uomo di 57 anni.

Nei casi di adenocarcinomi ex ulcera da noi osservati la sintomatologia ulcerosa era presente da un minimo di un anno ad un massimo di 39 anni prima della comparsa dei disturbi caratteristici del cancro. La durata di questi ultimi prima dell'intervento variava da uno a sei mesi e, come era da attendersi, quanto più essa era breve tanto più numerosi erano i casi che non presentavano metastasi linfonodali. Nell'unico paziente con metastasi epatiche la sintomatologia ulcerosa durava da oltre 7 anni.

La diagnosi talora può essere solo sospettata in base al complesso dei dati clinici, dei reperti radiologici e di laboratorio e confermata solo dall'esame istologico. Il quadro radiologico, infatti, può spesso indurre in errore e non permette di escludere con certezza la malignità tanto che i radiologi hanno coniato il termine di ulcera maligna per designare le lesioni che morfologicamente hanno i caratteri dell'ulcera, ma che all'osservazione microscopica presentano in alcune zone cellule carcinomatose.

Walters e Coll. (1943) in 2.469 casi di cancro dello stomaco, sottoposti ad intervento chirurgico radicale presso la Mayo Clinic dal 1907 al 1938, hanno osservato che in base ai reperti radiologici nel 9,9 % dei casi era stata posta la diagnosi di ulcera benigna, nell'11,9 % non era stato possibile stabilire la natura della lesione, nello 0,9 % era stato diagnosticato un tumore benigno, nell'1 % non erano state messe in evidenza alterazioni e solo nel 75,3 % la natura maligna del processo morboso era stata stabilita esattamente con l'esame radiologico. Tale Autore afferma, inoltre, che il 12 % delle ulcere gastriche con segni radiologici di benignità risultano maligne all'esame istologico e che perciò le indagini radiologiche non possono escludere con certezza la presenza di un cancro se non dopo esami ripetuti e distanziati nel tempo. Segni radiologici di malignità sarebbero tuttavia la irregolarità dei margini e del fondo, la scomparsa delle pliche mucose circostanti, l'assenza di deformità di tipo spastico, la stabilità della nicchia all'aumento di pressione e la sua permanenza dopo terapia medica

Anche Kemp Harper e Green (1961) mettono in evidenza la difficoltà della diagnosi radiologica di ulcera maligna e la necessità di effettuare esami ripetuti prima che la malignità sia sospettata anche perchè spesso una fibrosi estesa attorno ad un'ulcera di antica data oppure l'eventuale convergenza delle pliche mucose verso i margini dell'ulcera possono indurre in errore.

Lo studio anatomopatologico degli adenocarcinomi ex ulcera dimostra l'esistenza di una varietà di lesioni e di quadri evolutivi che vanno da una tipica ulcera, in cui la lesione carcinomatosa può essere messa in evidenza solo con l'esame istologico, a quei quadri di voluminose ulcerazioni neoplastiche nelle quali non è possibile mettere in evidenza nè macroscopicamente nè microscopicamente la preesistente lesione benigna.

Come afferma anche Urban (1960), può essere posta diagnosi di cancro ex ulcera solo nei casi nei quali i focolai neoplastici sono situati ai margini dell'ulcera gastrica e la neoplasia, ancora ad uno stadio iniziale di sviluppo, non ha alterato l'aspetto tipico dell'ulcera (fig. 1).

Fig. 1 - *Ulcera gastrica di vecchia data nella quale gli unici segni macroscopici della iniziale degenerazione maligna sono rappresentati da irregolarità dei margini.*

Per quanto riguarda la sede, Haberfeld (1909) ha rilevato che il cancro ex ulcera è localizzato nel 67 % nella regione pilorica e nel 19 % sulla piccola curva. Mustakallio (1937) invece lo ha riscontrato rispettivamente nel 53 % e nel 16 %.

Degli 11 casi osservati da Urban (1960), 7 sono localizzati nella regione pilorica, 2 nel corpo e 2 nella parte intermedia.

Kemp Harper e Green (1961) ritengono che la piccola curva del corpo dello stomaco sia la sede più frequente seguita dall'angulus e dal piloro.

L'antro gastrico è interessato con maggiore frequenza nella nostra casistica: infatti su 20 casi, 15 hanno sede nell'antro, 4 nel corpo (3 sulla

piccola curva ed 1 sulla grande) ed 1 sul neostoma. Questo ultimo paziente era stato sottoposto ad intervento di resezione gastroduodenale per ulcera gastrica 15 anni prima del ricovero presso il nostro Istituto.

Su 415 casi di cancro dello stomaco nei quali è stato effettuato l'esame istologico abbiamo osservato il 59,7 % di adenocarcinomi ed il 4,8 % di adenocarcinomi ex ulcera (graf. 1).

L'adenocarcinoma ex ulcera d'altra parte ha una frequenza del 7,5 % rispetto al totale degli adenocarcinomi (268 casi) .

Poichè le ulcere dello stomaco sono sede di intensi fenomeni infiammatori frequentemente caratterizzati da processi rigenerativi e degenerativi e da alterazioni metaplastiche della mucosa, numerosi AA., fra i quali Urban e Socha (1961), ritengono che tali trasformazioni della struttura della mucosa possano essere considerate precancerose.

Si è osservato istologicamente che la proliferazione neoplastica si sviluppa dalle strutture ghiandolari delle zone marginali dell'ulcera o da eterotopie di mucosa incluse nel connettivo. Tuttavia non sempre è possibile osservare quadri istologici che denunciano chiaramente le modalità di insorgenza del tumore.

La proliferazione neoplastica è in genere caratterizzata da strutture ghiandolari, con fenomeni più o meno evidenti di atipia, localizzate nella zona marginale dell'ulcera oppure nello spessore del connettivo cicatriziale

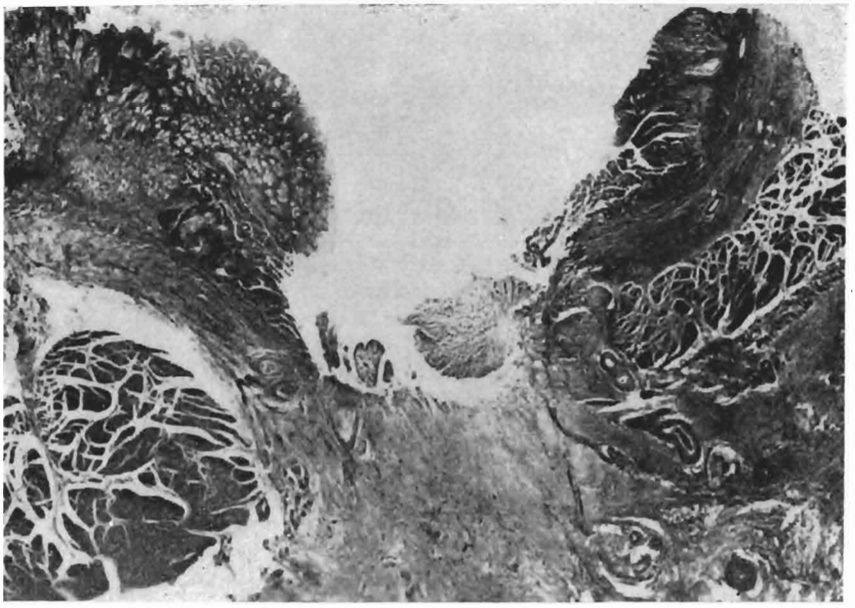


Fig. 2 - *Sezione di un'ulcera di vecchia data. Si osserva il fondo cicatriziale ed i margini che presentano nello spessore della mucosa, in modo più evidente a sinistra, una proliferazione neoplastica.* (Col. ematossilina ed eosina, x 20).

(fig. 2). Tra gli elementi epiteliali sono chiaramente visibili infiltrati infiammatori prevalentemente di tipo linfomonocitario con uno scarso stroma connettivale lasso (fig. 3).

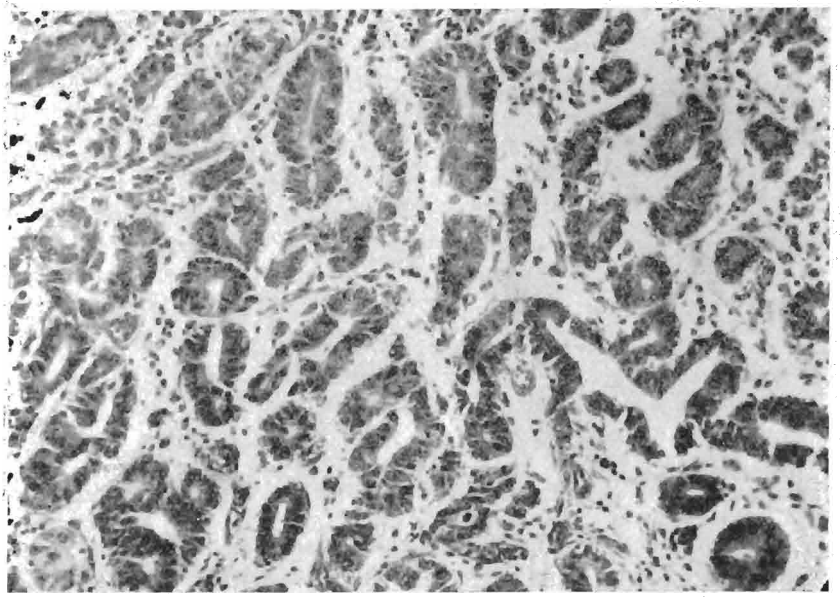


Fig. 3 - *La proliferazione neoplastica è caratterizzata da strutture ghiandolari sostenute da uno scarso stroma costituito da rari fibroblasti e da alcuni elementi di tipo infiammatorio* (Col. ematossilina ed eosina, x 150).

In alcuni casi la componente connettivale è abbondante e costituita da numerosi elementi di tipo fibroblastico che possono dissociare le strutture ghiandolari neoplastiche (fig. 4).

Ai fini terapeutici e prognostici è di notevole importanza la valutazione dello stadio evolutivo. In 10 casi non abbiamo messo in evidenza metastasi linfonodali, mentre in 5 si è notata la compromissione di una sola stazione linfonodale ed in 4 di due stazioni. Un caso infine presentava metastasi epatiche.

La durata della sintomatologia è direttamente proporzionale allo stadio evolutivo della neoplasia (tav. 1).

Socha e Urban (1961) hanno rilevato metastasi linfonodali nel 37 % dei cancri ex ulcera e nel 64 % dei carcinomi primitivi dello stomaco. Nella nostra casistica invece la frequenza della diffusione linfonodale nei carcinomi ex ulcera è del 45 %, mentre nei 746 casi di tumore primitivo dello stomaco, nei quali è stato possibile studiare lo stadio evolutivo, è del 60 %.

La frequenza relativamente elevata della diffusione linfonodale nel cancro ex ulcera anche ad uno stadio iniziale di degenerazione neoplastica

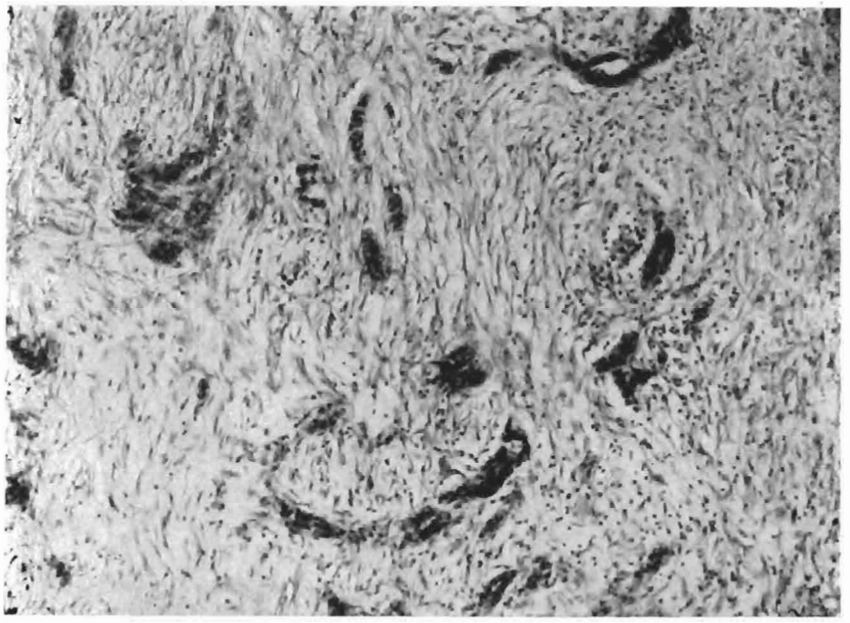


Fig. 4 - *Lo stroma connettivale, abbondante e costituito prevalentemente da fibroblasti, dissocia le strutture adenocarcinomatose* (Col. ematossilina ed eosina, × 100).

Tav. 1 – 20 CASI DI ADENOCARCINOMA ED ULCERA GASTRICA, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA

STADIO EVOLUTIVO	DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA (mesi)						TOTALE
	1	2	3	4	5	6	
Assenza di diffusione . . .	4	4	—	1	1	—	10
Metastasi in una stazione linfonodale	—	1	2	—	2	—	5
Metastasi in due stazioni linfonodali.	—	2	1	—	—	1	4
Metastasi epatiche	—	—	1	—	—	—	1
TOTALE . . .	**4**	**7**	**4**	**1**	**3**	**1**	**20**

marginale ed intramucosa dell'ulcera, come è nei nostri casi, sarebbe giustificata dal fatto che la proliferazione neoplastica si sviluppa nel tessuto stromale abbondantemente vascolarizzato (Urban 1960).

Nei nostri casi il trattamento chirurgico è stato radicale in 19 casi su 20. In 10 si è praticata la resezione gastroduodenale, in 9 la gastrectomia

Tav. 2 – 20 CASI DI ADENOCARCINOMA EX ULCERA GASTRICA, SECONDO IL TIPO DI INTERVENTO E LA SEDE

TIPO INTERVENTO	SEDE			TOTALE
	corpo	antro	neostoma	
Resezione gastroduodenale	1	9	—	10
Gastrectomia subtotale . .	3	5	1	9
Gastroenteroanastomosi . .	—	1	—	1
TOTALE . . .	**4**	**15**	**1**	**20**

subtotale e nel caso con metastasi epatiche ed a sede antrale una gastroenteroanastomosi (tav. 2).

Non dobbiamo lamentare alcun caso di mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni.

Secondo Thunold e Wetteland (1962) la sopravvivenza negli adenocarcinomi ex ulcera operati radicalmente è del 47 % a tre anni e del 25 % a cinque anni.

Nella casistica di Viikari (1962), che comprende 78 casi di ulcere gastriche maligne su 1.040 lesioni ulcerative dello stomaco osservate radiologicamente, risultano i seguenti dati sulla sopravvivenza: in 31 pazienti che non furono sottoposti ad immediato intervento chirurgico, perchè l'esame radiologico aveva diagnosticato una lesione benigna, la sopravvivenza a 5 anni fu del 25 %, mentre negli altri pazienti nei quali, grazie ad una diagnosi radiologica tempestiva, l'intervento non fu differito si ebbe una sopravvivenza a 5 anni del 33 %.

Bisogna però ricordare, come affermano Lauren e Coll. (1962), che la sopravvivenza a 5 anni è migliore nei casi di adenocarcinoma rispetto a quelli di tumore maligno di altro tipo istologico.

Nella nostra casistica (tav. 3) su 19 casi rintracciati al momento della indagine 11 sono viventi da un minimo di 11 mesi ad un massimo di 6 anni e 5 mesi. Gli altri pazienti sono deceduti da un minimo di 3 mesi ad un massimo di 5 anni e 4 mesi dopo l'intervento chirurgico. In rapporto allo stadio evolutivo bisogna notare che dei 10 pazienti che non presentavano metastasi linfonodali 8 sono attualmente viventi, mentre dei 9 con metastasi linfonodali solo 3 sono viventi.

Per quanto riguarda il controllo degli operati ai fini dell'accertamento di eventuali disturbi funzionali dovuti all'intervento, abbiamo invitato i pazienti dimessi ad una visita di controllo oppure, nel caso che non fosse loro possibile, ad inviarci un nostro questionario compilato con l'ausilio del medico curante.

Tav. 3 – 20 CASI DI ADENOCARCINOMA EX ULCERA GASTRICA, SECONDO LA DURATA DELLA SOPRAVVIVENZA AL CONTROLLO E LO STADIO EVOLUTIVO

STADIO EVOLUTIVO	RINTRACCIATI								NON RINTRACCIATI	TOTALE
	Morti				Viventi					
	in meno di 1 anno	in 1-3 anni	in 4-5 anni	in più di 5 anni	da meno di 1 anno	da 1-3 anni	da 4-5 anni	da più di 5 anni		
Assenza di diffusione	1	—	1	—	1	4	2	1	—	10
Metastasi linfonodi piccola curva	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
» » grande curva	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
» » piccola e grande curva	1	—	—	—	—	—	—	1	1	3
» » sottopilorici	—	2	—	1	—	—	—	—	—	3
» » sottopilorici e celiaci	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Metastasi epatiche	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
TOTALE	**3**	**3**	**1**	**1**	**1**	**5**	**3**	**2**	**1**	**20**

Le condizioni generali dei sopravvissuti sono nella maggioranza dei casi buone; quasi tutti hanno ripreso la normale attività lavorativa, non hanno particolari limitazioni nella dieta ed effettuano 3-4 pasti al giorno.

Qualche paziente lamenta rigurgiti, anemia, diarrea saltuaria. In 3 casi subito dopo l'intervento sono insorti disturbi di lieve entità, attribuibili a sindrome postcibale, che successivamente sono scomparsi.

CONCLUSIONI

La relativa frequenza della trasformazione maligna delle ulcere gastriche (6,2 %) giustifica l'indicazione all'intervento chirurgico in particolar modo nei pazienti di età tra i 40 ed i 60 anni. Tale condotta terapeutica è avvalorata anche dalla constatazione che la degenerazione maligna può essere solo sospettata radiologicamente anche dopo esami ripetuti e distanziati nel tempo e che l'esame istologico soltanto permette di porre con certezza la diagnosi.

La sintomatologia di tipo ulceroso ha durata variabile, da un minimo di un anno ad un massimo di 39 anni, prima della comparsa di quella caratteristica del cancro.

Non sono state riscontrate differenze, rispetto ai tumori primitivi, nella distribuzione secondo le classi di età ed il sesso.

L'aspetto macroscopico più frequente è quello di un'ulcera cicatriziale nella quale il reperto istologico di focolai di proliferazione neoplastica nei margini permette di fare la diagnosi di adenocarcinoma ex ulcera.

Secondo alcuni AA., anche nei casi in cui l'aspetto macroscopico è quello di un'ulcera tipicamente neoplastica, si potrebbe diagnosticare un adenocarcinoma ex ulcera, sia pure ad uno stadio non più iniziale di sviluppo, in base alla lunga durata di una sintomatologia tipicamente ulcerosa.

Istologicamente la proliferazione neoplastica è caratterizzata da strutture ghiandolari situate nelle zone marginali dell'ulcera o nello spessore del connettivo cicatriziale. Lo stroma, costituito da fibroblasti e da elementi infiammatori di tipo linfo-monocitario, è più o meno abbondante.

L'adenocarcinoma ex ulcera rappresenta il 4,8 % dei cancri dello stomaco ed il 7,5 % di tutti gli adenocarcinomi gastrici.

La diffusione linfonodale è presente nel 45 % degli adenocarcinomi ex ulcera e nel 60 % dei cancri primitivi. Rispetto a questi ultimi si è notata la rarità della diffusione per via ematica e l'assenza di infiltrazione extraparietale.

Nella quasi totalità dei cancri ex ulcera è stato possibile praticare un intervento radicale che, data l'elevata frequenza della sede antrale, è sempre stato, a seconda dei casi, di resezione gastroduodenale o di gastrectomia subtotale.

Non abbiamo osservato nessun caso di mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni.

La sopravvivenza a 5 anni dall'intervento negli adenocarcinomi ex ulcera è migliore di quella dei cancri primitivi ed oscilla, in base ai dati della letteratura, tra il 25 % ed il 33 %.

Nella nostra casistica, su 19 casi rintracciati, 11 sono viventi da un minimo di 11 mesi ad un massimo di 6 anni e 5 mesi dall'intervento.

Le condizioni dei sopravvissuti sono in genere buone.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver discusso i dati della letteratura sugli adenocarcinomi ex ulcera gastrica, riportano 20 osservazioni personali. Riferiscono inoltre la frequenza della degenerazione maligna delle ulcere gastriche, valutano alcuni dati statistici in relazione con i tumori primitivi dello stomaco e prendono in esame la sintomatologia clinica, i quadri radiologici, i reperti anatomopatologici più frequenti, lo stadio evolutivo della neoplasia ed i risultati del trattamento chirurgico del cancro ex ulcera.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, ayant examiné les données publiées sur les adénocarcinomes ex-ulcère gastrique, exposent 20 observations personnelles. Ils font connaître aussi leur observations sur la fréquence de la dégénération maligne des ulcères gastriques, évaluent les données statistiques concernant les tumeurs primitives de l'estomac et examinent la symptomatologie clinique, les cadres radiologiques, les rapports anatomopathologiques les plus fréquents, le stade évolutif et les résultats du traitement chirurgical du cancer ex-ulcère.

SUMMARY

The Authors, after discussing the data of the literature on adenocarcinoma ex gastric ulcer, give results of 20 observations made by them. They give also the frequency of the malignant degeneration of gastric ulcers. They evaluate also certain statistical data in relation to primitive stomach tumours and examine the clinical symptomatology, radiological aspects and the most frequent anatomopathological findings, the stage of development of the neoplasm and the results of surgical treatment of ex-ulcer cancer.

BIBLIOGRAFIA

ABRAHAMSON R. H., HINTON J. W. : *Carcinoma of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 71, 135, 1940.

ALLEN A. W. : *Cancer of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 92, 757, 1951.

ALLEN A. W. : *Gastric ulcer and cancer* Surg., 17, 750, 1945.

BRALOW S. P., COLLINS M. : *Relationship of peptic ulceration to superficial spreading carcinoma of the stomach.* Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 18, 193, 1943.

CONTI A. : *Etiopatogenesi del cancro dello stomaco.* Atti II Cong. Naz. Soc. Ital. Cancerologia, III, 5, nov. 1961.

DEMOLE M., MOTTIRONI J. CH. : *Cancérisation marginale d'un ulcère gastrique après 6 ans d'évolution bénigne.* Arch. Mal. App. Dig., 51/11, 1351, 1962.

FINSTERER H. : *Malignant degeneration of gastric ulcer.* Proc. Roy. Soc. Med., 32, 183, 1938.

GOMORI G. : *Carcinoma arising from chronic gastric ulcer.* Surg., Gyn., Obst., 57, 439, 1933.

HABERFELD W. : *Zur Statistik und Aetiologie des Carcinoms des Magens, der Gallenwege und Bronchien.* Ztschr. Krebsforsch., 7, 190, 1909.

IASON A. H. : *Gastric cancer.* Crune and Stratton, New York, 1953.

KEMP HARPER R. H., GREEN B. : *Malignant gastric ulcer.* Clin. Radiol., 12/2, 95, 1961.

KLEIN S. H. : *Origin of carcinoma in chronic gastric ulcer.* Arch. Surg., 37, 155, 1938.

KONJETNZY C. E. : *Der Magenkrebs.* Stuttgart, Enke, 1938.

KONJETNZY C. E. : *Die Beriehungen zwischen Gastritis und Magenkrebsentwicklung.* Arch. Klin. Chir., 204, 42, 1943.

LAUREN P., VIIKARI S., HYTTI NEMA A., AUTIO V. : *Pathological features of gastric cancer affecting survival after curative resections.* Ann. Chir. Gyn. Fenn., 51/3, 342, 1962.

MAC CARTY W. S. : *Pathology an clinical significance of stomach ulcer; from a study of the material from 216 partial gastrectomies for ulcer, ulcer and carcinoma, and carcinoma.* Surg., Gyn., Obst., 10, 449, 1910.

MAC CARTY W. S. : in Walters W., Gray H. K., Priestley J. T. : *Carcinoma and other malignant lesions of the stomach.* W. B. Saunders Co. Ed., Philadelphia and London, 1943.

MALLORY T. B. : *Carcinoma in situ of the stomach and its bearing on the histogenesis of malignant ulcers.* Arch. Path., 30, 348, 1940.

MARSHALL S. F. : *The relation of gastric ulcer to carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 137, 891, 1953.

MUSTAKALLIO S. : *Mahalaukkusyövästä ja sen röntgendiagnostiikasta – Ueber den Magenkrebs und seine Röntgendiagnostik.* Duodecim, 53, 227, 1937.

NEWCOMB W. D. : *The relationship between peptic ulceration and gastric carcinoma.* Brit. J. Surg., 20, 279, 1932.

OPPERMANN A., BATZENSCHLAGER A., DELAGE J.: *Deux ulcères chroniques de l'estomac simultanéament cancérisés.* Arch. Anat. Path., 10/4, 301, 1962.

PALME W. L. : *Benign and malignant gastric ulcers: their relation and clinical differentiation.* Ann. Int. Med., 13, 317, 1939.

PERNU J. : *An epidemiological study on cancer of the digestive organs and respiratory system. A study based on 7.078 cases.* Ann. Med. Int. Fenn., 49, suppl. 33, 1960.

PETTINARI V. : *Il cancro dello stomaco.* Tumori, 15, pp. 248, 360, 504, 631, 728, 1929.

PLENK H. K., LIN RU-KAN : *Gastric ulcer and gastric carcinoma: a correlative study.* Am.Surgeon, 20, 348, 1954.

SMITH F. H., JORDAN S. M.: *Gastric ulcer ; a study of 600 cases.* Gastroenterology, 11, 575, 1948.

SOCHA W., URBAN A. : *Clinical and pathological observations on the malignant degeneration of gastric ulcers.* Nowotwory, 11/3-4, 279, 1961.

STOUT A. P.: *The relationship of gastric ulcer to gastric cancer: Panel discussion.* Cancer, 3, 515, 1950.

THUNOLD S., WETTELAND P.: *Ulcer-carcinoma of the stomach in a 10-year-biopsy series. A follow up study of 19 patients.* Acta Path. Micr. Scand., 56, 2, 155, 1962.

URBAN A. : *Cancer in gastric ulcer. Morphological observation on 130 stomachs resected for gastric ulcer.* Acta Med. Pol., 1, 3-4, 165, 1960.

URBAN A., SOCHA W. : *The pathomorphology of the gastric mucosa in ulcerous disease and in gastric carcinoma.* Nowotwory, 11, 3-4, 261, 1961.

VALDONI P. : *Manuale di patologia chirurgica.* SEL, 1961.

VIIKARI S. J. : *Incidence of malignancy in gastric ulcers originally judged benign by roentgenography.* Ann. Chir. Gyn. Fenn., 51, 2, 189, 1962.

WALTERS W., GRAY H. K., PRIESTLEY J. T. : *Carcinoma and other malignant lesions of the stomach.* Saunders Co. Ed., Philadelphia and London, 1943.

WANGENSTEEN O. H. : *The problem of gastric cancer.* J.A. M. A., 134, 1161, 1947.

Dott. Giovanni Maria Daniele – Dott. Carlo Picardi
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

RILIEVI STATISTICI SU 854 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO

Dal novembre 1946 all'agosto 1963 sono stati osservati prima nell'Istituto di Patologia Chirurgica e poi in quello di Clinica Chirurgica della Università di Roma 854 pazienti affetti da neoplasie maligne dello stomaco.

Come viene illustrato nella relazione di Valdoni e Ficari sulla valutazione dei risultati della terapia chirurgica dei tumori, abbiamo elaborato statisticamente il materiale in base ad un codice composto nel nostro Istituto per le neoplasie e riportato tutti i dati su schede perforate ad 80 colonne (*a*). In tale codice sono prese in esame le seguenti voci: numero della cartella clinica, età, sesso, professione, comune e provincia di residenza, data del ricovero, anamnesi familiare per tumori, terapie precedenti, durata della malattia, sede della neoplasia, tipo istologico, stadio evolutivo, controindicazioni all'intervento, tipo di intervento, esito immediato, esito a distanza, disturbi funzionali.

Età e sesso.

Nella tavola 1 è esaminata la distribuzione degli 854 malati di cancro dello stomaco secondo l'età ed il sesso. I maschi sono 595 (69,7 %) e le femmine 259 (30,3 %).

La maggiore incidenza si osserva nella classe di età 50-59 anni con 312 casi (36,5 %) seguita da quella 60-69 con 263 casi (30,8 %). Non vi sono sostanziali differenze fra maschi e femmine nella distribuzione per classi di età. Sono stati rilevati alcuni casi di cancro anche nelle età più giovani: 2 casi pari allo 0,3 % nella classe 0-19 anni ed 11 casi (1,3 %) nella classe 20-29 anni.

(*a*) Lo spoglio delle schede perforate è stato effettuato dal Centro di Statistica Sanitaria dell'Istituto "C. Forlanini,, di Roma.

Tav. 1 – 854 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO L'ETÀ E IL SESSO

CLASSI DI ETÀ (Anni)	DATI ASSOLUTI			DATI PERCENTUALI		
	M	F	Totale	M	F	Totale
Fino a 19	1	1	2	*0,2*	*0,4*	*0,3*
20-29	6	5	11	*1,0*	*1,9*	*1,3*
30-39	19	16	35	*3,2*	*6,2*	*4,1*
40-49	114	40	154	*19,1*	*15,5*	*18,0*
50-59	219	93	312	*36,8*	*35,9*	*36,5*
60-69	179	84	263	*30,1*	*32,4*	*30,8*
70-79	53	20	73	*8,9*	*7,7*	*8,5*
80-89	4	—	4	*0,7*	—	*0,5*
TOTALE . . .	**595**	**259**	**854**	***100,0***	***100,0***	***100,0***

Dai dati dell'Istituto Centrale di Statistica risulta che nel 1960 sono deceduti in Italia 76.915 individui per tumori, con una maggiore incidenza nella classe di età 45-65 anni. Le neoplasie maligne dello stomaco sono le più frequenti (17.053 decessi), seguite da quelle della mammella e degli organi genitali femminili (10.795) e da quelle della trachea, bronchi e polmoni (7.317). Dei 17.053 deceduti per cancro dello stomaco nel 1960, 10.041 erano maschi (58,8 %) e 7.012 femmine (41,2 %). Nei vari gruppi di età la maggior frequenza era nelle classi 45-65 e 65-75 anni con un numero quasi uguale di casi (rispettivamente 5.696 e 5.901).

Borrmann (1926) ha osservato il 58,7 % di maschi ed il 41,3 % di femmine; Pettinari (1929) rispettivamente il 78 % ed il 22 % con una maggior frequenza nel 5° decennio di vita; Valdoni (1951) il 65,4 % ed il 34,6 % con una più alta incidenza tra i 50 ed i 60 anni; Shahon e Coll. (1956) il 74 % ed il 26 % con punte di maggior frequenza nella classe 60-70 anni.

Conti (1961) su 257 casi ha rilevato 192 maschi (74,7 %) e 65 femmine (25,3 %); la classe di età più colpita era quella 50-59 anni (39,5 %), seguita da quella 60-69 (29 %) e 40-49 (23 %); l'1,5 % dei casi era compreso nella classe di età 20-29 anni.

Dei 462 casi osservati dal 1935 al 1958 da Donhauses (1962) i maschi sono pari al 68,2 % e le femmine al 31,8 %; la classe di età più colpita è quella 61-70 anni (37 %), seguita da quella 51-60 (22,4 %).

Ferguson e Nusbaum (1962) riferiscono per i maschi e per le femmine percentuali pari al 68 % ed al 32 % ed affermano che il 76 % dei tumori dello stomaco è compreso tra i 46 ed i 70 anni.

SEDE

Non abbiamo seguito la suddivisione dello stomaco in territori linfatici, poichè, già in condizioni normali, a causa della presenza delle numerose

anastomosi linfatiche nella sottomucosa e nella sottosierosa, la linfa di un determinato territorio è drenata solo di preferenza nei linfonodi satelliti. Al di fuori della stretta normalità tale suddivisione non ha più valore. Nei processi neoplastici, in particolare, per l'alterato drenaggio linfatico si osservano metastasi anche in linfonodi situati a distanza e non dipendenti dal territorio sede della neoplasia. In un esame dello stadio evolutivo in rapporto alla sede dei tumori abbiamo fatto anche noi questa osservazione. Riteniamo quindi più opportuno suddividere lo stomaco in cardias, fondo, corpo ed antro.

Non sempre è possibile praticare una netta suddivisione nei riguardi della primitiva sede di insorgenza della neoplasia, poichè essa può interessare, negli stadi successivi di sviluppo, anche zone contigue a quella nella quale si è originata. Si osserva infatti che talora i tumori localizzati nel fondo gastrico possono diffondersi al cardias e che quelli situati nella porzione antrale possono estendersi lungo la piccola curva.

Delle 854 neoplasie della nostra casistica la sede non è precisata in 13 casi (1,5 %).

L'esame della distribuzione secondo la sede dimostra che la neoplasia è localizzata in 354 casi nell'antro con una frequenza del 41,3 %, in 254 nel corpo (29,9 %), in 112 nel fondo (13,2 %), in 80 nel cardias (9,3 %) ed in 41 casi (4,8 %) in corrispondenza del moncone o del neostoma gastrico (graf. 2). In queste due ultime sedi sono riuniti quei casi nei quali è stata praticata molti anni prima una resezione gastroduodenale per ulcera e la neoplasia è insorta sul moncone gastrico residuo o sull'anastomosi gastrodigiunale. Dato che la precedente resezione gastro-duodenale è stata effettuata in genere molti anni prima della comparsa della neoplasia, è lecito supporre che non si tratti di una recidiva, ma di una localizzazione primitiva.

La distribuzione dei tumori secondo la sede corrisponde nelle nostre osservazioni a quanto riferiscono tutti gli Autori a proposito della maggior frequenza e della migliore prognosi che presentano le neoplasie della parte distale dello stomaco.

In un esame della sede rispetto allo stadio evolutivo anche noi abbiamo osservato che i tumori localizzati nell'antro presentano, con minor frequenza rispetto agli altri, diffusione per via linfatica o per via emativa o per contiguità.

Walters e Coll. (1943) riferiscono che, su 2.118 casi nei quali era indicata la sede della neoplasia, 1.145 presentavano una localizzazione al piloro, 580 nella zona mediogastrica, 290 nella piccola curva, 68 nel cardias e 35 nella grande curva.

Gentileschi (1960) ha osservato che il tumore è situato nel 47,8 % dei casi nell'antro, nel 30,9 % nella piccola curva, nell'11,2 % nel fondo, nell'8,4 % nel cardias e nell'1,4 % nella grande curva.

Kunizina e Coll. (1961) su 1.690 casi hanno rilevato 949 volte una localizzazione antrale; Ghezzi e Coll. (1961) la hanno osservata in 150 casi su 312. Rapant (1961) e Mikulás (1961) riferiscono di aver notato rispettivamente nel 2,4 % e nell'1,03 % neoplasie sul moncone gastrico.

Nella casistica di Ferguson e Nusbaum (1963) lo stomaco distale è interessato nel 60 % dei casi, il prossimale nel 13 %, mentre nel 16 % il tumore è diffuso a tutto lo stomaco.

Tipo istologico

Nella nostra casistica il tipo istologico della neoplasia primitiva è stato studiato in 415 casi su 854. Gli adenocarcinomi dei vari tipi sono il 64,5 %, i carcinomi il 28,8 % ed i sarcomi il 5,8 %.

Tra gli adenocarcinomi (268 casi) il tipo istologico più frequente è l'adenocarcinoma semplice (61,2 %); con frequenza inferiore segue l'adenocarcinoma mucoso (15,7 %), quello ex ulcera (7,5 %), il papillare (6,7 %), lo scirroso (4,1 %) e quello a cellule cilindriche (3,7 %).

Nella tavola 2 è riportata la distribuzione, secondo il tipo istologico e la sede, dei 415 casi nei quali è stato effettuato l'esame istologico.

Bisogna tener presente che, quando si effettua una classificazione, si possono incontrare delle difficoltà nell'inquadrare esattamente alcuni tipi istologici, a causa del polimorfismo, che a volte si osserva a seconda della zona esaminata. In una buona parte dei casi, accanto alla struttura istologica predominante, in base alla quale si determina sempre l'appartenenza ad un tipo piuttosto che ad un altro, si possono osservare aree che presentano diverse caratteristiche strutturali. Valga come esempio il riscontro di aree a tipo adenocarcinomatoso nel contesto delle forme di carcinoma indifferenziato.

Sul totale dei casi osservati il tipo più frequente è l'adenocarcinoma semplice con una percentuale pari al 39,5 % (164 casi), seguito dal carcinoma indifferenziato (11,6 %), dall'adenocarcinoma mucoso (10,1 %), dal carcinoma solido (7,5 %), dal carcinoma indifferenziato in parte a tipo di adenocarcinoma (5,1 %) e dall'adenocarcinoma ex ulcera (4,8 %).

Tra i sarcomi, il tipo istologico più rappresentato è il reticolosarcoma (4,6 %).

Walters e Coll. (1943), su 2.772 casi di cancro sottoposti ad intervento radicale, hanno osservato 110 sarcomi.

Gentileschi (1960), su 71 casi nei quali era precisato il tipo istologico, ha rilevato che il più frequente è l'adenocarcinoma (71,8 %) ,seguito dal carcinoma gelatinoso (11,2 %), dal carcinoma indifferenziato (9,8 %) e dal carcinoma a cordoni solidi (7 %).

Agresti (1961), su 138 casi studiati istologicamente, ha notato che l'adenocarcinoma è di gran lunga più frequente con una percentuale pari

Tav. 2 – 415 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LA SEDE E IL TIPO ISTOLOGICO (*a*)

TIPO ISTOLOGICO	SEDE						TOTALE	
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Moncone	Neostoma	Dati assoluti	Dati percentuali
ADENOCARCINOMI	*36*	*39*	*59*	*123*	*3*	*8*	*268*	*64,5*
Adenocarcinoma semplice	30	29	37	62	2	4	164	39,5
» papillare	—	2	6	9	—	1	18	4,3
» mucoso	2	4	7	28	—	1	42	10,1
» scirroso	2	—	3	5	—	1	11	2,7
» a cellule cilindriche	2	3	1	3	1	—	10	2,4
» ex ulcera	—	—	4	15	—	1	20	4,8
» e ulcera gastrica	—	1	—	1	—	—	2	0,5
Polipo adenomatoso in evoluzione carcinomatosa	—	—	1	—	—	—	1	0,2
CARCINOMI	*10*	*12*	*38*	*55*	*1*	*3*	*119*	*28,8*
Carcinoma solido	5	3	7	15	—	1	31	7,5
» scirroso	—	1	6	7	—	—	14	3,4
» indifferenziato	1	5	19	21	—	2	48	11,6
Carcinoma indifferenziato in parte a tipo di adenocarcinoma	1	3	5	12	—	—	21	5,1
Carcinoma spinocellulare	3	—	—	—	1	—	4	1,0
» e ulcera duodenale	—	—	1	—	—	—	1	0,2
SARCOMI	*1*	*3*	*9*	*11*	—	—	*24*	*5,8*
Fibrosarcoma	—	—	1	—	—	—	1	0,2
Leiomiosarcoma	—	1	1	—	—	—	2	0,5
Reticolosarcoma	1	2	6	10	—	—	19	4,6
Reticololinfosarcoma	—	—	1	1	—	—	2	0,5
LINFOGRANULOMA MALIGNO	—	*1*	*2*	—	—	—	*3*	*0,7*
NEURINOMA MALIGNO	—	*1*	—	—	—	—	*1*	*0,2*
TOTALE	**47**	**56**	**108**	**189**	**4**	**11**	**415**	***100,0***

(a) In 439 casi su 854 non è stato praticato l'esame istologico.

al 73,9 % (102 casi), seguito dal carcinoma scirroso (18,1 %); riferisce inoltre che Hauser e Fichera hanno osservato adenocarcinomi rispettivamente nel 67 % e nel 48,8 % dei casi.

Gilbertsen e Hollenberg (1962), in una serie di 526 casi osservati dal 1950 al 1956, hanno avuto una frequenza del 97,3 % per i carcinomi e del 2,7 % per i sarcomi (11 linfosarcomi, 2 linfogranulomi di Hodgkin ed 1 leiomiosarcoma).

STADIO EVOLUTIVO

Lo stadio evolutivo è stato studiato in 746 casi degli 854 osservati (tav. 3).

Tav. 3 – 746 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO (*a*)

STADIO EVOLUTIVO	DATI ASSOLUTI	DATI PERCENTUALI
Assenza di diffusione	*112*	*15,1*
Soltanto metastasi linfonodali in una o più stazioni	*367*	*49,2*
Altri tipi di diffusione	*267*	*35,7*
Metastasi linfonodali associate a diffusione extraparietale	70	9,3
Metastasi linfonodali associate a diffusione per via ematica	11	1,5
Diffusione extraparietale	119	16,0
Diffusione per via ematica	58	7,7
Ascite neoplastica	8	1,1
Metastasi ovariche	1	0,1
TOTALE	**746**	***100,0***

(*a*) In 108 casi su 854 non è precisato lo stadio evolutivo.

In 112 casi (15,1 %) non sono state dimostrate, nemmeno istologicamente, metastasi linfonodali; questi casi non presentavano neppure diffusione extraparietale o a distanza.

Nel 49,2 % dei casi sono state dimostrate metastasi linfonodali in una o più stazioni regionali. Nel 9,3 % le metastasi linfonodali erano associate a diffusione extraparietale e nell'1,5 % a diffusione per via ematica; pertanto in totale si è osservato un interessamento linfonodale nel 60 % dei casi.

La diffusione extraparietale della neoplasia alle strutture anatomiche circostanti era presente da sola nel 16 % dei casi, mentre metastasi per via ematica, al fegato nella grande maggioranza, sono state rilevate nel 7,7 per cento dei casi. Infine nell'1,1 % abbiamo osservato una ascite neoplastica di entità più o meno notevole ed in un caso (0,1 %) metastasi ovariche.

Il reperto intraoperatorio di diffusione extraparietale o di metastasi epatiche non rappresenta una controindicazione assoluta all'intervento radicale, poichè, in questa evenienza, si possono praticare resezioni o gastrectomie allargate con exeresi parziale o totale degli organi interessati dalla proliferazione neoplastica. Infatti, su 393 interventi radicali praticati dal 1946 al 1963, in 112 casi vi era assenza di diffusione per via linfatica o per via ematica o per contiguità, in 246 si era notata la presenza di sole metastasi linfonodali ad una o più stazioni regionali, mentre in 35 queste ultime erano associate a diffusione extraparietale o, meno frequentemente, a metastasi epatiche.

Coller e Coll. (1941), Messinetti e Tommaseo (1956) e Gentileschi (1960) classificano i carcinomi, ed in particolare quelli solidi e gelati-

nosi, tra le forme più maligne in quanto presenterebbero metastasi linfonodali con frequenza variabile tra il 50 % ed il 70 % dei casi.

Fujimaki (1960) ha osservato una più frequente compromissione linfonodale nei carcinomi semplici e colloidi rispetto alle forme adenocarcinomatose.

Tav. 4 – 394 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO E LO STADIO EVOLUTIVO (*a*)

TIPO ISTOLOGICO	STADIO EVOLUTIVO					TOTALE
	Assenza di diffusione	Diffusione linfonodale (*b*)	Diffusione extraparietale	Diffusione per via ematica	Associazioni multiple	
			Dati assoluti			
Adenocarcinomi	67	44	14	8	123	256
Carcinomi	24	16	7	—	62	109
Sarcomi	15	4	1	—	4	24
Forme rare	1	2	1	1	—	5
TOTALE	**107**	**66**	**23**	**9**	**189**	**394**
			Dati percentuali			
Adenocarcinomi	*26,2*	*17,2*	*5,5*	*3,1*	*48,0*	*100,0*
Carcinomi	*22,0*	*14,7*	*6,4*	—	*56,9*	*100,0*
Sarcomi	*62,5*	*16,7*	*4,1*	—	*16,7*	*100,0*
Forme rare	*20,0*	*40,0*	*20,0*	*20,0*	—	*100,0*
TOTALE	***27,2***	***16,7***	***5,8***	***2,3***	***48,0***	***100,0***

(*a*) In 21 casi su 415 è precisato il tipo istologico, ma non lo stadio evolutivo. — (*b*) In una sola stazione linfonodale.

Nella tavola 4 abbiamo preso in esame il tipo istologico in rapporto allo stadio evolutivo per osservare se appaia una distribuzione che confermi la nostra osservazione sulla migliore sopravvivenza a 5 anni nei sarcomi (62,5 %) e negli adenocarcinomi (25,4 %) rispetto ai carcinomi (9,1 %).

L'assenza di invasione linfonodale e di diffusione per contiguità o a distanza per via ematica è dimostrata nel 62,5 % dei sarcomi, nel 26,2 % degli adenocarcinomi e nel 22 % dei carcinomi. La percentuale dei casi con interessamento linfonodale di una sola stazione non è sostanzialmente diversa nei tre tipi istologici. Bisogna tener presente però che una idea più precisa sulla maggiore o minore diffusione della neoplasia la si ha osservando la frequenza con la quale sono presenti le associazioni multiple. Con questo termine sono infatti indicati i casi nei quali vi è contemporaneo interessamento di due o più stazioni linfonodali o associazione di diffusione extraparietale o per via ematica o di altre voci contemplate nello stadio evolutivo.

Le associazioni multiple, che sono indice di una più avanzata evoluzione della neoplasia, sono presenti nel 16,7 % dei sarcomi, nel 48 % degli adenocarcinomi e nel 56,9 % dei carcinomi.

Sembra perciò che nei sarcomi, ed in minor misura negli adenocarcinomi, sia possibile ottenere, con maggior frequenza rispetto ai carcinomi, una radicalità anatomica.

La frequenza con cui si osservano nel cancro dello stomaco metastasi linfonodali oscilla in genere nella letteratura tra il 60 % ed il 90 %.

Coller e Coll. (1941) su 53 casi hanno osservato invasione linfonodale nel 75,5 %; Meissner (1949) su 100 resezioni nel 72 %; Valdoni (1951) su 163 interventi radicali nell'88 %; Ransom (1953) su 443 casi nel 69,7 %; Gentileschi (1960) su 71 casi nel 64,7 %; Fujmaki (1960) nell'80,7 %.

Su 121 gastrectomie praticate dal 1947 al 1958 Tsel (1961) ha rilevato metastasi ai linfonodi regionali nel 56 % dei casi.

Nella serie di 381 pazienti osservati da Donhauses (1962) i casi con metastasi linfonodali erano 299, quelli che invece non le presentavano 82.

Gilbertsen e Hollenberg (1962) riferiscono che, su 229 casi di gastrectomia curativa totale o parziale, 129 mostravano all'intervento compromissione linfonodale e 100 invece non la mostravano.

Ferguson e Nusbaum (1963) hanno osservato invasione linfonodale nell'83 % dei casi ed invasione sierosa nel 66 %.

Su 242 casi di gastrectomia totale nei quali era stato studiato lo stadio evolutivo, Barber e Coll. (1963) hanno dimostrato metastasi linfonodali in 170 casi, mentre in 72 non furono rilevate.

Trattamento chirurgico

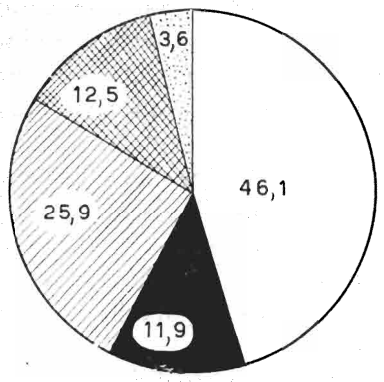
Degli 854 pazienti osservati dal 1946 al 1963, 107 (12,5 %) non sono stati operati per controindicazioni cliniche e 31 (3,6 %) hanno rifiutato l'intervento. Risulta perciò che è stato considerato operabile l'83,9 % dei casi (graf. 1).

Per i cancri dello stomaco vale in genere il principio di praticare in tutti i casi, tranne in quelli che presentano nette controindicazioni, una laparotomia esplorativa, poichè soltanto così si possono giudicare le reali possibilità operatorie, constatare il grado di diffusione locale ed ai linfonodi regionali e quindi decidere quale tipo di intervento sia più opportuno.

Le controindicazioni cliniche all'operazione sono rappresentate in genere dalla diffusione metastatica a distanza per via ematica o per via linfatica, dall'estesa diffusione locale della neoplasia con infiltrazione delle strutture anatomiche adiacenti come il colon trasverso o il fegato, dall'invasione metastatica viscerale o peritoneale con ascite neoplastica, dalle condizioni di profondo decadimento organico o di cachessia neoplastica, dalla presenza di gravi stati morbosi cardiocircolatori, epatici o renali.

DISTRIBUZIONE PERCENT. SECONDO IL TIPO DEL TRATTAMENTO

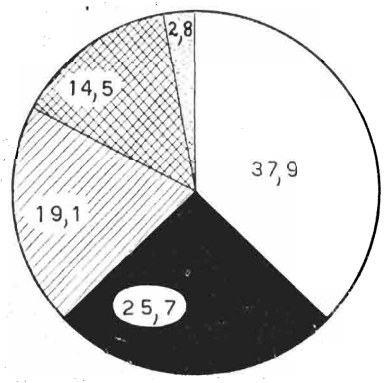
854 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO



INTERVENTI RADICALI
INTERVENTI PALLIATIVI
RIFIUTO INTERVENTO
LAPAROTOMIE ESPL.
NON OPERATI PER CONTRO-INDICAZIONI CLINICHE

DISTRIBUZIONE PERCENT. SECONDO IL TIPO DI INTERVENTO RADICALE

393 CASI



RESEZIONE GASTRODUOD.
GASTRECTOMIA TOTALE
RESEZIONE GASTROESOFAGEA
GASTRECTOMIA TOT. ALLARGATA
GASTRECTOMIA SUBTOTALE

Grafico 1

L'età avanzata non rappresenta più oggi, grazie al perfezionamento delle tecniche di rianimazione, una controindicazione all'intervento. Lo dimostra il fatto che nella nostra casistica sono stati operati ben 47 pazienti di età da 70 a 79 anni e 4 di età da 80 a 89 anni; di questi rispettivamente 25 e 3 hanno subito un intervento anatomicamente radicale. L'indice di radicalità è stato perciò per i pazienti di età superiore ai 70 anni del 36,3 per cento , cifra percentuale non molto distante da quella rilevata per il totale dei pazienti ricoverati e pari al 46,1 %.

Senza giungere agli estremi di Gueullette (1956), il quale sostiene che, anche in presenza del sintomo di Troisier, è utile procedere ugualmente all'exeresi della neoplasia nella speranza di riuscire così a frenare, almeno in qualche caso, l'evoluzione del processo neoplastico, bisogna riconoscere che non sempre le controindicazioni cliniche che abbiamo ricordato sono valide in maniera assoluta.

Infatti non tutte le metastasi viscerali impongono una controindicazione assoluta, poichè nel tumore di Krukenberg, per esempio, si può procedere utilmente all'exeresi contemporanea della neoplasia gastrica e delle ovaie metastatiche.

Anche in presenza di una diffusione locale evidente della proliferazione neoplastica talora conviene praticare una laparotomia esplorativa per controllare de visu se sia possibile un intervento allargato con exeresi parziale o totale degli organi circostanti interessati.

D'altro canto le gravi malattie di pertinenza medica dei vari organi ed apparati possono essere oggi efficacemente controllate.

Considerando tutti gli ammalati osservati si rileva che in 221 (25,9 %) è stata praticata una laparotomia esplorativa, in 102 (11,9 %) un intervento palliativo ed in 393 (46,1 %) un intervento radicale (tav. 5). L'indice di radicalità è quindi pari al 46,1 % ed è stato calcolato sul numero complessivo dei casi osservati e non sul numero dei casi nei quali è stato praticato un intervento.

Se infatti non si tenesse conto dei casi non operati per rifiuto o per controindicazioni cliniche, la cifra percentuale della radicalità sarebbe più elevata, ma non sarebbe statisticamente attendibile.

Prendendo in esame il tipo di trattamento e l'epoca del ricovero, si osserva che non vi sono notevoli variazioni nella frequenza con la quale sono stati praticati interventi radicali, palliativi ed esplorativi nei periodi 1946-1951, 1952-1955 e 1956-1963 (tav. 6). L'indice di operabilità nei tre periodi è stato rispettivamente dell'88,6 %, dell'82,7 % e dell'84,9 %, mentre l'indice di radicalità è passato dal 44,9 % nel periodo 1946-1951 al 50,4 per cento nel 1952-1955, per poi ridiscendere al 43,8 % nel 1956-1963. Si osserva inoltre che nei tre periodi la cifra percentuale relativa agli interventi esplorativi è diminuita a vantaggio di quelli palliativi.

Il valore percentuale relativo agli interventi radicali è denominato, a seconda degli Autori, indice o quoziente di radicalità oppure indice di

Tav. 5 – 854 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO L'ETÀ E IL TIPO D'INTERVENTO

TIPO D'INTERVENTO PRATICATO	CLASSI DI ETÀ								TOTALE	
	Meno di 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Dati assoluti	Dati percentuali
INTERVENTO RADICALE	*1*	*4*	*17*	*68*	*147*	*128*	*25*	*3*	*393*	*46,1*
Resezione gastro-duodenale	1	2	5	23	52	47	17	2	149	*17,5*
— radicale	1	2	5	21	51	45	17	2	144	*16,9*
— allargata	—	—	—	2	1	2	—	—	5	*0,6*
Gastrectomia totale	—	2	7	35	71	55	6	—	176	*20,6*
— radicale	—	2	2	23	38	31	5	—	101	*11,8*
— allargata	—	—	5	12	33	24	1	—	75	*8,8*
Gastrectomia sub-totale	—	—	3	10	18	23	2	1	57	*6,7*
Resezione gastro-esofagea	—	—	2	—	6	3	—	—	11	*1,3*
INTERVENTO PALLIATIVO	—	*3*	*6*	*14*	*40*	*25*	*13*	*1*	*102*	*11,9*
Gastrostomia	—	2	—	5	11	7	6	—	31	*3,6*
Digiunostomia	—	1	2	2	15	6	1	—	27	*3,2*
Gastroenteroanastomosi	—	—	4	7	14	12	6	1	44	*5,1*
LAPAROTOMIA ESPLORATIVA	*1*	*1*	*8*	*51*	*86*	*65*	*9*	—	*221*	*25,9*
INTERVENTO NON PRATICATO	—	*3*	*4*	*21*	*39*	*45*	*26*	—	*138*	*16,1*
Per controindicazioni cliniche	—	3	4	17	33	34	16	—	107	*12,5*
Per rifiuto	—	—	—	4	6	11	10	—	31	*3,6*
TOTALE	**2**	**11**	**35**	**154**	**312**	**263**	**73**	**4**	**854**	***100,0***

Tav. 6 – 854 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO IL TIPO DI TRATTAMENTO E L'EPOCA DEL RICOVERO

TRATTAMENTO	EPOCA DEL RICOVERO					
	1946-1951		1952-1955		1956-1963	
	N	%	N	%	N	%
Intervento radicale	71	*44,9*	131	*50,4*	191	*43,8*
Intervento palliativo	14	*8,9*	21	*8,1*	67	*15,4*
Intervento esplorativo	55	*34,8*	63	*24,2*	112	*25,7*
Intervento non praticato	18	*11,4*	45	*17,3*	66	*15,1*
Per controindicazioni cliniche	15	*9,5*	32	*12,3*	51	*11,7*
Per rifiuto	3	*1,9*	13	*5,0*	15	*3,4*
TOTALE	**158**	***100,0***	**260**	***100,0***	**436**	***100,0***

resecabilità, mentre quello relativo a tutti gli interventi praticati è chiamato indice di operabilità.

Alcuni Autori, sopratutto tra gli Anglosassoni, riferiscono di aver osservato un aumento anche notevole dell'indice di radicalità prendendo in esame periodi successivi. Ciò è dovuto probabilmente al fatto che essi distinguono gli interventi di exeresi totale o parziale in curativi e palliativi

a seconda che vi sia o meno una radicalità anatomica e determinano il suddetto indice su un totale che comprende tutti questi interventi. In questi ultimi anni infatti negli Stati Uniti vengono praticati con maggiore frequenza da molti chirurgi interventi di exeresi cosidetti palliativi nella convinzione che una asportazione della neoplasia, anche se incompleta dal punto di vista di una radicalità anatomica, possa contenere l'evoluzione del processo neoplastico e permettere una più lunga sopravvivenza. In questi casi, a causa di quanto implica concettualmente il termine « radicale », è più preciso parlare, come alcuni Autori fanno, di indice di resecabilità.

Valdoni (1951) ha rilevato un indice di radicalità pari al 43,1 % in una serie di 378 casi osservati dal 1940 al 1946.

Walters (1960) riferisce che, su 10.626 casi ricoverati per cancro dello stomaco alla Mayo Clinic dal 1907 al 1953, l'indice di resecabilità è stato del 44,7 % nel periodo 1907-1938, del 55 % nel 1940-1949 e del 62 % nel 1950-1953.

Dalla casistica di Volinsky (1960) risulta che nel periodo 1949-1959 gli interventi radicali sono stati il 51,5 %, gli esplorativi il 31,5 % ed i palliativi il 17 %.

Shibanova (1960) afferma che, su 1.083 casi ricoverati dal 1945 al 1956, 932 sono stati sottoposti ad intervento e 525 sono stati operati radicalmente.

Sukhin (1961) ha riscontrato che su 496 casi compresi nel periodo 1953-1958 è stata praticata una resezione curativa nel 30,4 %.

Da un esame della casistica di Kunizina e Coll. (1961), che comprende 1.690 casi osservati dal 1950 al 1960, appare che l'82,8 % dei pazienti è stato sottoposto ad intervento e che il 58,2 % è stato operato radicalmente.

Placitelli (1961) afferma che nei suoi 1.884 casi l'indice di operabilità è stato dell'82,8 % e che nel 55,8 % dei pazienti l'intervento è stato radicale, nel 23,5 % esplorativo e nel 20,6 % palliativo. L'indice di radicalità è stato nella sua casistica del 50 % per il periodo 1939-1948, del 59,5 % per il 1949-1954 e del 55,2 % per il 1955-1959.

Ruggieri (1961) su 246 pazienti ne ha giudicati inoperabili il 15,4 % ed ha praticato negli altri un intervento che è stato radicale nel 50,4 %, palliativo nel 10,6 % ed esplorativo nel 23,6 %.

Nel periodo 1940-1960 Mikhireva (1961) ha osservato 1.889 casi di cancro dello stomaco: di essi 60 non sono stati operati, 435 hanno avuto solo una laparotomia esplorativa, 404 un intervento palliativo e 990 sono stati operati radicalmente con un indice di radicalità pari al 52,4 %.

Autio e Coll. (1962) riferiscono che di 987 casi osservati dal 1946 al 1955 il 45 % non è stato operato per diffusione locale o a distanza della neoplasia, il 25 % è stato sottoposto a sola laparotomia esplorativa, il 10 % ad intervento palliativo e solo il 20 % è stato operato radicalmente; tra questi ultimi però l'intervento è stato considerato curativo nel 16,2 % dei casi e palliativo nel 3,8 %.

Dei 526 casi osservati dal 1950 al 1956 da Gilbertsen e Hollenberg (1962) l'89 % ha avuto un intervento chirurgico; nell'80,3 % di questi ultimi è stata praticata una gastrectomia totale o parziale considerata a seconda dei casi curativa o palliativa.

Ferguson e Nusbaum (1963) hanno praticato resezioni gastriche curative o palliative nel 67 % dei casi con una frequenza delle curative del 66 %.

Per quanto riguarda la terapia chirurgica del cancro dello stomaco l'orientamento della nostra Scuola è quello di effettuare la gastrectomia totale nelle neoplasie cardiali, del fondo e della porzione verticale della piccola curvatura. Mentre nei tumori situati in queste sedi vi è una indicazione assoluta alla gastrectomia totale, nel caso di neoplasie a sede antrale tale intervento viene praticato più raramente, in quanto la radicalità dell'intervento è in rapporto all'asportazione di tutti i linfonodi tributari, asportazione che può essere effettuata anche in una resezione gastroduodenale. Di regola in ogni caso di neoplasia gastrica, sia che venga praticata la gastrectomia totale, che la subtotale o la resezione gastroduodenale, si esegue la linfoadenectomia completa e l'asportazione dell'omento. Perciò nei tumori a sede antrale, ammesso che non vi sia una diffusione neoplastica verso il cardias, si preferisce praticare una resezione gastroduodenale con linfoadenectomia; ciò anche in base all'osservazione che la mortalità operatoria per gastrectomia totale è circa due volte superiore a quella per resezione. Nei tumori a sede antrale, quando vi è una diffusione neoplastica limitata verso il cardias, si può effettuare una gastrectomia subtotale. Nel caso di neoplasie cardiali si ricorre oggi di preferenza alla gastrectomia totale invece che alla resezione gastroesofagea, poichè solo così è possibile ottenere una effettiva radicalità soprattutto dal punto di vista linfonodale.

Nella *gastrectomia totale*, dopo aver effettuato lo scollamento colo-epiploico al fine di asportare in blocco con lo stomaco il grande omento, si sezionano i vasi brevi, la gastroepiploica destra e sinistra, la gastrica sinistra all'origine e la gastrica destra, in modo da poter praticare la linfoadenectomia completa delle stazioni situate lungo tali vasi comprese quelle iuxtacardiali. Si esegue anche l'asportazione dei linfonodi dell'arteria epatica, della splenica e del tripode e quella dei linfonodi pancreatico-duodenali anteriori e posteriori. Sezione dei vaghi, mobilizzazione del terzo inferiore dell'esofago nell'addome e sua sezione 2 cm. al di sopra del limite apparente del tumore. Lo stomaco viene asportato completamente fino alla prima porzione duodenale che, dopo essere stata sezionata, viene affondata. La ricostruzione si effettua eseguendo, se possibile, una anastomosi esofago-digiunale termino-terminale transmesocolica con invaginazione dell'esofago sul digiuno, anastomosi ad Y secondo Roux dell'ansa digiunale e sua fissazione al mesocolon.

Nella gastrectomia totale allargata si pratica inoltre resezione della coda del pancreas, splenectomia ed a seconda dei casi anche resezione parziale od asportazione degli organi circostanti interessati.

Nella gastrectomia subtotale, dopo il distacco coloepiploico, si sezionano i vasi brevi ad eccezione dei superiori. Legatura delle arterie gastroepiploica destra e sinistra, della gastrica destra e della sinistra all'origine. In tal modo si possono asportare i linfonodi sottocardiali, della piccola e della grande curva, dell'arteria splenica, epatica e del tronco celiaco. In casi particolari si può eseguire la sezione dei vaghi e la splenectomia. La sezione gastrica cade in basso sulla prima porzione duodenale ed in alto qualche cm. al di sotto del cardias. Il moncone gastrico è vascolarizzato dai vasi brevi superiori e dai rami esofagei ed è costituito dal fondo che viene anastomizzato terminolateralmente con l'ansa digiunale. L'anastomosi è antecolica, con ansa afferente sulla piccola curva e con anastomosi secondo Brown alla base.

La *resezione gastroduodenale* per cancro non si distacca fondamentalmente da quella per ulcera se non per l'asportazione completa dei linfonodi delle varie stazioni e dell'omento.

Nella *resezione gastroesofagea* si mobilizza il terzo inferiore dell'esofago nell'addome e si seziona il pilastro destro fino al centro tendineo. Sezione della gastrica sinistra e dei vasi brevi. Lo stomaco viene sezionato circa a metà della sua porzione verticale riducendo l'ampiezza della bocca residua in modo che assuma un aspetto tubulare. Sezione dell'esofago 2 cm. al di sopra della neoplasia e sutura del moncone esofageo a quello gastrico con successiva invaginazione dell'anastomosi sullo stomaco. Lo stomaco stesso viene fissato al diaframma, dopo aver erniato nel mediastino la sua porzione superiore, così da evitare trazioni sull'anastomosi esofagogastrica termino-terminale.

L'intervento radicale praticato più frequentemente è la resezione gastroduodenale (37,9 %), seguito dalla gastrectomia totale (25,7 %), dalla gastrectomia totale allargata (19,1 %), dalla gastrectomia subtotale (14,5 %) e dalla resezione gastroesofagea (2,8 %) (graf. 1).

Nella tavola 5 sono riportati i dati numerici e percentuali che si riferiscono a tutti gli 854 malati, esaminati a seconda del tipo di trattamento chirurgico ed in relazione alla distribuzione per classi di età. La distribuzione secondo l'età dei malati dei vari tipi di intervento radicale, di intervento palliativo e degli interventi esplorativi non si discosta in genere da quella osservata sul totale dei casi, con una maggiore incidenza nel decennio 50-59 anni.

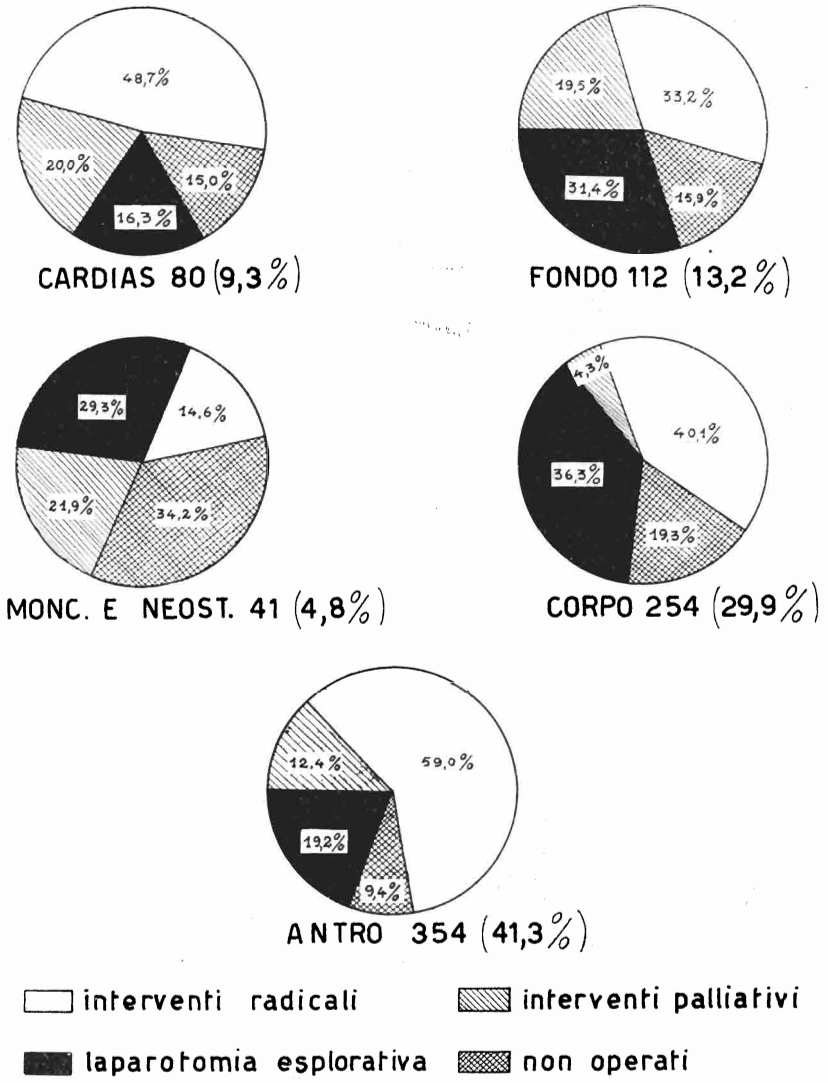
Un esame sulla distribuzione dei cancri dello stomaco secondo la sede ed il tipo di intervento (graf. 2) dimostra che nell'antro vengono effettuati con maggior frequenza rispetto alle altre sedi interventi radicali. Infatti questi vengono praticati nel 59 % dei tumori antrali, nel 48,7 % di quelli del cardias, nel 40,1 % di quelli localizzati nel corpo, nel 33,2 % di quelli originatisi nel fondo ed infine solo nel 14,6 % dei tumori situati in corrispondenza del moncone gastrico e dell'anastomosi gastrodigiunale. La frequenza più elevata con la quale si praticano interventi radicali nei tumori a sede antrale è dovuta al fatto che essi dimostrano una minor incidenza di diffusione locale o a distanza per via linfatica od ematica e presentano spesso una invasione linfonodale più limitata e che interessa stazioni più facilmente accessibili. È possibile perciò ottenere in un maggior numero di casi la radicalità anatomica e di conseguenza migliori risultati a distanza.

Le laparotomie esplorative sono praticate con maggiore frequenza nelle neoplasie situate nel corpo gastrico: questo intervento infatti viene eseguito nel 36,3 % dei tumori del corpo, nel 31,4 % di quelli del fondo e nel 29,3 % di quelli localizzati in corrispondenza del moncone gastrico o dell'anastomosi gastrodigiunale (graf. 2). Nei tumori situati in queste ultime sedi si osserva inoltre la più alta percentuale di casi non operati (34,2 %) o sottoposti ad intervento palliativo (21,9 %). Le neoplasie originatesi sul moncone e sul neostoma possono infatti, a causa della particolare situazione anatomica, diffondersi con maggiore facilità per contiguità o a distanza per via linfatica od ematica.

Da notare come nei tumori a sede cardiale sia praticato un intervento radicale in una buona percentuale di casi (48,7 %). Questo rilievo, che è in accordo con quanto riferiscono altri Autori, è dovuto probabilmente al fatto che le neoplasie cardiali per la loro sintomatologia sono in genere diagnosticate più precocemente. Poichè però i risultati a distanza non sono soddisfacenti e non sono proporzionati al numero di interventi radicali effettuati, bisogna ammettere che nei tumori localizzati nel cardias, a causa della loro diffusione a strutture anatomiche difficilmente accessibili e controllabili, non si ottenga una vera radicalità anatomica o che questa corrisponda raramente ad una radicalità biologica.

Popovyan e Frankfurt (1961) riferiscono che, su 406 cancri del cardias osservati dal 1950 al 1960, 141 non sono stati operati per rifiuto o per controindicazioni cliniche, 187 sono stati sottoposti a laparotomia esplorativa e 78 ad intervento radicale.

DISTRIBUZIONE SECONDO LA SEDE ED IL TIPO DI INTERVENTO DI 854 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO (*)



(*) in 13 casi (1,5%) la sede non è precisata

Grafico 2

Bittmann e Coll. (1962) affermano che dei loro 248 casi di cancro del cardias il 62,5 % è stato sottoposto ad intervento radicale.

Savinykh (1962) in una casistica di 1.517 tumori del cardias ha osservato che 547 (36 %) sono stati operati radicalmente.

Nel grafico 3 è presa in esame la frequenza con la quale sono rappresentate le varie sedi della neoplasia nell'intero gruppo degli interventi radicali e di quelli palliativi.

Per saper esattamente però con quale frequenza vengono praticati i vari tipi di intervento in una determinata sede è più opportuno consultare il grafico 2 nel quale sono prese in esame partitamente tutte le localizzazioni del tumore. In questo grafico, infatti, poichè la frequenza con la quale i vari tipi di intervento sono praticati nei tumori situati in una determinata sede è calcolata sul totale dei casi in essa osservati, si prescinde dalla maggiore o minore frequenza con la quale la neoplasia può insorgere in una sede piuttosto che in un'altra. Per esempio dal grafico 2 risulta che nei tumori del cardias è stato praticato un intervento radicale nel 48,7 % dei casi, mentre nel grafico 3, dato che le neoplasie localizzate nel cardias sono solamente 80, appare che di tutti gli interventi radicali effettuati dal 1946 al 1963 solo il 9,9 % riguardava i tumori cardiali.

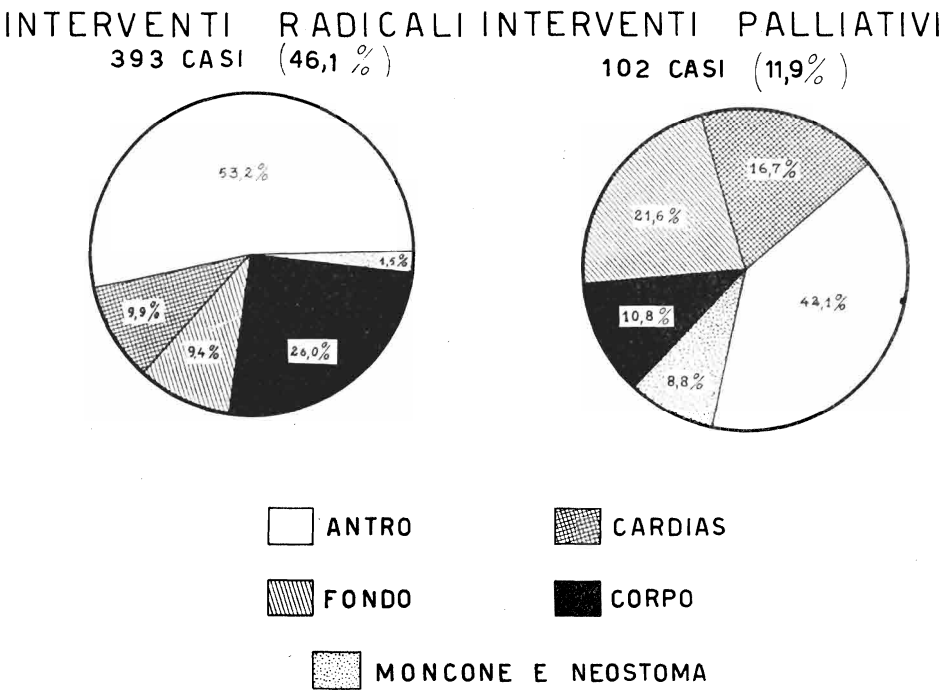


Grafico 3

Mortalità operatoria

Lo studio dei risultati immediati della terapia chirurgica prende in esame dati numerici e percentuali che si riferiscono, a seconda degli Autori, alla mortalità ospedaliera, alla mortalità operatoria a 30 o a 90 giorni, a mortalità immediate o chirurgiche non ben definite, ad una mortalità operatoria generica della quale non viene specificata la metodica di elaborazione, ma che in genere non è altro che la mortalità ospedaliera.

Nella nostra casistica abbiamo determinato la mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni. Questa metodica di elaborazione statistica ci è sembrata concettualmente più aderente alla realtà dei fatti, poichè permette di considerare tutti i decessi avvenuti per complicazioni mediche o chirurgiche insorte in conseguenza dell'intervento chirurgico e del trauma che esso comporta.

Una valutazione della mortalità a 30 giorni e di quella a 90 giorni presuppone un'indagine per rintracciare i pazienti sottoposti ad intervento e dimessi, poichè un certo numero di decessi si verifica appunto dopo la dimissione dall'Ospedale. Le cifre percentuali relative a questa mortalità vanno calcolate sul totale degli individui rintracciati, poichè, se fossero desunte dal totale degli operati, si avrebbero risultati certo migliori, ma statisticamente non esatti.

La determinazione della mortalità ospedaliera, i cui valori percentuali si determinano sul totale degli operati, è di attuazione più pratica, poichè basata sull'esame delle cartelle cliniche, ma non tiene conto dei decessi avvenuti dopo la dimissione per complicazioni mediche o chirurgiche conseguenti all'intervento e possibili anche ad una certa distanza da esso, nè di quelli dovuti a complicazioni insorte durante la degenza postoperatoria, ma verificatisi al domicilio, ove il paziente è stato trasportato su richiesta dei familiari.

È opportuno soprattutto per gli interventi radicali tener conto, oltre che della mortalità operatoria a 30 giorni, anche di quella a 90 giorni, poichè in tal modo si prendono in considerazione anche quei casi nei quali le complicazioni, determinatesi nel decorso postoperatorio, conducono a morte il paziente dopo il trentesimo giorno dall'intervento.

Con lo studio della mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni si considerano perciò anche i decessi conseguenti a complicazioni insorte dopo la dimissione dall'Ospedale, quelli dovuti a complicazioni presentatesi durante la degenza, ma avvenuti al domicilio del paziente, ed infine i casi nei quali le complicazioni postoperatorie provocano un notevole prolungamento della degenza e conducono a morte dopo il 30° giorno dall'intervento.

Le cifre percentuali relative alla mortalità ospedaliera ed a quella operatoria a 30 giorni non sono confrontabili, poichè con la prima si prendono in considerazione i decessi avvenuti durante la degenza postoperatoria, mentre con la seconda si tiene conto di quelli avvenuti entro 30 giorni

dall'intervento. Poichè la durata della degenza postoperatoria, pur dipendendo da numerosi fattori, non arriva in genere a 30 giorni, la mortalità ospedaliera non include un certo numero di decessi avvenuti dopo la dimissione dall'Ospedale, ma entro 30 giorni dall'intervento chirurgico.

Per questi motivi la mortalità ospedaliera risulta percentualmente sempre inferiore alla mortalità operatoria a 30 giorni.

Abbiamo anche noi determinato per gli interventi radicali praticati dal 1946 al 1963 i valori percentuali della mortalità ospedaliera, che risultano inferiori a quelli relativi alla mortalità operatoria a 30 giorni (16,3 % contro 23,3 per cento). Dall'esame della tavola 7 appare evidente come un identico raffronto tra i due tipi di mortalità per i vari interventi radicali si risolva sempre a vantaggio dell'ospedaliera.

Tav. 7 - MORTALITÀ NEGLI INTERVENTI RADICALI PER CANCRO DELLO STOMACO PRATICATI NEL PERIODO 1946-63

INTERVENTO	MORTALITÀ OSPEDALIERA	MORTALITÀ OPERATORIA A 30 GG.
Gastrectomia totale allargata . . .	34,6	36,2
Gastrectomia totale radicale . . .	20,7	32,9
Gastrectomia subtotale	3,5	4,0
Resezione gastroduodenale	8,7	15,9
Resezione gastroesofagea	11,1	20,0
TOTALE . . .	**16,3**	**23,3**

Walters e Coll. (1943) in 2.772 operazioni radicali effettuate dal 1907 al 1938 hanno rilevato una mortalità ospedaliera del 16,2 %.

Valdoni (1951) in 163 interventi radicali praticati dal 1940 al 1946 ha avuto morti operatorie pari al 10,4 %.

Favacchio (1952) ha osservato nella sua casistica degli interventi radicali una mortalità ospedaliera a 15 giorni dall'intervento del 14,2 % per gli uomini e del 6 % nelle donne.

In una serie di 605 casi radicalmente operati dal 1936 al 1953 Wangensteen riferisce una mortalità operatoria del 20 % per il periodo 1936-1939, del 7 % per quello 1940-1949 e del 6 % per quello 1950-1953.

La mortalità ospedaliera determinata da Mikhireva (1961) su 990 operazioni radicali è del 5,7 %, mentre quella osservata da Hoerr (1961) su 125 interventi radicali e 31 palliativi è rispettivamente del 7,2 % e del 19,3 %.

Ruggieri (1961) ha osservato una mortalità operatoria a 30 giorni del 12,1 % in 124 interventi radicali, del 7,6 % in 26 palliativi e del 10,3 % in 58 esplorativi.

Placitelli (1961) in una casistica di 1.527 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (radicale, palliativo od esplorativo) ha rilevato una mortalità ospedaliera globale pari all'11,4 %, mentre nei soli interventi radicali (853 casi) essa era del 12,5 %.

La mortalità operatoria negli interventi radicali è stata nei 270 casi di Brown (1961) del 17 %, nei 90 di Schersten (1961) dell'8,9 %, nei 304

di Larmi (1962) del 13,2 %, nei 160 di Autio e Coll. (1962) del 6,2 % ed infine nei 93 di Ferguson e Nusbaum (1963) dell'8,6 %.

I dati della mortalità operatoria negli interventi radicali riferiti nella letteratura spesso non possono essere confrontati e sono discordanti. Infatti la mortalità operatoria è in rapporto all'età, al sesso dei pazienti, alla sede, allo stadio evolutivo ed al tipo istologico della neoplasia, ai criteri di operabilità, al tipo di intervento ed alla tecnica adottata ed inoltre i suoi valori sono strettamente dipendenti dal periodo a cui si riferisce una casistica e dalla metodica di elaborazione.

Nella nostra casistica su 221 interventi esplorativi e 102 palliativi praticati dal 1946 al 1963 i rintracciati sono stati rispettivamente 181 (81,9 per cento) e 78 (76,4 %). Le mortalità operatorie a 30 ed a 90 giorni sono state in questo periodo per gli interventi esplorativi del 13,8 % e del 39,2 % e per i palliativi del 14,1 % e del 50 %.

Prendendo in esame la mortalità operatoria a 30 giorni nei due periodi 1946-1958 e 1958-1963 si osserva che essa è lievemente diminuita : per gli interventi esplorativi è passata dal 16,5 % all'11,1 % e per i palliativi dal 15,1 % al 13,3 % (tav. 8). La mortalità operatoria a 90 giorni è invece rimasta praticamente invariata nei due periodi ; bisogna però tener presente che l'elevato numero di decessi che si verificano entro 90 giorni dagli interventi esplorativi o palliativi è dovuto più che a complicazioni postoperatorie alla progressiva evoluzione della neoplasia.

Tav. 8 – MORTALITÀ OPERATORIA NEI CASI DI CANCRO DELLO STOMACO OSSERVATI NEI PERIODI 1946-58 E 1958-63, SECONDO IL TIPO D'INTERVENTO

TIPO DI INTERVENTO	OPERATI NEL PERIODO 1946-58					OPERATI NEL PERIODO 1958-63				
	Rintracciati	Morti				Rintracciati	Morti			
		a 30 giorni		a 90 giorni			a 30 giorni		a 90 giorni	
		N	%	N	%		N	%	N	%
Esplorativo	91	15	*16,5*	35	*38,5*	90	10	*11,1*	36	*40,0*
Palliativo	33	5	*15,1*	16	*48,5*	45	6	*13,3*	23	*51,1*
Radicale.	189	57	*30,1*	68	*36,0*	151	22	*14,6*	28	*18,5*
TOTALE . . .	**313**	**77**	***24,6***	**119**	***38,0***	**286**	**38**	***13,3***	**87**	***30,4***

Su 393 pazienti sottoposti ad intervento radicale dal novembre 1946 all'agosto 1963 ne sono stati rintracciati 340 (86,5 %). Per gli interventi radicali praticati in questo periodo le cifre percentuali relative alla mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni, determinate sui 340 rintracciati, sono rispettivamente del 23,3 % (79 casi) e del 28,2 % (96 casi).

Allo scopo di valutare nel tempo il miglioramento delle tecniche chirurgiche e l'affinamento delle metodiche anestesiologiche, nella tavola 9

abbiamo preso in esame per gli interventi radicali la mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni nei periodi novembre 1946-agosto 1958 (189 rintracciati su 220) e settembre 1958-agosto 1963 (151 rintracciati su 173). Le cifre percentuali relative alla mortalità operatoria a 30 giorni sono scese dal 30,1 % al 14,6 %, mentre le cifre relative a quella a 90 giorni dal 36 % al 18,5 %.

Prendendo in esame singolarmente i vari tipi di intervento radicale, si osserva la lieve riduzione della mortalità nelle resezioni gastroduodenali e la notevole diminuzione di essa nelle gastrectomie totali radicali ed allargate. Infatti la mortalità operatoria a 30 giorni è passata per le gastrectomie totali allargate dal 43,4 % del 1946-1958 al 16,7 % del 1958-1963 mentre per le gastrectomie totali radicali dal 43,7 % al 20,9 %.

Per quanto riguarda la gastrectomia subtotale, che presenta tra i vari tipi di intervento radicale la più bassa mortalità operatoria, bisogna notare che l'aumento di quest'ultima nel periodo 1958-1963 è probabilmente da mettere in rapporto con il maggior numero di interventi di tale tipo praticati in questo periodo (38 rispetto ad 11 del 1946-1958). Le cifre percentuali ottenute nel periodo 1958-1963 sono ovviamente le più vicine alla realtà in quanto, essendo state determinate su un maggior numero di casi, presentano una maggiore attendibilità statistica.

Tav. 9 – Mortalità operatoria nei casi di cancro dello stomaco operati nei periodi 1946-58 e 1958-63, secondo il tipo d'intervento radicale

Interventi radicali	Operati nel periodo 1946-58					Operati nel periodo 1958-63				
	Rintracciati	Morti				Rintracciati	Morti			
		a 30 giorni		a 90 giorni			a 30 giorni		a 90 giorni	
		N	%	N	%		N	%	N	%
Gastrectomia totale allargata	53	23	*43,4*	28	*52,8*	18	3	*16,7*	5	*27,8*
Gastrectomia totale radicale	48	21	*43,7*	24	*50,0*	43	9	*20,9*	10	*23,2*
Gastrectomia subtotale . .	11	—	—	—	—	38	2	*5,3*	4	*10,5*
Resezione gastroduodenale	74	12	*16,2*	15	*20,3*	45	7	*15,6*	8	*17,8*
Resezione gastroesofagea .	3	1	*33,3*	1	*33,3*	7	1	*14,3*	1	*14,3*
Totale . . .	**189**	**57**	***30,1***	**68**	***36,0***	**151**	**22**	***14,6***	**28**	***18,5***

I dati della mortalità nella resezione gastroesofagea hanno un valore relativo a causa dell'esiguità del numero di tali interventi.

Riferiamo alcuni dati della letteratura sulla mortalità operatoria nei vari tipi di intervento radicale.

Pack e McNeer (1943), in un esame effettuato su 289 casi, personali e della letteratura, di gastrectomia totale, hanno ottenuto valori della mortalità operatoria del 37,6 %.

Nelle gastrectomie totali Smith (1947) ha osservato alla Lahey Clinic una mortalità operatoria del 41,3 % nel periodo 1927-1942 e del 16,3 % nel 1942-1945, mentre Forni (1949) riferisce una mortalità operatoria del 41,7 % e Fasiani (1949) del 25 %.

Shibanova (1960) in 432 casi di resezione semplice o subtotale ha rilevato una mortalità ospedaliera del 5,1 %; Sukhin (1961) per gli stessi interventi del 4,3 %.

D'Errico (1961), su 406 casi osservati dal 1955 al 1961, ha praticato 72 gastrectomie subtotali e 68 gastrectomie totali con una mortalità operatoria rispettivamente dell'8,3 % e del 22 %.

Ruggieri (1961) riferisce una mortalità operatoria a 30 giorni del 10,9 % nelle resezioni distali e del 16,2 % nelle gastrectomie totali.

Gilbertsen e Hollenberg (1962) distinguono le gastrectomie totali in curative e palliative: nelle prime la mortalità operatoria è del 20,7 %, nelle seconde del 38,1 %; le gastrectomie parziali invece presentano una mortalità operatoria del 9,9 % quando sono curative e del 25 % quando sono ritenute palliative.

La mortalità operatoria rilevata nelle sole gastrectomie totali radicali è del 33 % per Lahey e Marshall (1944), del 44,2 % per Waugh e Fahlund (1945), del 12,9 % per Remine e Priestley (1952), dell'8,7 % per Marshall e Uram (1954), dell'11,4 % per McNeer e Pack (1954), del 16,4 % per Fly e Coll. (1958), del 22,2 % per Lawrence e McNeer (1960), del 20 % per Fegiz (1962), del 40,3 % per Barber e Coll. (1963).

Nelle gastrectomie totali allargate la mortalità operatoria subisce notevoli oscillazioni a seconda del procedimento che si associa alla gastrectomia ed a seconda che sia praticata dai vari Autori per « necessità » o per « principio ». Valdoni (1951) nei 51 casi operati dal 1940 al 1946 ha avuto una mortalità operatoria del 28 %.

Quando si pratica, oltre alla gastrectomia totale, una exeresi del grande omento, della coda del pancreas e della milza, la mortalità operatoria è del 26,3 % per McNeer e Pack (1954), del 23,3 % per McNeer e Coll. (1956) e del 19,2 % per Lawrence e McNeer (1960).

Fegiz (1962) rileva una mortalità immediata del 32 % quando alla gastrectomia si associa la resezione della coda del pancreas, del 40 % se si pratica una resezione del colon e del 50 % quando è necessaria una resezione epatica.

Barber e Coll. (1963), in una serie di 414 gastrectomie totali per cancro praticate alla Mayo Clinic del 1917 al 1961, hanno osservato che nelle gastrectomie totali allargate la mortalità ospedaliera è del 28,8 % quando si pratica pancreatectomia parziale, splenectomia ed omentectomia, del 16,7 % nei casi operati di splenectomia ed omentectomia e dell'11,8 % se si asporta il solo omento. Poichè la pancreatectomia parziale presenta elevate percentuali di mortalità operatoria e d'altro canto, come essi hanno osservato, non

migliora la prognosi, tali Autori consigliano di non praticarla sistematicamente, ma solo nei casi nei quali si renda necessario.

Nella tavola 10 è presa in esame la mortalità operatoria a 30 giorni negli interventi radicali della nostra casistica in rapporto alla causa del decesso, che è stata determinata clinicamente o con l'esame necroscopico in 64 casi su 79. In 15 casi non è stato possibile precisare la causa di morte, perchè questa si è verificata dopo la dimissione del paziente. Come risulta dalla tabella la mortalità operatoria è dovuta nella maggior parte dei casi a peritonite (40,7 %), a complicazioni cardiovascolari (34,4 %) od a complicazioni bronco-polmonari (20,4 %).

Tav. 10 – 64 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO MORTI ENTRO 30 GIORNI DALL'INTERVENTO RADICALE, SECONDO LA CAUSA DEL DECESSO E IL TIPO D'INTERVENTO (*a*)

CAUSA DEL DECESSO	TIPO D'INTERVENTO					TOTALE	
	Gastrectomia totale allargata	Gastrectomia totale radicale	Gastrectomia subtotale	Resezione gastroduodenale	Resezione gastroesofagea	Dati assoluti	Dati percentuali
Complicazioni cardiovascolari . .	10	7	1	3	1	22	*34,4*
Complicazioni bronco-polmonari	5	4	1	2	1	13	*20,4*
Embolia polmonare.	—	—	—	1	—	1	*1,5*
Peritonite	11	10	—	5	—	26	*40,7*
Complicazioni renali	—	—	—	1	—	1	*1,5*
Ematemesi e melena	—	—	—	1	—	1	*1,5*
TOTALE	**26**	**21**	**2**	**13**	**2**	**64**	***100,0***

(*a*) In 15 casi su 79 non è stato possibile precisare la causa del decesso

Nelle gastrectomie totali si osserva una maggiore incidenza della mortalità operatoria, sia per complicazioni cardiovascolari e polmonari conseguenti al notevole trauma operatorio che tali interventi comportano, sia per peritonite, dovuta nella quasi totalità dei casi a deiscenza delle suture in un tratto più o meno ampio dell'anastomosi.

Le difficoltà di effettuare una anastomosi che garantisca la tenuta nelle resezioni per neoplasia dello stomaco è dovuta, secondo Ruggieri (1961), in parte al fatto che nei cancerosi si osserva frequentemente una ipoproteinemia, che rallenta i processi di cicatrizzazione ed in parte ad uno stato di imbibizione edematosa delle pareti dello stomaco, che così non offrono una solida presa ai punti di sutura. Per ovviare a questo inconveniente ricorriamo nella nostra Scuola negli interventi chirurgici per cancro dello stomaco a vari artifizi di tecnica tra i quali l'esecuzione in lino di ambedue i piani di sutura.

L'elevata frequenza di mortalità operatoria per deiscenza delle suture nelle gastrectomie totali è dovuta soprattutto ad alcuni inconvenienti di ordine anatomico, che i vari artifizi di tecnica ai quali si ricorre nel praticare l'anastomosi esofago-digiunale non sempre riescono ad ovviare. Il moncone esofageo infatti non offre una solida presa ai punti di sutura a causa della scarsa consistenza del tessuto, della particolare struttura anatomica del rivestimento muscolare il cui strato a fibre longitudinali è più spesso di quello a fibre circolari, dell'assenza di un rivestimento sieroso, della esiguità dell'irrorazione arteriosa dimostrata nell'esofago terminale.

I vari espedienti di tecnica, tra i quali la metodica particolare con la quale vengono posti i punti di sutura, l'accorgimento di evitare ogni trazione sul moncone esofageo, la peritoneizzazione realizzata in vari modi dell'anastomosi, le dissezioni particolari dell'esofago terminale ai fini di garantire una sufficiente irrorazione arteriosa, non riescono sempre ad ovviare a tali inconvenienti.

Che la più elevata mortalità operatoria negli interventi di gastrectomia totale sia in relazione a questi motivi lo dimostra il fatto che su 57 interventi di gastrectomia subtotale non vi è stato nessun decesso per peritonite e che su 149 resezioni gastroduodenali se ne sono osservati solo 5.

Walters e Coll. (1943), su 368 casi di mortalità ospedaliera sottoposti a riscontro autoptico, hanno osservato che la morte si verifica più frequentemente per peritonite (42,4 %) e per polmonite (21,3 %); seguono con percentuali inferiori altre cause tra le quali insufficienze miocardica o renale, embolia polmonare, emorragie.

La mortalità operatoria nella casistica di Donhauses (1962) è dovuta più frequentemente a peritonite, polmonite e complicazioni cardiocircolatorie ed in un minor numero di casi ad altre cause tra le quali embolia, emorragie ed occlusione intestinale.

Conclusioni

La distribuzione degli 854 casi osservati secondo l'età ed il sesso dimostra che i maschi rappresentano il 69,7 % e che la classe d'età 50-59 anni è la più colpita (36,5 %) sia nei maschi che nelle femmine.

In uno studio sulla frequenza del cancro nelle varie sedi non sembra opportuno seguire la suddivisione dello stomaco in territori linfatici, poichè, anche in condizioni normali, per la presenza delle numerose anastomosi linfatiche nella sottomucosa e nella sottosierosa, la linfa da essi proveniente è drenata solo di preferenza nei linfonodi satelliti e poichè nei processi neoplastici in particolare, per l'alterato drenaggio linfatico che essi determinano, si possono osservare in molti casi metastasi anche in linfonodi situati a distanza e non dipendenti dal territorio sede della neoplasia.

La sede più frequentemente interessata è quella antrale (41,3 %). Bisogna tener presente però che non sempre è possibile determinare esattamente la sede primitiva di insorgenza della neoplasia, poichè essa può interessare nella sua evoluzione anche zone contigue a quella in cui si è originata.

Una classificazione volta a definire la frequenza dei vari tipi istologici può incontrare qualche difficoltà in rapporto al non raro reperto microscopico di aree a struttura istologica diversa da quella fondamentale, in base alla quale peraltro si determina sempre l'appartenenza ad un tipo piuttosto che ad un altro.

Gli adenocarcinomi sono i più frequentemente rappresentati (64,5 %) seguiti dai carcinomi (28,8 %) e dai sarcomi (5,8 %). Il tipo istologico che si presenta nel maggior numero dei casi è l'adenocarcinoma semplice (39,5 per cento).

Il 15,1 % dei pazienti osservati non presentava nemmeno all'esame istologico metastasi linfonodali nè diffusione locale o a distanza per via ematica.

I casi nei quali è presente esclusivamente diffusione per via linfatica sono il 49,2 %. Se si aggiungono quelli in cui, oltre alle metastasi linfonodali, è stata rilevata una diffusione extraparietale o per via ematica, la frequenza di tutti i casi con interessamento linfonodale risulta essere pari al 60 %.

L'esame della distribuzione dei cancri dello stomaco secondo il tipo istologico e lo stadio evolutivo spiega in parte la migliore sopravvivenza a 5 anni nei sarcomi e negli adenocarcinomi riferita nella letteratura ed anche da noi constatata. Infatti l'assenza di invasione linfonodale e di diffusione per contiguità e a distanza per via ematica è stata rilevata nel 62,5 % dei sarcomi, nel 26,2 % degli adenocarcinomi e nel 22 % dei carcinomi. Inoltre i casi di associazioni multiple (contemporaneo interessamento di due o più stazioni linfonodali associato a diffusione extraparietale o per via ematica o ad altre voci contemplate nello stadio evolutivo), che sono indice di una più avanzata evoluzione della neoplasia, sono presenti nel 16,7 % dei sarcomi, nel 48 % degli adenocarcinomi e nel 56,9 % dei carcinomi.

Poichè degli 854 pazienti da noi osservati il 12,5 % non è stato operato per controindicazioni cliniche ed il 3,6 % per rifiuto, l'indice di operabilità è dell'83,9 %. L'elevato numero dei pazienti operati è in rapporto ai progressi farmacologici ed al perfezionamento delle tecniche di rianimazione, che permettono di praticare un intervento anche nei pazienti nei quali in passato vi era una netta controindicazione clinica, come in quelli affetti da gravi stati morbosi di pertinenza medica ed in età avanzata. Lo dimostra il fatto che, dei 77 pazienti di età superiore ai 70 anni da noi osservati, il 36,3 % è stato sottoposto ad intervento radicale.

L'indice di radicalità, che rappresenta la frequenza percentuale degli operati radicalmente, è nella nostra casistica del 46,1 %.

Seguendo i concetti già esposti da Valdoni nel 1951 sulla necessità di praticare una linfoadenectomia completa e sistematica per ottenere la radicalità anatomica, nella nostra Scuola la gastrectomia totale non viene praticata in tutti i casi di cancro dello stomaco, ma solo nelle neoplasie del cardias, del fondo, della porzione verticale della piccola curva ed in quelle dell'antro con diffusione verso il cardias. Negli altri casi si preferisce praticare una resezione gastroduodenale o una gastrectomia subtotale, che presentano una minore mortalità operatoria, garantiscono ugualmente, grazie alla linfoadenectomia sistematica e totale, la radicalità anatomica ed offrono i migliori risultati a distanza. L'intervento radicale praticato più frequentemente è la resezione gastroduodenale (37,9 %), seguito dalla gastrectomia totale (25,7 %), dalla gastrectomia totale allargata (19,1 %), dalla gastrectomia subtotale (14,5 %) e dalla resezione gastroesofagea (2,8 %).

L'esame della distribuzione dei tipi di intervento rispetto alla sede dimostra che nell'antro vengono effettuati con maggior frequenza in confronto alle altre sedi interventi radicali. Infatti questi vengono praticati nel 59 % dei tumori antrali, nel 48,7 % di quelli del cardias, nel 40,1 % di quelli del corpo, nel 33,2 % di quelli originatisi nel fondo ed infine in solo il 14,6 % dei tumori situati in corrispondenza del moncone gastrico o dell'anastomosi gastrodigiunale. Nei tumori dell'antro vengono praticate con maggiore frequenza operazioni radicali, poichè essi presentano una minore incidenza di diffusione locale o a distanza per via linfatica od ematica.

Mentre i valori della mortalità ospedaliera si desumono dal totale degli operati in base all'esame delle cartelle cliniche, quelli della mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni sono calcolati sul totale dei casi rintracciati.

Perchè non sfugga nessuno dei decessi conseguenti all'intervento, è opportuno determinare per i pazienti operati radicalmente la mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni. In tal modo infatti si considerano anche i decessi causati da complicazioni insorte dopo la dimissione dall'Ospedale, quelli dovuti a complicanze postoperatorie, ma avvenuti al domicilio del paziente, ed infine quei casi nei quali le complicazioni, determinatesi durante il decorso postoperatorio, prolungano la degenza e causano la morte dopo il 30° giorno dall'intervento.

Negli interventi radicali abbiamo osservato che la mortalità ospedaliera è del 16,3 %, mentre la mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni sono rispettivamente del 23,3 % e del 28,2 %.

Confrontando i periodi 1946-1958 e 1958-1963 per valutare i miglioramenti dei risultati immediati della terapia chirurgica radicale del cancro dello stomaco, appare che la mortalità operatoria a 30 giorni è scesa dal 30,1% al 14,6 % e che quella a 90 giorni è passata dal 36 % al 18,5 %. Tra i vari tipi di intervento radicale la diminuzione più evidente si è avuta nelle gastrectomie totali radicali e nelle allargate, nelle quali la mortalità operatoria a 30 giorni è scesa rispettivamente dal 43,7 % al 20,9 % e dal 43,4 % al 16,7 %.

I decessi operatori sono dovuti nel 40,7 % a peritonite, nel 34,4 % a complicazioni cardiovascolari, nel 20,4 % a complicazioni bronco-polmonari ed in minor numero di casi ad altre cause.

RIASSUNTO

Sono presi in esame 854 casi di cancro dello stomaco osservati dal novembre 1946 all'agosto 1963 negli Istituti di Patologia Chirurgica prima e di Clinica Chirurgica poi dell'Università di Roma.

I rilievi statistici riguardano l'età, il sesso, la sede, il tipo istologico e lo stadio evolutivo della neoplasia, le indicazioni all'intervento, il tipo di intervento, gli esiti immediati e le cause della mortalità operatoria.

RÉSUMÉ

On examine 854 cas de cancer de l'estomac observés de novembre 1946 à août 1963 auparavant dans l'Institut de Pathologie Chirurgicale et ensuite dans la Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome.

Les renseignements statistiques portent sur : âge, sexe, localisation, type histologique et stade évolutif de la néoplasie, indications et type d'intervention, résultats immédiats et causes de décès par intervention.

SUMMARY

854 cases of stomach cancer observed from November 1946 to August 1963, first at the Institute of Clinical Pathology and then at the Institute of Clinical Surgery of the Rome University are examined.

Statistical information concerns age, sex, site, histological type and stage of development of neoplasm, reasons for operating, the type of operation, the immediate results and the causes of operation deaths.

BIBLIOGRAFIA

AGRESTI A. : *Anatomia patologica del cancro gastrico.* Relaz. 2° Congr. Naz., Atti Soc. Ital. Cancerologia, III, 69, nov. 1961.

AUTIO V., HYTTINEN A., LAUREN P., VIIKARI S.: *Therapeutic possibilities in gastric cancer and factors affecting its prognosis.* Duodecim, Helsinki, 78, 15, 703, 1962.

BARBER K. W., REMINE W. H., PRIESTLEY J. T., GAGE R. P.: *A critical evaluation of total gastrectomy.* Arch. Surg., 87, 1, 23, 1963.

BITTMANN O., KORHOŇ M., KRČ C. : *Cancer of the cardia. I - Clinical findings and postoperative results.* Cs. Gastroent., Vyz., 16, 6, 446, 1962.

BORRMANN R. : *Geschwulste des Magens und Duodenums,* in Henke-Lubarsch, Anatomie und Histologie, Berlin 1926.

BRENIER J. L. : *Du problème ganglionnaire dans la gastrectomie pour cancer. Les curages de l'espace rétro-duodeno-pancréatique et du pédicule hépatique.* J. chir., 80, 3, 361, 1960.

BROWN J. G. : *Treatment of gastric cancer.* Med. J. Aust., 48, II, 8, 297, 1961.

BROWN C. H., MERLO M., HAZARD J. B. : *Clinical study of five-year survivors after surgery for gastric carcinoma. Report of fifty-eight patients, including twelve fifteen-year survivors.* Gastroenterology, 40, 2, 188, 1961.

COLLER F. A., KAY E. B., MCINTYRE R. S. : *Regional lymphatic metastases of carcinoma of the stomach.* Arch. Surg., 43, 748, 1941.

CONTI A. : *Etiopatogenesi del cancro dello stomaco.* Relaz. 2° Cong. Naz., Atti Soc. Ital. Cancerologia, III, 19, nov. 1961.

D'ERRICO G. : *Discussione sulle Relazioni del 2° Congr. Naz. Soc. Ital. Cancerologia.* Atti Soc. Ital. Cancerologia, IV, 138, 9-11 nov. 1961.

DONHAUSES J. C. : *Carcinoma of stomach. Analysis of cases, Albany Medical Center Hospital, 1935-1958 inclusive.* Arch. Surg., 84, 3, 353, 1962.

FASIANI G. M. : *Gastrectomia totale.* Arch. Atti Soc. It. Chir., Rel. LI Congr., Ott.-nov. 1949.

FAVACCHIO G. : *Rendiconto statistico per sei anni sul carcinoma dello stomaco.* Pol., Sez. Chir., LIX, 1952.

FEGIZ G. : *Considerazioni su indicazioni e problemi particolari della gastrectomia totale e controllo a distanza dei risultati.* Il Progr. Med., XVIII, 13, 417, 1962.

FERGUSON L. K., NUSBAUM M. : *Survival after surgical treatment of carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 158, 1, 51, 1963.

FICARI A., GENTILESCHI E. : *Sulla diffusione linfonodale retro-duodeno-pancreatica nella terapia chirurgica del cancro dello stomaco.* Chir. Gen. VIII, 719, 1959.

FLY D. A. Jr., PRIESTLEY J. T., COMFORT M. W., GAGE R. P. : *Total gastrectomy : mortality and survival.* Ann. Surg., 147, 760, 1958.

FORNI G. : *Gastrectomia totale per carcinoma diffuso dello stomaco.* Rass. Int. Clin. Ter., 29, 9-10, 1949.

FUJIMAKI M. : *The lymphatic spread of gastric carcinoma in surgical specimens.* Acta Med. Biol., 8, 2, 83, 1960.

GENTILESCHI E. : *La diffusione linfatica del cancro dello stomaco.* Ann. Ital. Chir. XXXVIII, II, 129, 1960.

GHEZZI C., CLERICI-LORENZINI A. : *Rilievi istopatologici analitici e clinici su 312 tumori gastrici.* Rass. Clin. Scient. Ist. Bioch. Ital., 37, II, 315, 1961.

GILBERTSEN V. A. HOLLENBERG M. : *The results of surgery for cancer of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 115, 5, 543, 1962.

GUEULLETTE R. : *Chirurgie de l'estomac.* Masson Ed., Paris 1956.

HOERR S. O. : *Carcinoma of the stomach.* Am. J. Surg., 101, 3, 284, 1961.

KUNIZINA T. A., OLINA I. I., SIDELNIKOVA E. V. : *Immediate and late results of the surgical treatment of gastric cancer.* Vopr. Onkol, 7, 12, 78, 1961.

LAHEY F. H., MARSHALL S. F. : *Indications for, and experiences with, total gastrectomy : based upon 73 cases of total gastrectomies.* Ann. Surg., 119, 300, 1944.

LARMI T. K. I. : *Partial and total gastrectomy as surgical treatment of gastric carcinoma. A follow up of 152 cases.* Ann. Chir. Gyn. Fenn., 51, 2, 199, 1962.

LAWRENCE W. J. Jr., MCNEER G. : *An analysis of the role of radical surgery for gastric cancer.* Surg., Gyn., Obst., III, 691, 1960.

MARSHALL S. F., URAM H. : *Total gastrectomy for gastric cancer: effect upon mortality, morbidity and curability.* Surg. Gyn Obst. 99, 657, 1954.

MCNEER G., LAWRENCE W. Jr., ORTEGA L. G., SUNDERLAND D. A. : *Early results of extended total gastrectomy for cancer.* Cancer, 9, 1153, 1956.

MCNEER G., PACK G. T. : *Postoperative mortality following total gastrectomy.* Cancer, 7, 1010, 1954.

MEISSNER W. H. : *Malignancy of gastric cancer.* J. Nat. Cancer Institute, 10, 533, 1949

MESSINETTI S., TOMMASEO T. : *La diffusione linfatica regionale del cancro dello stomaco.* Ann. Ital. Chir., XXXIII, IX, 793, 1956.

MIKHIREVA T. N. : *Immediate and late results of the surgical treatment of gastric carcinoma.* Vopr. Onkol., 7, 12, 74, 1961.

MIKULÁŠ S.: *Kyptovè karcinomy zaludka.* Csl. Gastroent. Vyz, 15, 2, 135, 1961.

PACK G. T., MCNEER G. : *Total gastrectomy for cancer: a review of the literature and an original report of twenty cases.* Surg. Gyn. Obst., 77, 265, 1943.

PETTINARI V. : *Il cancro dello stomaco.* Tumori, 15, 248, 1929.

PLACITELLI G. : *Discussione sulle relazioni del 2° Congr. Naz. Soc. Ital. Cancerologia.* Atti Soc. Ital. Cancerologia, IV, 133, 9-11 nov. 1961.

POPOVYAN I. M., FRANKFURT L. A. : *Gastrectomy in cancer of the stomach.* Vestn. Khir., 87, 7, 54, 1961.

POPOVYAN I. M., FRANKFURT L. A. : *Clinical features and surgical treatment of cancer of the cardia.* Nov. Khir., Arkh., 230, 11, 1961.

RANSON H. K. : *Cancer of the stomach.* Surg. Gyn. Obst. 96, 275, 1953.

RAPANT V. : *Carcinoma of the stomach after resection and G. E. A. for peptic gastroduodenal ulcer.* Neoplasma, 8, 3, 289, 1961.

REMINE W. H., PREISTLEY J. T. : *Late results after total gastrectomy.* Surg. Gyn. Obst., 94, 519, 1952.

RUGGIERI E. : *Il problema chirurgico del cancro dello stomaco.* Rel. 2° Congr. Naz., Atti Soc. Ital. Cancerologia, III, 326, nov. 1961.

RUGGIERI E. : *Qualche considerazione sul problema diagnostico del cancro dello stomaco.* Rel. 2° Congr. Naz., Atti Soc. Ital. Cancerologia III, 315, nov. 1961.

SAVINYKH A. G. : *Thirty years of experience in the surgical treatment of cancer of the cardia.* Vopr. Onkol., 8, 6, 7, 1962.

SCHERSTEN T. : *Cancer of the stomach. Five-year survival after resection.* Nord Med., 66, 29, 1018, 1961.

SHAHON D. B., HOROWITZ S., KELLY W. D. : *Cancer of the stomach; an analysis of 1152 cases.* Surg., 39, 204, 1956.

SHIBANOVA E. G. : *Late results of operative treatment of carcinoma of the stomach.* Sov. Med., 24, 8, 66, 1960.

SIDORENKO L. H. : *Main prognostic factors in carcinoma of the stomach.* Nowotwory, 12, 1, 1, 1962.

SMITH F. H. : *Total gastrectomy.* Surg. Gyn. Obst., 84, 237, 1947.

SUKHIN V. S. : *Cancer of the stomach.* Vopr. Onkol., 7, 1, 94, 1961.

TASHIRO S. : *Prognosis of gastric cancer.* Current Med., 7, 2, 157, 1960.

TSEL E. A. : *Total gastrectomy for cancer of the stomach.* Vopr. Onkol 7, 5, 21, 1961.

TSEL E. A. : *Nearly total gastrectomy for carcinoma.* Vopr. Onkol. 8, 3, 61, 1962.

VALDONI P. : *La gastrectomia totale allargata per cancro.* La Chir. Generale, 1, 1, 1951.

VALDONI P., FICARI A. : *La statistica nella valutazione dei risultati della terapia chirurgica dei tumori.* Relazione II Simposio di Statistica Medica 27-28 ottobre 1963.

VALDONI P., LANZARA A. : *Trattamento chirurgico del cancro dell'esofago e del cardias nella nostra esperienza*. Atti II Congr. Naz. Chir. Tor., I, 1-2 giugno 1951.

VOLINSKY I. M. : *Immediate and late results of gastrectomy for cancer*. Vopr. Onkol., 6, 11, 99, 1960.

WALTERS W. : *Development in the treatment of cancer of the stomach at the Mayo Clinic since 1907*. A. M. A. Arch. Surg., 80, 6, 1043, 1960.

WALTERS W., GRAY H. K., PRIESTLEY J. T. : *Carcinoma and other malignant lesion of the stomach*. Saunders Ed., Philadelphia and London, 1943.

WANGENSTEEN O. H. citato da BRENIER.

WANGENSTEEN O. H. : *The problem of gastric cancer*. J. A. M. A., 134, 1161, 1947.

WANGENSTEEN O. H., LEWIS F. J., ARHELGER S. W., MULLER J. J., MCLEAN L. D. : *An interim report upon the « second look » procedure for cancer of the stomach, colon and rectum for « limited intraperitoneal carcinosis »*. Surg., Gyn., Obst., 99, 257, 1954.

WAUGH J. M., FAHLUND G. T. R. : *Total gastrectomy*. Surg. Clin. N. Am. 25, 903, 1945.

WELCH C. E., WILKINS E. W. Jr. : *Carcinoma of the stomach*. Ann. Surg. 148, 666, 1958.

Dott. Elio De Bella
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

RILIEVI CLINICO-STATISTICI SU 307 CASI DI CANCRO DELLA MAMMELLA

Nello studio dei tumori maligni l'indagine statistica assume un particolare interesse. La mancanza di conoscenza circa la causa prima del cancro e l'utilità di seguire l'influenza di alcuni fattori etiopatogenetici della malattia, quali le condizioni ambientali e sociali, l'alimentazione, le abitudini di vita, rendono necessaria la sempre nuova acquisizione di dati clinico-statistici atti a chiarire il comportamento delle varie localizzazioni tumorali e a migliorare, quindi, le possibilità di diagnosi precoce e di cura tempestiva.

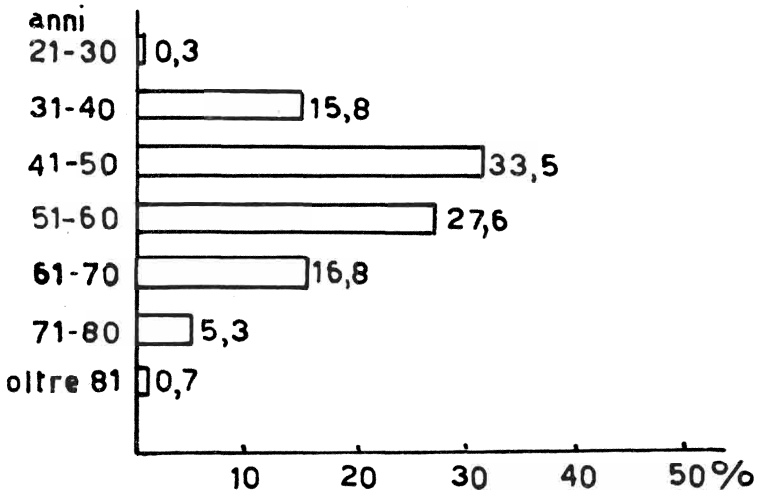
Abbiamo ritenuto utile, pertanto, eseguire una ricerca statistica su 307 casi di cancro della mammella ricoverati e operati presso gli Istituti di Patologia Chirurgica e di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma, rispettivamente, negli anni 1946-1958 e 1958-1961. Da tale casistica abbiamo rilevato i dati di distribuzione percentuale riferiti ai fattori etiopatogenetici e quelli relativi alla insorgenza ed all'evoluzione della malattia cancerosa prima e dopo l'intervento demolitore. Riferiremo, perciò, i rilievi ottenuti circa il sesso, l'età, la fase di attività ovarica, le malattie pregresse, la sede della tumefazione, la natura e la durata dei sintomi, i segni di diffusione neoplastica.

Poi tratteremo del tipo d'intervento attuato nei vari casi e dei risultati della terapia chirurgica, a distanza di tempo, rapportati anche all'età che i pazienti avevano al momento del ricovero.

Per quanto riguarda *il sesso* diciamo che i casi da noi osservati appartengono 304 al sesso femminile e 3 a quello maschile, con una incidenza, pertanto, degli uomini dell'1 per cento rispetto alle donne.

La distribuzione dei casi, secondo *l'età* nella quale il cancro della mammella si è manifestato, è riportata in percentuali nel grafico 1.

Da tale grafico si può rilevare come l'età nella quale il cancro della mammella è comparso con più frequenza sia compresa dai 41 ai 50 anni (102 casi – 33,5 %). Segue il decennio successivo (51-60 anni) con 84 casi – 27,6 %. A tali massime incidenze seguono, per frequenza, il gruppo delle



Graf. 1 - *Distribuzione delle malate secondo l'età al momento della manifestazione del cancro mammario (casi 304).*

pazienti di età varianti dai 61 ai 70 anni (51 casi – 16,8 %) e quello di coloro che avevano dai 31 ai 40 anni (48 casi – 15,8 %). Riscontri più scarsi si sono avuti prima dei 30 anni d'età (1 caso – 0,3 %), tra i 70 e gli 80 anni (16 casi – 5,3 %) e, infine, oltre gli 80 anni (2 casi – 0,7 % circa).

È da dire, poi, che i 3 casi, riguardanti il sesso maschile, avevano superato tutti la sessantina.

Dalla suddivisione delle nostre 304 malate in base alla fase di *attività ovarica*, nella quale ognuna di esse si trovava al momento d'insorgenza della neoplasia, abbiamo ottenuto i seguenti dati:

mestruate	81 casi (26,6 %)
in preclimaterio	68 casi (22,4 %)
climaterio in atto	5 casi (1,6 %)
in menopausa da non oltre 5 anni	37 casi (12,2 %)
in menopausa da oltre 5 anni	113 casi (37,2 %)

Come si rileva, oltre il 36 per cento dei nostri casi si trovava, al momento d'insorgenza del tumore, in una fase prossima alla scomparsa dei cicli mestruali e precisamente 68 casi (22,4 %) erano in preclimaterio, 5 casi (1,6 %) avevano segni di climaterio in atto e per 37 casi (12,2 %) le mestruazioni erano cessate completamente da un periodo di tempo non superiore ai 5 anni. I soggetti nei quali la menopausa datava da oltre 5 anni erano 113 con una percentuale del 37,2 %. Le donne, infine, in piena attività ciclica erano 81 pari al 26,6 % dei casi considerati.

Per quanto riguarda *lo stato civile* abbiamo notato che le nubili, tra le nostre pazienti, costituivano il 23 per cento dei casi, incidenza questa senz'altro significativa se si tien conto della scarsa percentuale di donne non sposate tra coloro che hanno superato la quarantina.

Un altro rilievo da noi eseguito concerne *la parità* : le pazienti che non avevano avuto mai gravidanze erano 90 e cioè il 29,7 % dei casi.

Per quanto riguarda *le malattie e i traumi* che hanno colpito la mammella sede del tumore o quella controlaterale in epoca precedente la comparsa della neoplasia, la mastopatia fibrocistica è risultata presente nell'anamnesi di 31 casi (10 % circa); all'esame istologico, in tali pazienti, la malattia cistica è stata riconosciuta come sfondo di un carcinoma semplice in 15 casi, di un adenocarcinoma in 12 casi e di un carcinoma intraduttale in 4 casi.

Le mastiti acute erano presenti nella storia di 15 malate (4,9 %), ma solo in 3 casi avevano dato come esito una forma nodulare cronica, così da poter essere considerate come fattore irritativo cronico. In un caso risultava che la paziente era stata portatrice di un nodulo riconosciuto come adenofibroma ed asportato chirurgicamente alcuni anni prima.

I casi, nei quali un trauma recente aveva un nesso apparente con lo insorgere del tumore, sono stati 16 (5,2 %).

La sintomatologia iniziale della malattia è costituita quasi sempre dalla comparsa di un nodulo nel contesto della ghiandola mammaria; ciò è stato per la quasi totalità delle nostre pazienti.

Nel 10 % dei casi si è trattato, però, dell'aumento improvviso di volume di un nodulo del quale la malata era già portatrice da molti anni.

Altri segni che hanno accompagnato l'evoluzione della neoplasia sono:

dolori trafittivi	142 casi	(46,7 %)
cute a scorza d'arancio	100 casi	(32,6 %)
capezzolo retratto	54 casi	(17,6 %)
liquido siero-ematico dal capezzolo	20 casi	(6,5 %)

Si nota così che i dolori a tipo trafittivo erano stati avvertiti da circa la metà delle pazienti, 142 casi pari al 46,7 % dei casi osservati. Il fenomeno della scorza d'arancio o pelle di porco era rilevabile dall'esame obbiettivo di 100 pazienti (32,6 %), la retrazione del capezzolo in 54 casi (17,0 %) e la fuoruscita spontanea o provocata di liquido siero-ematico dal capezzolo in 20 casi (6,5 %).

I dati relativi alla distribuzione dei casi secondo il *tempo intercorso dall'epoca d'insorgenza dei primi sintomi* al momento del ricovero sono i seguenti:

da 1 a 3 mesi	139 casi	(45,7 %)
da 4 a 6 mesi	69 casi	(22,7 %)
da 7 mesi a 1 anno	54 casi	(17,8 %)
oltre 1 anno	42 casi	(13,8 %)

Procedendo con i dati relativi all'*esame obbiettivo* delle nostre malate, troviamo che la mammella sinistra era stata interessata dal cancro nel 51,3 per cento dei casi, con una leggera prevalenza, quindi, sulla mammella controlaterale, colpita nel 48,7 % dei casi.

La distribuzione dei casi in base al quadrante della mammella, sede del tumore, è la seguente:

quadrante supero-esterno	165 casi	(54,3 %)
quadrante supero-interno	51 casi	(16,8 %)
quadrante infero-esterno	39 casi	(12,8 %)
quadrante infero-interno	21 casi	(6,9 %)
areola	21 casi	(6,9 %)
interessamento in toto della mammella	7 casi	(2,3 %)

Da tale dato è possibile rilevare come la sede prediletta della lesione cancerosa sia stata il quadrante supero-esterno: 165 casi (54,3 %). Seguono per frequenza di sede il quadrante supero-interno con 51 casi (16,8 %) e quello infero-esterno 39 casi (12,8 %). Percentuali nettamente inferiori si hanno per il quadrante infero-interno, 6,9 % (21 casi), e per l'areola, 6,9 % (21 casi). L'interessamento in toto della mammella c'è stato solo in 7 casi (2,3 %).

I linfonodi tributari della mammella, nelle sedi esplorabili all'esame clinico, sono stati palpati, con i caratteri della linfopatia neoplastica, in 188 casi (61,8 %), per quanto concerne la sede ascellare, e in 13 casi (4,3 %) per la fossa sopraclaveare; in ogni caso sono stati apprezzati dallo stesso lato della lesione. In 3 casi sono stati riscontrati linfonodi metastatizzati nel cavo ascellare controlaterale.

Terapia chirurgica e risultati a distanza

Dei 307 casi di cancro della mammella considerati, solo 297 sono stati sottoposti all'intervento radicale. Non hanno beneficiato della terapia chirurgica 5 malate, giudicate inoperabili, in quanto portatrici di metastasi in altri organi, e 5 pazienti che non hanno accettato, per ragioni indipendenti dalla loro situazione clinica, l'intervento.

Il tipo d'exeresi attuata nei vari casi è indicato qui di seguito:

mastectomia radicale sec. Halstead	281 casi	(94,61 %)
mastectomia radicale ed asportazione dei linfonodi sopraclaveari	4 casi	(1,35 %)
mastectomia radicale ed asportazione dei linfonodi della catena mammaria interna	4 casi	(1,35 %)
mastectomia ed annessiectomia	8 casi	(2,69 %)

Come si rileva, pertanto, il tipo d'intervento praticato nella stragrande maggioranza dei casi è stato quello proposto da Halstead: 281 casi e cioè il 94,61 % del totale degli interventi. In 4 casi si è ritenuto opportuno

estendere l'exeresi alle linfoghiandole della fossa sopraclavicolare ed in altri 4 casi a quelle della catena mammaria interna. In 8 malate (2,69 %) oltre alla mastectomia radicale è stata eseguita l'annessiectomia, allo scopo di modificare lo stato ormonale.

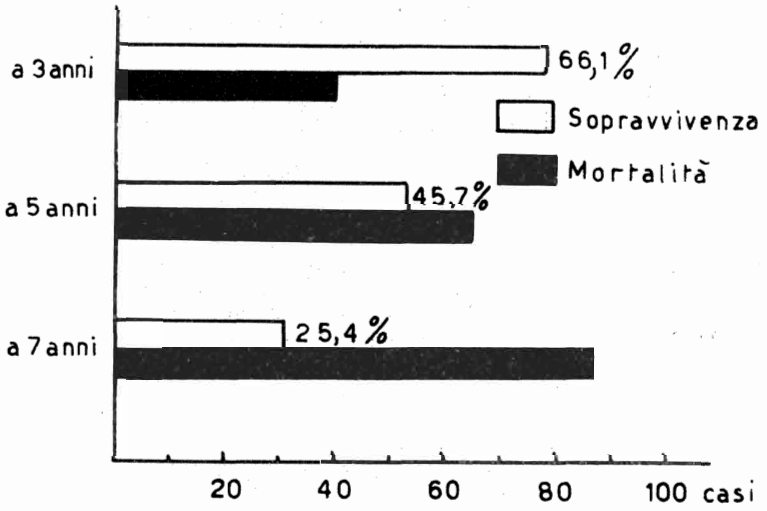
A completamento del nostro studio abbiamo condotto un'indagine sui risultati a distanza della terapia chirurgica nei nostri pazienti. L'inchiesta è stata limitata ai casi operati negli anni 1952-1958, essendo solo tale gruppo di casi, a nostro avviso, in possesso di caratteristiche di significatività tali da rendere indicativi i nostri dati.

I casi ricercati sono tutti quelli sottoposti ad intervento nel suddetto periodo di tempo e cioè 135 casi. Abbiamo avuto notizie esaurienti, però, circa lo stato di salute di 118 casi del gruppo e soltanto a questi saranno pertanto riferiti i nostri dati.

Al momento della nostra inchiesta 62 pazienti (52,5 % del gruppo in esame) risultavano essere in buono stato di salute, alcuni di essi operati da 9 anni, altri da 4 anni. Dalla suddivisione, poi, di questi casi in base agli anni trascorsi dall'intervento constatiamo che:

dei 16 operati da 4 anni ne sopravvivevano 12 (75,0 %)
dei 26 operati da 5 anni ne sopravvivevano 14 (53,8 %)
dei 18 operati da 6 anni ne sopravvivevano 10 (55,6 %)
dei 22 operati da 7 anni ne sopravvivevano 14 (63,6 %)
dei 16 operati da 8 anni ne sopravvivevano 4 (25,0 %)
dei 20 operati da 9 anni ne sopravvivevano 8 (40,0 %)

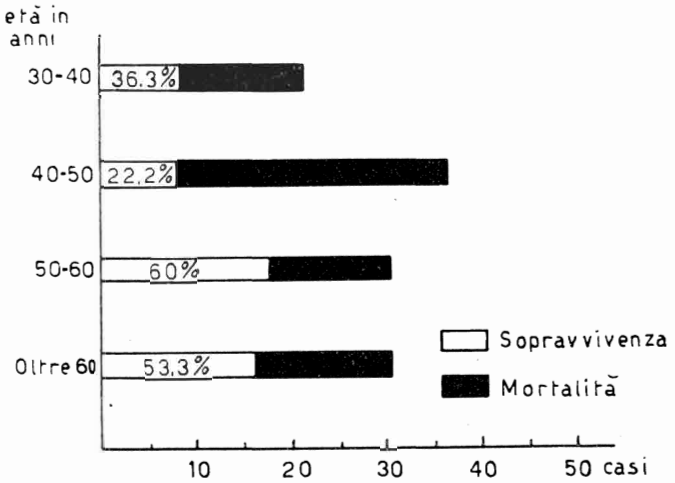
Nel grafico 2 riportiamo in percentuale i casi risultati sopravissuti a 3, a 5, a 7 anni dall'intervento, senza tener conto della loro sorte ad un intervallo di tempo maggiore e delle reali condizioni di salute al momento del computo.



Graf. 2 - *Sopravvivenza e mortalità a 3, 5, e 7 anni dall'intervento.*

Da tale grafico è possibile rilevare come i pazienti in buono stato di salute a 3 anni dall'intervento costituivano il 66,1 % (78 casi), mentre la percentuale diminuiva al 45,7 % (54 casi), se erano trascorsi 5 anni dalla operazione, e infine al 25,4 % (30 casi) dopo 7 anni.

Riferiamo, inoltre, le percentuali di sopravvivenza, a 5 anni dall'intervento, in rapporto all'età delle pazienti al momento d'insorgenza della neoplasia (graf. 3).



Graf. 3 - *Sopravvivenza e mortalità a 5 anni dall'intervento in rapporto all'età.*

I risultati migliori si sono avuti in quei casi che avevano superato la cinquantina, con una sopravvivenza del 60 % dei soggetti di età compresa tra i 50 e i 60 anni e del 53,3 % di coloro che al momento del ricovero, avevano oltrepassato i 60 anni.

Nelle età più giovanili troviamo che tra coloro che si trovavano in età varianti dai 40 ai 50 anni ne sopravvivevano il 22,2 % e di quelli tra i 30 e i 40 anni il 36,3 %.

RIASSUNTO

L'Autore esegue uno studio clinico-statistico su 307 casi di cancro della mammella operati presso gli Istituti di Patologia Chirurgica e di Clinica Chirurgica di Roma, rispettivamente, dal 1946 al '58 e dal 1958 al '61, analizzando i fattori etiopatogenetici e gli aspetti clinici della neoplasia nel gruppo in esame. Inoltre, vengono riferiti i risultati a distanza di tempo della terapia chirurgica attuata.

RÉSUMÉ.

Il s'agit d'une étude clinique-statistique sur 307 cas de cancer de la mammelle opérés auprès des Instituts de Pathologie Chirurgique et de Clinique Chirurgique de Rome pendant les périodes 1946-1958 et 1958-1961 respectivement.

On analyse d'abord les facteurs étiopatogénétiques et les aspects cliniques de la néoplasie du groupe considéré et on examine les résultats, à distance de temps, de la thérapie chirurgique appliquée.

SUMMARY

The Author carries out a clinical-statistical study of 307 cases of mammary neoplasms, operated on at the Institutes of Pathological Surgery and Clinical Surgery, Rome, from 1946 to 1958 and 1958 to 1961 respectively, analysing the etio-pathogenesis factors and the clinical aspects of the neoplasm in the group being studied. Furthermore, results from surgical therapy carried out in the past are given.

Prof. Ettore Debiasi – Prof. Salvatore Papadia
dell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Genova

L'INDAGINE STATISTICA SUI CARCINOMI UTERINI VALUTAZIONE DEI RISULTATI TERAPEUTICI

L'importanza della metodologia statistica nella valutazione dei risultati ottenuti con la terapia dei tumori maligni è evidente. Tuttavia numerosissime sono le condizioni che possono contribuire a falsare i dati ed a rendere non confrontabili i risultati riportati dai vari AA. (Lane-Claypon, 1924, 1927, 1928; Lombard, 1958).

È noto come dati statistici efficaci possano ottenersi anche per gruppi di osservazioni notevolmente ristretti, utilizzando i metodi dei piccoli campioni. Presupposto necessario è, però, che i dati di partenza siano obbiettivi e sicuri. Il che certo non è per i carcinomi del collo uterino, per i quali tutte le valutazioni terapeutiche vengono suddivise per stadio. Infatti la valutazione dello stadio, fatta in sede clinica, non corrisponde di regola alla più esatta classificazione, possibile in campo anatomo-operatorio. Gli errori della prima vengono rilevati nel 20-30 % dei casi secondo Henricksen (1949-50), nel 38 % secondo Javert (1954); ancora più spesso secondo Ingiulla (1957, 1960-61). Consultando gli *Annual Reports* del 1960 si osserva come il I stadio sia rappresentato col 19,63 % nel gruppo di Istituti ad indirizzo operatorio, mentre nel 32,41 % nel gruppo di Istituti ad indirizzo radiante. Ne risulta la necessità di prendere in considerazione, globalmente, tutto l'universo dei casi affluiti ad un determinato Istituto, comprendendo indistintamente tutti i casi curati in qualsivoglia modo od anche non curati.

Nel riportare i risultati alcuni AA. riferiscono le percentuali di sopravvivenza, mentre altri quelle di guarigione apparente. Lo stesso periodo di sopravvivenza è a volte calcolato a partire dal momento della diagnosi, o dell'ammissione in ospedale, o del trattamento. Allorchè venga usato un trattamento terapeutico combinato può essere calcolato dall'inizio o dalla fine del trattamento stesso, con scarti talvolta anche notevolmente sensibili.

C'è sempre un certo numero di casi non rintracciati: alcuni AA. li omettono completamente dalla tabulazione (McDonald, 1948), altri li includono fra i morti. Né sono da dimenticare le pazienti decedute per cause

intercorrenti, rilevando oltre tutto come il medico che redige il certificato di morte possa essere portato ad attribuire l'exitus al cancro, di cui sapeva la paziente affetta, anche in casi in cui effettivamente ciò non sia. Alcuni AA. considerano tali casi come guariti, mentre altri considerano il loro stato come indeterminato e li omettono dalla tabulazione.

Gli AA. che riferiscono le percentuali di guarigione hanno poi anche il problema di dover escludere con certezza la presenza di un focolaio neoplastico persistente o recidivo non apprezzabile e, in senso inverso, di dover affermare la natura di una rigidità o di un indurimento, su base neoplastica o reattiva infiammatoria. La recente relazione di Massazza e Coll. e nostra stessa sulla recidiva del carcinoma del collo uterino sottolinea la relativamente frequente difficoltà di una tale definizione.

Martini (1937), nella valutazione dei risultati, distingue un gruppo *indeterminato* ed uno *determinato*. Nel primo egli include le pazienti morte per cause intercorrenti e senza recidive e quelle perse di vista senza recidiva; nel secondo fa rientrare le pazienti morte per cancro, quelle perse di vista con recidiva (probabilmente morte), quelle viventi con recidiva e quelle guarite (indenni da recidiva dopo 5 anni o più). L'A. computa i risultati del trattamento usando soltanto i casi rientranti nel secondo gruppo.

Nathanson e Welch (1936-37) tracciano delle curve di sopravvivenza e le paragonano con le curve similari corrispondenti alla popolazione totale. Greenwood (1926) discute a sua volta il seguente metodo: considerando che la normale prospettiva di vita di una donna di 55 anni è di 18,87 anni e che la prospettiva di vita di una donna con un cancro della mammella non trattato è di 3,25 anni, la durata della vita di una donna affetta da un cancro della mammella non trattato sarebbe di 3,25/18,87 = 17,22 % della normale durata di vita. Una donna media che viva 12,93 anni dopo l'intervento per cancro avrebbe 12,93/18,97 = 68,52 % della normale durata di vita. Il vantaggio assicurato a queste pazienti operate in tali favorevoli condizioni sarebbe dato da 68,52 — 17,22 = 51,30 %.

Hammond (1951), della American Cancer Society, suggerisce di computare il numero previsto di morti per un periodo di 5 anni su una popolazione non selezionata con una distribuzione per età e sesso eguale a quella di pazienti cancerosi in esame. Tale numero prospettato di morti sarebbe da sottrarre dal numero originario di casi, in modo da ottenere il numero che sarebbe stato da aspettarsi in vita ai 5 anni. È tale cifra ridotta che sarebbe da usare come denominatore nel computare gli indici di sopravvivenza e di guarigione. L'indice minimo di sopravvivenza ai 5 anni, sarebbe dato dal numero effettivamente sopravvivente ai 5 anni, diviso per il numero che ci si aspettava normalmente sopravvivente ai 5 anni. L'indice massimo di sopravvivenza sarebbe costituito dal numero dei casi viventi alla fine dei 5 anni più il numero dei casi persi di vista, divisi per il numero che ci si aspettava normalmente vivente alla fine dei cinque anni. L'indice minimo di guarigione si avrebbe a sua volta dalla formula:

$$\frac{\text{numero dei casi vivi e indenni da cancro alla fine dei 5 anni}}{\text{numero dei casi che ci si sarebbe aspettato vivente alla fine dei 5 anni}}$$

mentre l'indice massimo di guarigione si avrebbe dalla formula:

$$\frac{\text{numero dei casi vivi e indenni da cancro alla fine dei 5 anni + casi perduti di vista}}{\text{numero dei casi che ci si sarebbe aspettato viventi alla fine dei 5 anni}}$$

È evidente come, rintracciando tutti i casi, indici massimo e minimo debbano coincidere. Quanto più essi differiscono fra loro, tanto più perdono di valore, in rapporto al numero dei casi non rintracciati. Un tale procedimento corrisponde d'altronde all'affermarsi delle tecniche di calcolo della probabilità di sopravvivenza, che si è avuto negli ultimi anni (Berkson e Gage, 1950; Littell, 1952). La sopravvivenza alla fine di ciascun periodo annuale viene divisa per il numero vivente all'inizio dell'anno, al fine di ottenere la probabilità di vita per tale anno. La probabilità di sopravvivere il primo anno moltiplicata per quella di sopravvivere gli anni successivi dà la probabilità di sopravvivere per un dato numero di anni. I casi non rintracciati vengono omessi da alcuni ricercatori, mentre da altri si ammette per essi una vita pari alla metà di quel dato numero di anni.

Tali calcoli ci sembrano tuttavia particolarmente indaginosi per poter entrare, almeno allo stato attuale, nella pratica comune. E d'altronde il confronto fra i risultati ottenuti in due o più Ospedali, con due o più modalità tecniche, può esser valido anche ove ci si astenga dal calcolare il rapporto con l'indice di sopravvivenza normale, tenendo conto come questo non possa necessariamente variare di molto, per determinate età, da un posto all'altro di un Paese o di più Paesi a civiltà press'a poco eguale. Ed è il confronto fra i dati ottenuti nei diversi Ospedali, e con le diverse tecniche, che a noi Clinici più interessa, onde poter valutare ed eventualmente modificare ed adeguare le modalità e gli schemi di terapia.

È perciò che già alla prolusione tenuta a Genova (Debiasi, 1962) abbiamo proposto un indice (I) di comparazione:

$$I^{(N-n)} = \frac{S \cdot 60 + M \cdot x}{S + M}$$

in cui S indica il numero delle sopravvivenze al quinto anno (tale numero viene moltiplicato per 60, cioè per i mesi dei cinque anni di sopravvivenza), M rappresenta il numero delle morti entro i cinque anni, x corrisponde alla sopravvivenza media, espressa in mesi, delle decedute entro i cinque anni (somma dei mesi di sopravvivenza dei singoli casi, diviso per il numero dei casi).

Va da sè che se si volesse ricercare questo indice per un numero di anni inferiore a cinque, la cifra di 60 del numeratore andrebbe ridotta rispettivamente a 48, 36, 24, 12. Altrettanto vale per inchieste su un periodo di sopravvivenza superiore ai cinque anni (ad esempio 120 per 10 anni).

L'esponente dell'indice $(N - n)$ vuole indicare l'entità del materiale su cui è condotta la ricerca statistica (N) e l'entità di minorazione della sua espressività e cioè la sottrazione dei casi che non si sono potuti controllare $(- n)$.

Questo calcolo, nelle sue componenti, consente anche di esaminare separatamente il periodo medio di sopravvivenza a cinque anni per ciascun tipo di terapia.

Il motivo per cui, anche nelle sopravviventi dopo cinque anni, si assegnano solo i cinque anni (60 mesi) e non di più deriva dal fatto che mentre i cinque anni rappresentano una realtà documentabile, ogni tentativo di dare una espressione numerica agli anni di possibile sopravvivenza successiva incontrerebbe difficoltà insormontabili, poichè per ciascun caso si dovrebbe assegnare un termine diverso in base al calcolo delle probabilità, a seconda delle età di ogni singolo individuo.

È chiaro che siamo ben lontani dalla perfezione e forse anche dalla sufficienza; tuttavia queste formule si prestano a discussioni, sono suscettibili di perfezionamento o, più modestamente, valgono forse a far nascere il desiderio di ricercarne di migliori, che possano eventualmente tener anche conto delle menomazioni o mutilazioni, conseguenti alla terapia: una sopravvivenza, od una guarigione, a 5 anni con un ano preternaturale, o con una vescica incontinente, o con ambedue, vale evidentemente meno, se così ci si può esprimere, di una sopravvivenza, o di una guarigione, in cui sia conservata la integrità funzionale degli organi.

RIASSUNTO

Gli AA. tratteggiano brevemente le difficoltà che comunemente si incontrano nella valutazione dei risultati ottenuti con la terapia del cancro uterino, con particolare riguardo alla localizzazione cervicale, sottolineando le condizioni che possono contribuire a falsare i dati ed a rendere non confrontabili i risultati provenienti da diversi Ospedali. Passano rapidamente in rassegna i più recenti metodi statistici avanzati e ne propongono uno che, pur nella sua essenza elementare, rendendo la tabulazione dei dati particolarmente evidente, potrebbe rispondere con sufficiente aderenza alle comuni necessità cliniche.

RÉSUMÉ

Les Auteurs exposent les difficultés qu'on rencontre dans l'évaluation des résultats de la thérapie du cancer de l'utérus, en particulier pour ce qui concerne la localisation dans le col. Ils soulignent les conditions qui peuvent contribuer à fausser les données et à rendre non comparables les résultats provenant de différents hôpitaux.

Ils examinent également les méthodes statistiques les plus récentes et perfectionnées et en proposent une qui, tout en étant élémentaire, pourrait satisfaire aux nécéssités cliniques courantes par l'évidence particuliére de la tabulation des données.

SUMMARY

The Authors discuss briefly the difficulties commonly encountered, when evaluating results obtained from uterine cancer therapy, with particular regard to that of the neck of the womb. They point out conditions that may contribute to the falsification of data and those which render inter-hospital results not comparable. They describe briefly, recently suggested statistical methods and propose one which, because it makes the tabulating of data particulary clear, could meet sufficiently common clinical requirements.

BIBLIOGRAFIA

Annual Report on the Results of Treatment in Carcinoma of the Uterus. Twelfth Vol.: *Stamements of Results obtained in 1945 to 1954, inclusive.* Ed. Dr. H. L. Kottmeier, Stockholm, 1960.

BERKSON J., GAGE R. P.: *Calculation of Survival Rates for Cancer.* Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 25: 270; 1950.

DEBIASI E.: *Cosa può e cosa deve ottenere oggi la terapia del carcinoma del collo uterino.* Minerva Ginec., 14: 791; 1962.

GREENWOOD M.: *A Report on the Natural Duration of Cancer.* Rep. Pub. Health a. M. Subj., N. 33. London: Ministry of Health, 1926.

GREENWOOD M.: *A Review of Recent Statistical Studies of Cancer Problems.* Cancer Rev., vol. 3, N. 3, 1928.

HAMMOND : cit. da Lombard, 1958.

HENRICKSEN E.: *The Lymphatic Spread of Carcinoma of the Cervix and of the Body of the Uterus. A Study of* 420 *Autopsies.* Amer. J. Obst. Gynec., 58: 924; 1949.

HENRICKSEN E.: *Surgical Treatment of Cancer of the Cervix.* Ed. by J. V. Meigs, Grune A. Stratton, New York, 1954.

INGIULLA W.: *Indicazioni e limiti dell'intervento di Schauta-Amreich per il trattamento del carcinoma del collo dell'utero.* In : La terapia del cancro dell'utero. Ed. Minerva Med., p. 124; 1957.

INGIULLA W.: *Le indicazioni della pelvectomia nella terapia chirurgica del cervico-carcinoma.* Atti Soc. It. Ost. Gin., 47 : 1921; 1960.

INGIULLA W.: *In tema di terapia nelle recidive localizzate di neoplasia del collo dell'utero.* Atti Soc. Reg. Ost. Gin, 10 : 240; 1961.

JAVERT C. T.: *Surgical Treatment of Cancer of the Cervix.* Ed. by J. V. Meigs, Grune a. Stratton, New York, 1954.

LANE-CLAYPON J. E.: *Cancer of the Breast and Its Surgical Treatment.* Rep. Pub. Health a. M. Subj., N. 28, London, Ministry of Health, 1924.

LANE-CLAYPON J. E.: *Cancer of the Uterus.* Rep. Pub. Health a M. Subj., N. 40, London, Ministry of Health, 1927.

LANE-CLAYPON J. E.: *Evaluation of Statistics Relating to Effectiveness of Treatment.* Report of the International Conference on Cancer, pp. 181-88. London, 1928. New York : William Wood a. Co., 1928.

LITTELL A. S.: *Estimation of the T-Year Survival Rate.* Human Biology, A Record of Research, 24: 87; 1952.

LOMBARD H. L.: *Statistical Studies in Cancer. The Physiopathology of Cancer,* pp. 778-812. New York : Hoeber a. Harper, Inc., 1953.

LOMBARD H. L.: *Statistical Research in Cancer Control* : A Review. Cancer Res., 18 : 4; 1958.

LOMBARD H. L., DOERING C. R.: *Cancer Studies in Massachusetts*; Special Report of the Departments of Public Health and Public Welfare, pp. 1-20. Boston : Wright a Potter Co., 1925.

LOMBARD H. L., REICHENBACH R. S.: *Survival of Women with Breast Cancer.* Commonhealth, Massachusetts Department of Public Health, 5 : 9; 1957.

MACDONALD E. J.: *The Present Incidence and Survival Picture in Cancer and the Promise of Improved Prognosis.* Bull. Am. Coll. Surgeons, 33 : 75; 1948.

MARTIN H. E.: *Five Year End-Results in the Treatment of Cancer of the Tongue,* Lip, and Cheek. Surg., Gynec. a Obst., 65 : 793; 1937.

MASSAZZA M. e Coll.: *La recidiva del Carcinoma Uterino.* 1ª Relaz. al 50° Congr. Soc. It. Ost. Gin., Genova, 28 sett.-1° ott. 1963.

NATHANSON I. T., WELCH C. E. : *Life Expectancy and Incidence of Malignant Disease* : I. *Carcinoma of the Breast.* Am. J. Cancer, 28 : 40; 1936.

NATHANSON I. T., WELCH C. E.: *Life Expectancy and Incidence of Malignant Disease* : III. *Carcinoma of the Gastro-Intestinal Tract.* Am. J. Cancer, 31 : 457; 1937.

NATHANSON I. T., WELCH C. E.: *Life Expectancy and Incidence of Malignant Disease* : *V. Malignant Lymphona, Fibrosarcoma, Malignant Melanoma and Osteogenic Sarcoma.* Am. J. Cancer, 31 : 598; 1937.

SALVADORI B., PAPADIA S.: *Le basi biologiche delle recidive del carcinoma uterino.* Correlaz. al 50° Congr. Soc. It. Ost. Gin., Genova, 28 sett.-1° ott. 1963.

Prof. ALDO DE MARIA – Dott. PAOLO BERTINI – Dott. ELIO DE BELLA
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

RILIEVI FAMILIARI E ANAMNESTICI REMOTI SU 1.000 MALATI DI CANCRO DEL POLMONE

Importanza notevole ha assunto nella conoscenza delle varie forme tumorali la valutazione dell'indagine statistica, per la sempre più stretta collaborazione che si è stabilita fra indagine statistica in senso generale e la valutazione dei dati da parte degli specialisti (biologi, medici, chirurgi). Mentre la prima fornisce l'esatto quadro dell'incidenza dei vari fattori (età, sesso, abitudini di vita, ecc.) che influiscono sul determinismo e sull'evolversi delle neoplasie, lo studio clinico condotto su gruppi di individui studiati con criteri diagnostici e clinici permette d'inquadrare i fattori eziopatogenetici con precisa finalità di prevenzione e di terapia.

È indispensabile, quindi, che una ricerca clinico-statistica unisca alla minuziosa analisi dei dati il fatto di aver condotto la ricerca su un cospicuo numero di casi.

Il compito, che ci siamo preposti nel nostro studio, è di analizzare i rilievi anamnestici nel cancro del polmone, offerti dall'osservazione di un gruppo di 1.000 casi tra quelli ricoverati presso gli Istituti di Patologia Chirurgica e di Clinica Chirurgica di Roma, rispettivamente nei periodi 1946-1958 e 1958-1962. Abbiamo ritenuto che alcuni aspetti anamnestici di tali ammalati potessero essere utili, sia per perfezionare le nostre conoscenze sui precedenti clinici della malattia, sia per stimolare e favorire il raggiungimento della diagnosi precoce e, quindi, della necessaria terapia chirurgica radicale.

Lo studio è articolato in tre note. La prima si riferisce alla patologia remota e familiare dei portatori di cancro del polmone ed è questa che presentiamo. Seguono quella che riporta i risultati dello studio sulle loro abitudini di vita e quella sul quadro clinico degli stessi ammalati.

I casi che abbiamo considerato sono tutti di sesso maschile. Ci ripromettiamo, infatti, di esaminare il problema del cancro polmonare nelle donne in una prossima memoria, e ciò per i particolari aspetti clinico-statistici ed ambientali che la neoplasia assume nel sesso femminile.

Riportiamo innanzi tutto nella tavola 1 i dati relativi ad un gruppo di malattie abbastanza frequenti nella storia dei nostri pazienti. Li abbiamo confrontati con quelli relativi all'incidenza delle medesime affezioni in un gruppo campione di 1.000 portatori di neoplasie in organi diversi dal polmone.

Tav. 1 - MALATTIE GENERALI NELLA STORIA DI 1.000 MALATI DI CANCRO DEL POLMONE E DI 1.000 MALATI DI CANCRO DI ALTRI ORGANI

MALATTIE GENERALI	NEI MALATI DI CANCRO POLMONARE		NEI MALATI DI CANCRO DI ALTRI ORGANI	
	N	%	N	%
Malaria	186	*18,6*	174	*17,4*
Reumatismo articolare acuto	18	*1,8*	24	*2,4*
Episodi influenzali recidivanti	78	*7,8*	54	*5,4*
Scarlattina	48	*4,8*	26	*2,6*
Parotite epidemica	34	*3,4*	16	*1,6*
Sifilide	48	*4,8*	39	*3,9*
Ulcera gastro-duodenale	46	*4,6*	44	*4,4*

Da tale schema si rileva che i nostri pazienti avevano sofferto di malaria nel 18,6 % dei casi (186 casi), di reumatismo articolare acuto nell'1,8 per cento (18 casi), di episodi influenzali recidivanti in 78 casi (7,8 %), di scarlattina in 48 casi (4,8 %), di parotite epidemica in 34 casi (3,4 %), sifilide 48 (4,8 %), ulcera gastro-duodenale 46 casi (4,6 %).

Nella parte dello schema riguardante il gruppo campione di 1.000 casi è da rilevare che le incidenze relative alle varie affezioni pregresse sono inferiori rispetto all'altro gruppo per quanto riguarda la malaria (17,4 %), gli episodi influenzali recidivanti (5,4 %), la scarlattina (2,6 %), la parotite epidemica (1,6 %), la sifilide (3,9 %), l'ulcera gastro-duodenale (4,4 %). Solo il reumatismo articolare acuto ha un'incidenza superiore (2,4 %).

La nostra indagine si è quindi rivolta alle affezioni dell'apparato respiratorio presenti nella storia dei nostri malati, considerando quelle che possono avere un qualche rapporto con il determinismo della neoplasia polmonare. Dal computo abbiamo escluso di proposito quei casi nei quali l'affezione pregressa si era manifestata nei 5 anni precedenti l'inizio della sintomatologia verosimilmente imputabile al cancro. Ciò si è reso necessario in quanto il cancro broncopolmonare ha, com'è noto, un esordio sintomatologico che sovente presenta manifestazioni simili a quelle di alcune affezioni respiratorie banali.

La bronchite cronica occupa il primo posto, così come risulta ampiamente anche dalla letteratura. La così alta incidenza degli stati bronchitici nella storia dei nostri pazienti ci porta ad alcune considerazioni. La bronchite cronica è affezione frequente, sopratutto nelle casistiche riguar-

danti il cancro del polmone, in quanto si tratta di soggetti di sesso maschile tra i quali è più diffuso l'uso del fumo di tabacco, fattore responsabile del maggior numero di stati bronchitici cronici. D'altro canto sappiamo — e la prossima nota ne darà la conferma per quanto riguarda la nostra casistica — quanto particolarmente alto sia il numero dei malati di cancro polmonare che hanno fumato da molti anni e in quantità notevole. Il fumo delle sigarette rappresenta, senza dubbio, il nesso più frequente tra bronchite cronica e cancro bronchiale.

Abbiamo, poi, voluto indagare sul tempo intercorso tra insorgenza della affezione respiratoria pregressa e manifestazione del cancro, suddividendo i nostri pazienti in tre gruppi.

Il primo gruppo comprende quei casi nei quali l'epoca di comparsa dell'affezione pregressa era superiore ai cinque anni ed inferiore ai dieci anni. Nel secondo gruppo il periodo d'intercorrenza era compreso tra gli undici e i venti anni, nel terzo, infine, era di oltre ventun'anni (tav. 2).

Tav. 2 – MALATTIE PREGRESSE DELL'APPARATO RESPIRATORIO IN 1.000 CASI DI CANCRO DEL POLMONE

MALATTIE PREGRESSE	PERIODO D'INTERCORRENZA (*a*)						TOTALE
	5-10 anni		11-20 anni		oltre 21 anni		
	Casi	%	Casi	%	Casi	%	
Bronchite cronica	231	*60,3*	127	*33,2*	25	*6,5*	383
Polmonite lobare	45	*29,8*	49	*32,4*	57	*37,8*	151
Pleurite	20	*29,9*	11	*16,4*	36	*53,7*	67
Bronchite asmatica	12	*75,0*	4	*25,0*	—	—	16
Tbc polmonare	10	*40,0*	11	*44,0*	4	*16,0*	25

(*a*) Tra insorgenza delle affezioni respiratorie e comparsa del carcinoma.

Per la *bronchite cronica* notiamo che il gruppo di casi più numeroso è quello nei quali l'anamnesi indicava un periodo d'intercorrenza non superiore ai dieci anni. Ciò si spiega, a parer nostro, con il fatto che il cancro del polmone presenta la maggiore incidenza in quell'età media della vita (45-55 anni d'età), nella quale più spesso la bronchite cronica comincia a manifestarsi come conseguenza di qualche decennio di fumo.

Per la *polmonite lobare* la distribuzione dei casi per epoca d'insorgenza presenta un comportamento opposto. Il numero di coloro che hanno avuto la polmonite in epoca più remota (oltre 11 anni prima) costituisce più del 70 per cento dei nostri casi. Indubbiamente la diminuzione degli ultimi anni è in rapporto con l'avvento degli antibiotici.

I soggetti colpiti dal cancro negli anni più recenti della nostra casistica, ad esempio, dopo il 1955, presentavano la stessa possibilità di avere avuto

una polmonite 20 o 30 anni prima rispetto ai casi compresi dal 1946 al 1955, mentre presentavano una possibilità nettamente inferiore di avere avuto una polmonite nell'ultimo decennio, nel quale gli antibiotici avevano già reso rari gli episodi di polmonite franca.

Per la *pleurite* riscontriamo che la percentuale di coloro che nel passato avevano avuto un versamento pleurico di natura infiammatoria era del 6,7 per cento. In 20 casi l'epoca d'insorgenza della pleurite era compresa tra i cinque e i dieci anni antecedenti alla manifestazione del cancro e quindi notiamo una percentuale del 29,9 sul numero complessivo dei casi di pleurite. Negli altri due gruppi della tavola, nei quali la comparsa della manifestazione era compresa per il secondo tra gli 11 e i 20 anni e per il terzo oltre i 21 anni, i casi sono stati rispettivamente 11 (16,4 %) e 36 (53,7 %).

Per quanto riguarda la *bronchite asmatica*, su un numero complessivo di 16 casi, 12 soffrivano dell'affezione da 5-10 anni con una percentuale del 75 % e 4 da 11 a 20 anni (25 %).

Nell'ultima voce della nostra tabella riportiamo l'incidenza della tubercolosi polmonare, malattia che nei nostri pazienti aveva preceduto l'insorgenza della neoplasia in 25 casi (2,5 %). La distribuzione nei tre gruppi di anzianità della affezione è la seguente: 10 casi (40 %) da 5 a 10 anni, 11 casi (44 %), da 11 a 20 anni, 4 da oltre 21 anni con una percentuale del 16 %.

Alla comunicazione dei dati relativi ai precedenti patologici dei 1.000 portatori di cancro aggiungiamo per completezza i dati relativi alle cause di morte negli ascendenti e nei collaterali, come risultano dalle storie dei nostri pazienti. Ci siamo limitati a considerare le cause di morte rappresentate da forme pneumonitiche, da tbc. polmonare e da neoplasie a varia sede:

— deceduti	per forme pneumonitiche	102	(10,2 %)
— »	per t.b.c. polmonare	21	(2,1 %)
— »	per neoplasia	68	(6,8 %)

È evidente come, per la scarsa conoscenza che si aveva nel passato delle forme tumorali dell'apparato respiratorio e per la mancanza di diffusione o inesistenza dei mezzi diagnostici adeguati, una parte di quei casi considerati « forme pneumonitiche » debbano essere ritenuti cancri polmonari. Tale indicazione ci viene data dalle statistiche che dimostrano come l'aumento della frequenza della malattia non sia solo dovuta ad un aumento effettivo del cancro polmonare o all'aumento della popolazione, ma anche, come dicevamo, all'affinamento dei mezzi diagnostici.

RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono i dati relativi all'incidenza di alcune malattie generali e delle più frequenti affezioni dell'apparato respiratorio in 1.000 casi di cancro del polmone. Per quanto riguarda le prime raffrontano i dati ottenuti con quanto riscontrato nell'anamnesi patologica remota di mille portatori di neoplasie in altri organi. Per le malattie pregresse dell'apparato respiratorio viene soprattutto messo in rilievo il tempo intercorso tra epoca d'insorgenza di esse e il manifestarsi del tumore. Sono riportate, infine, le più significative cause di morte negli ascendenti e nei collaterali dei pazienti in esame.

RÉSUMÉ

Les Auteurs exposent les données concernant l'incidence de quelques maladies générales et des affections les plus fréquentes de l'appareil respiratoire dans 1.000 cas de cancer du poumon. Pour ce qui concerne les premières, les données obtenues sont comparées avec celles de l'anamnèse pathologique reculée de 1.000 porteurs de néoplasies dans d'autres organes. Pour les maladies précédentes de l'appareil respiratoire, on considère surtout le temps passé entre la première manifestation des maladies mêmes et l'apparition de la tumeur.

Enfin, on cite les causes de décès les plus remarquables des ascendants et des collatéraux des malades observés.

SUMMARY

The Authors give data on the incidence of some general diseases and the most frequent disturbances of the respiratory apparatus in a 1,000 cases of lung cancer.

As to the former, they compare data with those of case histories of a 1,000 cases with neoplasms of other sites. For diseases of the respiratory system, the time between the beginning of such and the manifestation of the tumour is discussed. Finally, the most significant causes of death of parents, grandparents, brothers, sisters, etc. are given.

Prof. ALDO DE MARIA – Dott. PAOLO BERTINI – Dott. ELIO DE BELLA
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

STUDIO SULLE ABITUDINI DI VITA DEI MALATI DI CANCRO POLMONARE

In una comunicazione precedente abbiamo riferito i risultati da noi ottenuti dallo studio di 1.000 malati di cancro del polmone, ricoverati presso gli Istituti di Patologia Chirurgica e di Clinica Chirurgica di Roma, rispettivamente negli anni 1946-1958 e 1958-1962, prendendo in considerazione quanto si riferisce alle notizie cliniche remote e alla patologia familiare di ciascun paziente.

In questa nota intendiamo riferire tutte quelle notizie relative a tre argomenti che riguardano la vita del canceroso: l'ambiente nel quale egli è vissuto, la sua attività lavorativa e le sue abitudini personali. Per quanto riguarda queste ultime ci limiteremo, però, a riferire in questa occasione solo i dati concernenti il fumo delle sigarette.

Secondo la regione di residenza, i 1.000 casi di cancro del polmone da noi studiati si suddividono come qui di seguito indicato:

Piemonte	1	caso	Lazio	538	casi
Liguria	4	casi	Campania	38	»
Lombardia	4	»	Abruzzi e Molise	34	»
Veneto	4	»	Puglia	52	»
Friuli-Venezia Giulia	9	»	Basilicata	3	»
Emilia-Romagna	27	»	Calabria	36	»
Marche	66	»	Sicilia	68	»
Toscana	78	»	Sardegna	9	»
Umbria	29	»			

Per quanto poi riguarda il comune di residenza, 604 provengono da comuni con oltre 100.000 abitanti e 396 da altri comuni.

Per quanto si riferisce alle attività professionali e di conseguenza all'ambiente di lavoro dei casi studiati, riferiamo che 245 erano impiegati, 221 erano operai, dei quali 71 muratori o idraulici. Gruppi inferiori erano costituiti da commercianti, da professionisti, da militari, ecclesiastici, camerieri, tipografi, fotografi, ecc.

Per quanto si riferisce al fumo delle sigarette abbiamo rilevato: il numero dei fumatori e quello dei non fumatori; l'incidenza del numero di

sigarette fumate giornalmente; l'incidenza della durata dell'abitudine del fumo e del numero di sigarette fumate giornalmente nei casi osservati; i rapporti tra il fumo di sigarette ed i tipi istologici di cancro riscontrati.

Abbiamo, pertanto, distinto i fumatori di sigarette, quelli di sigaro o di pipa e i non fumatori. I dati ottenuti sono i seguenti:

— fumatori di sigarette	920 casi	(92,0 %)
— fumatori di sigari o di pipa	15 casi	(1,5 %)
— non fumatori	65 casi	(6,5 %)

Si può vedere come soltanto il 6,5 % (65 casi su 1.000 portatori di cancro del polmone) non erano fumatori e ben il 92 % (920 casi su 1.000) erano fumatori di sigarette. Scarsa è stata l'incidenza del cancro del polmone (1,5 % pari a 15 casi su 1.000) nei fumatori di sigari o di pipa.

Il numero delle sigarette fumate giornalmente ha dimostrato come la grandissima maggioranza dei fumatori consumava oltre 10 sigarette al dì (862 casi su 1.000). Tra essi ben 623 fumavano oltre 20 sigarette al giorno.

La tavola 1, infatti, mostra in dettaglio tale incidenza insieme all'età media dell'insorgenza apparente del tumore.

Purtroppo non esiste la possibilità di conoscere nella popolazione il numero esatto dei fortissimi fumatori, di quelli cioè che fumano da 30 a 80 sigarette al giorno, per poter rilevare in quale percentuale essi ammalano di cancro del polmone. Ma tale incidenza deve essere con molta verosimiglianza assai alta, dato che, malgrado nella popolazione il numero di tali persone diminuisca fortunatamente in misura proporzionale all'aumento del numero delle sigarette fumate giornalmente, ben 131 sono gli ammalati tra quelli che fumavano dalle 30 alle 40 sigarette al giorno e ben 144 tra quelli di oltre 40. Si nota, inoltre, un lieve spostamento dell'età media d'insorgenza del tumore verso l'età più avanzata per i modici fumatori, quasi a voler significare la necessità di un periodo più lungo di stimolazione cancerigena in questi casi.

Tav. 1 – Malati di cancro polmonare, secondo il numero di sigarette fumate giornalmente

Sigarette	Malati di cancro		Età media d'insorgenza del cancro
	N°	%	
1-10	138	*15,0*	56,9
11-20	239	*26,0*	52,3
21-30	268	*29,1*	53,4
31-40	131	*14,2*	51,1
41-80	144	*15,7*	52,9

Abbiamo classificato i fumatori secondo la durata dell'abitudine del fumo (maggiore o minore di 25 anni) e in base al numero di sigarette fumate (tav. 2).

Si può notare come, sia per i forti che per i modici fumatori, è maggiore l'incidenza del cancro, rispettivamente il 65,2 % e il 60,5 %, in quelli che avevano fumato per oltre 25 anni, rispetto agli altri che avevano fumato per un periodo minore (rispettivamente il 34,8 % e il 39,5 %).

Tav. 2 – MALATI DI CANCRO POLMONARE, SECONDO IL NUMERO DI SIGARETTE FUMATE GIORNALMENTE E LA DURATA DELL'ABITUDINE DEL FUMO

SIGARETTE	DURATA DELL'ABITUDINE				TOTALE
	meno di 25 anni		più di 25 anni		
	N°	%	N°	%	
Fino a 20	149	*39,5*	228	*60,5*	377
Oltre 20	189	*34,8*	354	*65,2*	543
TOTALE	**338**	***36,7***	**582**	***63,3***	**920**

Anche da questa tavola si rileva la necessità di un periodo d'irritazione cancerigena più lunga nei modici fumatori rispetto ai forti fumatori. Nel gruppo dei fumatori da oltre 25 anni, la percentuale è minore nei modici fumatori, così come è inferiore tra questi ultimi la percentuale per quelli che avevano fumato per meno di 25 anni, segno che i forti fumatori hanno bisogno di un periodo di tempo minore per ammalare di cancro e inoltre che si ammalano in percentuale maggiore.

Le nostre osservazioni, rilevate dai controlli istologici eseguiti su 537 casi operati radicalmente, confermano quanto già noto sui rapporti tra fumo e tipo istologico (tav. 3).

Tav. 3 – MALATI DI CANCRO DEL POLMONE, SECONDO IL TIPO ISTOLOGICO DEL CANCRO E IL NUMERO DI SIGARETTE FUMATE GIORNALMENTE

TIPO ISTOLOGICO	NON FUMATORI		MODICI FUMATORI		FORTI FUMATORI		TOTALE
	N	%	N	%	N	%	
Malpighiano	5	*2,8*	46	*25,5*	129	*71,7*	180
Adenocarcinoma	17	*11,6*	32	*21,9*	97	*66,5*	146
Altro tipo	15	*7,1*	46	*21,8*	150	*71,1*	211
TOTALE . . .	**37**	***6,9***	**124**	***23,1***	**376**	***70,0***	**537**

Dalla tavola si nota che il fumo ha avuto conseguenze non solo sulla incidenza della malattia, ma anche sul tipo istologico dei cancri riscontrati e ci dà una ulteriore dimostrazione che il cancro malpighiano è quasi esclusivo dei fumatori.

RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono i dati statistici relativi alle abitudini di vita di 1.000 malati di cancro del polmone osservati e in parte operati presso la Clinica Chirurgica dell'Università di Roma.

Riportano la distribuzione dei casi a seconda della sede regionale e del grado di urbanizzazione del luogo di residenza e a seconda dell'attività lavorativa svolta dai vari soggetti. Per ciò che con-

cerne l'abitudine del fumo viene rilevato che ben il 92 per cento dei casi in esame è costituito da fumatori di sigarette e come tra questi il gruppo più numeroso sia costituito da coloro che fumano da 20 a 30 sigarette al giorno ed, in rapporto alla durata dell'abitudine, i fumatori da oltre 25 anni. Infine, tra i forti fumatori le forme istologiche malpighiane ed indifferenziate sono risultate le più frequenti.

RÉSUMÉ

Les Auteurs examinent les données statistiques concernant le train de vie de 1.000 malades de cancer du poumon observés et, en partie, opérés chez la Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome. Les cas sont répartis suivant la région et le degré d'urbanisation du lieu de résidence et la profession des malades.

On remarque que le 92 % des cas étudiés est formé par des fumeurs de cigarettes, parmi lesquels le groupe le plus nombreux est constitué par ceux qui fument de 20 à 30 cigarettes par jour et, pour ce qui concerne la durée de l'habitude de fumer, par ceux qui fument depuis plus de 25 ans.

Les formes histologiques malpighiennes et celles indifférenciées sont les plus fréquentes chez les fumeurs enragés.

SUMMARY

The Authors give statistical data on the way of life of a 1,000 patients with lung cancer, observed in the University of Rome Surgical Clinic, some of which were operated on.

The distribution of the cases according to region of residence and degree of urbanisation of place of residence, with type of work carried, out is given. As to smoking, 92 % of the cases in question smoked cigarettes and among these, the largest group was made up of those who smoked from 20 to 30 cigarettes a day and as to length of time of such a habit, those who had smoked for over 25 years. Finally, among the heavy smokers, malpighian and undifferentiated histological forms were the most frequent.

Prof. Aldo De Maria – Dott. Elio De Bella – Dott. Paolo Bertini
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

SUL QUADRO CLINICO DEI MALATI DI CANCRO DEL POLMONE

Scopo della presente comunicazione è quello di presentare il quadro clinico che ha preceduto il ricovero nei nostri reparti di 1.000 portatori di cancro del polmone oggetto del nostro studio.

Abbiamo preso in esame la durata della sintomatologia, i disturbi iniziali, il rapporto tra durata della sintomatologia, sede del tumore, tipo istologico ed età dei pazienti.

Per quanto si riferisce alla durata della sintomatologia precedente il ricovero, abbiamo rilevato che in 11 casi non si è avuta alcuna sintomatologia subbiettiva, 185 pazienti avevano una sintomatologia che decorreva da oltre un anno, 270 da 7 a 12 mesi, 227 da 4 a 6 mesi, mentre in 307 malati la diagnosi o il sospetto sono stati posti entro 3 mesi dall'inizio della sintomatologia.

Per quanto riguarda i sintomi iniziali, si è notato che la tosse con espettorato rappresenta il segno iniziale più frequente: essa, infatti, ha rappresentato l'esordio della malattia in 311 casi. In 23 casi di tale gruppo l'espettorato si era presentato striato di sangue. Seguono i dolori toracici in 288 casi. Notevole incidenza presentano gli episodi «broncopneumonici» o «influenzali» (167 casi) e l'astenia (143 casi).

Un gruppo di sintomi più rari, invece, è costituito dalla dispnea, che si è manifestata inizialmente in 53 casi, dai segni di diffusione neoplastica (15 casi) e, infine, dall'emottisi indipendente dalla presenza di espettorato emorragico (12 casi).

Sempre per quanto riguarda la sintomatologia precedente il ricovero, abbiamo notato che nel complesso dei casi essa era stata più protratta nelle forme a localizzazione periferica.

Abbiamo, inoltre, volto l'indagine all'accertamento della distribuzione dei sintomi iniziali nelle forme centrali, comprese le endo- e peribronchiali, e nelle forme periferiche.

Osserviamo così che, su 582 casi a localizzazione «centrale», in 215 casi (36,9 %) il primo disturbo era rappresentato dalla tosse con espettorato.

Seguono gli episodi «broncopneumonici» che hanno dato inizio alla sintomatologia in 154 casi (26,4 %), i dolori toracici in 82 casi (14,1%), l'astenia in 76 casi (13,1 %), la dispnea da sforzo in 36 pazienti (6,2 %), l'emottisi in 11 casi (1,9 %) e, infine, i segni di diffusione neoplastica in 8 casi (1,3 %).

Nei 324 casi a localizzazione periferica la distribuzione percentuale dei casi secondo i sintomi iniziali è stata la seguente : i dolori toracici sono comparsi come primi segni del cancro in 162 casi, pari al 50,0 %, la tosse con espettorato in 79 casi (24,4 %), l'astenia in 66 casi (20,4 %), la dispnea da sforzo in 12 casi (3,7 %), i segni di diffusione neoplastica in 5 casi (1,6 per cento). Mancano casi con emottisi come sintomatologia iniziale.

Per quanto si riferisce al rapporto tra forma istologica del tumore e rapidità del decorso, e quindi durata della sintomatologia precedente il ricovero, abbiamo riportato i dati relativi nella tavola 1.

Tav. 1 — 537 CASI DI CANCRO DEL POLMONE, SECONDO LA DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA E IL TIPO ISTOLOGICO

DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA (mesi)	CARCINOMI MALPIGHIANI		ADENOCARCINOMI		CARCINOMI INDIFFERENZIATI		TOTALE
	N	%	N	%	N	%	
1-3	24	*18,7*	43	*33,6*	61	*47,7*	128
4-6	43	*29,7*	25	*17,2*	77	*53,1*	145
7-9	45	*54,9*	9	*11,0*	28	*34,1*	82
10-12	58	*49,1*	35	*29,7*	25	*21,2*	118
Oltre 12	10	*15,6*	34	*53,1*	20	*31,3*	64
TOTALE . . .	**180**	***33,5***	**146**	***27,2***	**211**	***39,3***	**537**

Da tale tavola si può rilevare come nelle forme a maggiore malignità, quali sono i carcinomi indifferenziati, si ha un più breve periodo di latenza diagnostica, dal momento che nel gruppo di casi nei quali la diagnosi era stata fatta da non oltre 3 mesi ben circa la metà, il 47,7 % (61 casi), erano tumori di tale tipo. Ciò è ancor più vero nel gruppo successivo, riguardante le diagnosi fatte da 4 a 6 mesi prima del ricovero, nel quale le forme indifferenziate erano state riscontrate nel 53,1 % dei casi (77 casi).

Nei gruppi successivi, riguardanti casi a sintomatologia più ritardata, l'incidenza delle forme indifferenziate va diminuendo: da 7 a 9 mesi 34,1 per cento (28 casi), 10-12 mesi 21,2 % (25 casi), oltre un anno 31,3 % (20 casi).

Per i cancri malpighiani è da osservare che l'incidenza percentuale è piuttosto bassa, se si considerano i periodi di durata dei disturbi da 1 a 3 mesi e da 4 a 6 mesi. In questi due gruppi, infatti, l'incidenza è rispetti-

vamente del 18,7 % e del 29,7 %, mentre sale al 54,9 % per la durata da 7 a 9 mesi (45 casi), e al 49,1 % (58 casi) da 10 a 12 mesi, per scendere di nuovo, per la durata di oltre un anno, al 15,6 % (10 casi).

Un'altra osservazione da fare riguarda gli adenocarcinomi che sono la forma che, nel gruppo riguardante la sintomatologia di oltre un anno, incide per ben il 53,1 % (34 casi). Questa forma, inoltre, è così rappresentata nei vari periodi sintomatologici: da 1 a 3 mesi 33,6 % (43 casi), da 4 a 6 mesi 17,2 % (25 casi), da 7 a 9 mesi 11,0 % (9 casi), da 10 a 12 mesi 29,7 per cento (35 casi).

I dati relativi alla durata della sintomatologia precedente il ricovero in rapporto all'età dei pazienti sono stati riportati nella tavola 2.

Tav. 2 — 989 MALATI DI CANCRO DEL POLMONE, SECONDO L'ETÀ E LA DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA

CLASSI D'ETÀ (anni)	DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA (mesi)										TOTALE
	1-3		4-6		7-12		13-24		Oltre 24		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
20-30	1	*50,0*	—	—	1	*50,0*	—	—	—	—	2
31-40	12	*27,9*	8	*18,6*	16	*37,3*	6	*13,9*	1	*2,3*	43
41-50	87	*32,5*	59	*22,0*	87	*32,5*	32	*11,9*	3	*1,1*	268
51-60	136	*29,5*	117	*25,4*	115	*24,9*	86	*18,7*	7	*1,5*	461
61-70	66	*32,0*	41	*19,9*	50	*24,3*	42	*20,4*	7	*3,4*	206
71-80	5	*55,6*	2	*22,2*	1	*11,1*	1	*11,1*	—	—	9
TOTALE . . .	**307**	***31,0***	**227**	***23,0***	**270**	***27,3***	**167**	***16,9***	**18**	***1,8***	**989**

Si può rilevare fra l'altro che entro i primi 3 mesi al disotto dei 70 anni si fa la diagnosi solo in circa il 30 % dei casi e che nella classe da 31 a 40 anni in oltre il 46 % dei casi non si giunge al ricovero prima di 7 mesi-1 anno.

Così nella classe di età da 41 a 50 anni in circa l'11 % dei casi la diagnosi viene fatta solo nel 2° anno.

RIASSUNTO

In questa indagine statistica gli AA. riferiscono circa il quadro clinico presentato dal cancro del polmone prima dell'intervento in 1.000 pazienti osservati, in rapporto ad alcuni fattori. Per quanto riguarda la durata della sintomatologia constatano che il 31 per cento dei pazienti è arrivato in Clinica nei primi tre mesi di disturbi, ma d'altro canto il 16 per cento dei casi aveva superato l'anno. Significative le incidenze dei sintomi iniziali ed il loro rapporto con la localizzazione e la forma istologica del tumore. Meno indicativi i rapporti tra età dei malati e durata dei sintomi.

RÉSUMÉ

Les Auteurs présentent le cadre clinique du cancer du poumon avant l'intervention chez 1.000 malades, par rapport à des facteurs déterminés.

Pour ce qui concerne la durée de la symptomatologie, ils notent que le 31 % des malades a été hospitalisé pendant les trois premiers mois d'indisposition ,mais dans le 16 % des cas les symptômes dataient de plus d'un an. Les incidences des symptômes initiaux et leur rapport avec la localisation et la forme histologique de la tumeur sont très significatifs, tandis que les rapports entre l'âge des malades et la durée des symptômes sont moins indicatifs.

SUMMARY

The Authors deal with the clinical aspects of lung cancer of a 1,000 patients, who were under observation before operation. The Authors observed that 31 % of patients arrived in hospital within the first three months of appearance of symptoms, but for 16 % over a year had passed.

The incidence of initial symptoms and their relationships with the site and histological form of the tumour are significant.

Relationship between age of patients and duration of symptoms are less significant.

Prof. ALDO DE MARIA – Dott. ELIO DE BELLA – Dott. PAOLO BERTINI
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

PERCENTUALI E CRITERI DI OPERABILITÀ IN 1.000 MALATI DI CARCINOMA DEL POLMONE

Abbiamo analizzato nelle precedenti comunicazioni la patologia pregressa in 1.000 portatori di cancro del polmone, le loro abitudini di vita, la sintomatologia clinica, il decorso e l'evoluzione della malattia. In questa comunicazione riferiamo per gli stessi malati i dati statistici riguardanti l'operabilità, il tipo di intervento e le cause che hanno impedito la terapia chirurgica radicale.

Prima d'intraprendere la relazione dei dati rilevati, è necessario riferire che un grande numero di malati, di cui sarà riferito in una prossima memoria, dato che sono oggetto di controlli in corso, è stato giudicato non operabile, e quindi non ricoverabile, già alla prima semplice visita nei nostri ambulatori. Pertanto quei casi qui considerati, che sono stati giudicati clinicamente inoperabili o sono stati esclusi dall'intervento di exeresi dopo l'esplorazione chirurgica, sono rappresentati da malati che erano stati ricoverati nei nostri Reparti, perchè si erano presentati con un quadro clinico che non ne escludeva l'operabilità oppure senza alcuna controindicazione apparente per la terapia chirurgica radicale. Ciò premesso, riportiamo i dati relativi all'operabilità dei nostri malati:

Non operati d'exeresi	568	(56,8 %)
perchè clinicamente inoperabili	363	(36,3 %)
per rifiuto d'intervento	55	(5,5 %)
toracotomie esplorative	150	(15,0 %)
Operati d'exeresi	432	(43,2 %)

Si può rilevare come su 1.000 pazienti ricoverati vi sono ben 568 casi che non sono stati operati di exeresi. Di questi solo 55 non hanno voluto, per motivi non dipendenti dalla loro situazione clinica, accettare l'intervento chirurgico.

Lo studio clinico anamnestico, completato dall'esame obbiettivo del malato, da esami radiologici standard e specialistici, da esami endoscopici, citologici e istologici, ha fatto escludere dall'esplorazione ben 363 malati

che sono stati dimessi senza la terapia chirurgica. Ad essi, in base alla sede della diffusione e al tipo del tumore, è stata consigliata una terapia irradiante o quella medicamentosa o entrambe.

Dei rimanenti malati portati al tavolo operatorio, ben 150 si sono dimostrati al di là dei limiti di operabilità all'esplorazione chirurgica, rappresentando un altro grosso quantitativo di cancerosi che va aggiunto al gruppo precedente.

Da un gruppo selezionato di 1.000 pazienti già ricoverati, e quindi senza includere nel gruppo dei casi osservati, ripetiamo, quelli che si presentavano già alla prima visita ambulatoriale al di là di ogni possibilità chirurgica, solo 432 hanno potuto avere il beneficio dell'asportazione chirurgica del tumore.

Riportiamo in dettaglio i fattori che hanno messo in luce, all'esame clinico, la inoperabilità di 363 nostri pazienti:

Invasione della trachea	50 casi	(13,8 %)
Invasione linfatici sopraclaveari	40 casi	(11,0 %)
Deficit funzionalità respiratoria	39 casi	(10,7 %)
Metastasi nei linfonodi mediastinici	36 casi	(9,9 %)
Cause variamente associate	30 casi	(8,3 %)
Condizioni cardiocircolatorie	24 casi	(6,6 %)
Invasione della carena e del bronco principale	22 casi	(6,1 %)
Paralisi ricorrenziale	20 casi	(5,5 %)
Paralisi del frenico	18 casi	(5,0 %)
Sindrome di Pancoast	14 casi	(3,8 %)
Metastasi cerebrali	12 casi	(3,3 %)
Cattive condizioni generali associate o no all'età	12 casi	(3,3 %)
Diffusione pleurica	9 casi	(2,5 %)
Metastasi nel polmone controlaterale	7 casi	(1,9 %)
Invasione non resecabile della parete toracica	6 casi	(1,7 %)
Invasione del diaframma	5 casi	(1,4 %)
Metastasi ossee	5 casi	(1,4 %)
Invasione linfonodi ascellari	5 casi	(1,4 %)
Sindrome da ostruzione della cava superiore	3 casi	(0,8 %)
Paralisi associate del frenico e del ricorrente	3 casi	(0,8 %)
Grave stato diabetico	2 casi	(0,5 %)
Metastasi del cuoio capelluto	1 caso	(0,3 %)

Si può notare che la causa più frequente (50 casi) dell'inoperabilità clinica è stata l'invasione della trachea quale si è potuta accertare mediante l'esame broncoscopico. Segue l'invasione dei linfonodi sopraclaveari, la cui natura si è potuto accertare dall'esame bioptico, in 40 pazienti. Deficit importanti della funzionalità respiratoria hanno costituito la causa in 39 pazienti. Un'altra causa frequente (36 casi) è l'invasione massiva dei linfonodi del mediastino o l'associazione di varie cause (30 casi). Una compromissione grave delle condizioni cardio-circolatorie è stata la causa in 24 casi. L'invasione del bronco principale e della carena è stata causa in 22 pazienti. La paralisi del ricorrente quale unico segno d'inoperabilità si è avuta in 20 casi, quella del frenico in 18 casi. Il tumore causava una sindrome di Pancoast in 14 casi, metastasi cerebrali si avevano in 12 pazienti e in egual numero l'inoperabilità era dovuta a cattive condizioni generali.

Versamento pleurico ematico con reperto di cellule tumorali nel sedimento si aveva in 9 pazienti. L'invasione della parete toracica, metastasi nel polmone controlaterale, l'invasione del diaframma, metastasi ossee, invasione dei linfonodi ascellari, sindrome da ostruzione della cava superiore, paralisi associate del frenico e del ricorrente e grave stato diabetico sono state le cause in gruppi sempre minori di cancerosi.

Un reperto interessante, per altri aspetti, è stata la presenza di metastasi nel cuoio capelluto in un malato.

Nei 150 pazienti ai quali è stata solo eseguita una toracotomia esplorativa si sono trovate le seguenti cause di inoperabilità:

Invasione mediastinica	114 casi (76,0 %)
Invasione pleurica	22 casi (14,7 %)
Invasione non resecabile della parete toracica	14 casi (9,3 %)

Si può osservare così come nella grande maggioranza dei casi (114 pari al 76 %) si aveva un'invasione massiva del mediastino o di organi mediastinici. In dettaglio si aveva:

Invasione delle linfoghiandole mediastiniche	32 casi (28,0 %)
Invasione massiva del mediastino	28 casi (24,6 %)
Invasione di organi mediastinici	28 casi (24,6 %)
Invasione dei grossi vasi nel decorso mediastinico	26 casi (22,8 %)

Riportiamo, infine, i dati relativi al tipo d'exeresi praticata:

Pneumonectomie	353 casi
Lobectomie	79 casi

Notiamo così che, su 432 casi sottoposti ad intervento d'asportazione del tumore, l'81,7 % ha subito la pneumonectomia, mentre nel 18,3 % è stata praticata l'asportazione di uno o più lobi, associando sempre la linfadenectomia.

RIASSUNTO

A completamento dei dati ottenuti da un'indagine clinico-statistica su 1.000 casi di cancro del polmone e riportati in precedenti comunicazioni, gli Autori, in quest'ultima nota, riferiscono circa la operabilità di tali pazienti. Esaminano pertanto le percentuali dei casi nei quali è stato espresso un giudizio d'inoperabilità all'esame clinico o ci si è limitati all'esplorazione toracotomica, riferendo i fattori che, sia in una condizione che nell'altra, hanno controindicato l'intervento radicale. Suddividono, infine, i 432 casi in cui è stata eseguita l'asportazione del tumore, a seconda del tipo di exeresi polmonare attuato.

RÉSUMÉ

Afin de compléter les données obtenues par une enquête clinique-statistique sur 1.000 cas de cancer du poumon exposées dans des précédents rapports, les Auteurs considèrent dans cette note la possibilité d'opérer ces malades. Ils examinent les pourcentages des cas jugés inopérables après un examen clinique ou sur lesquels on a effectué seulement une exploration thoracotomique, en signalant les facteurs qui, soit dans l'une soit dans l'autre situation, ont contre-indiqué l'intervention radicale. Les 432 cas dans lesquels on a effectué l'extirpation de la tumeur sont subdivisés suivant le type d'exérèse du poumon.

SUMMARY

From data obtained from a clinical-statistical enquiry on a 1,000 cases of lung cancer which the Authors dealt with in previous papers, in the present work they discuss the operability of such patients. The percentage of cases that were declared unoperable, or where only exploration of the thorax was carried out, are examined with reference to the factors that prevented operating. The 432 cases where the tumours were removed are then subdivided according to the type of lung-surgery.

Dott. GIANCARLO DE PAULINI – Dott. LEANDRO GUASTALLA
dell'Ospedale Galliera di Genova - Divisioni Ostetrico-Ginecologiche

TUMORI MALIGNI DI INTERESSE GINECOLOGICO TRATTATI NELL'OSPEDALE GALLIERA DI GENOVA NEL PERIODO 1958-1962

La raccolta dei dati riguardanti il numero dei tumori maligni osservati nelle cliniche e nei grandi complessi ospedalieri è lavoro che non riteniamo affatto sterile, poichè le varie cifre unite insieme permettono agli studiosi dei problemi di statistica di elaborare conclusioni che non possono non essere prodighe di applicazioni pratiche.

La scarsità di nozioni etiopatogenetiche e soprattutto le modeste possibilità delle terapie mediche attualmente in uso fanno sì che la profilassi e la diagnosi precoce siano purtroppo ancora oggi le armi più efficaci contro le forme neoplastiche maligne.

La diagnosi precoce e la profilassi devono però essere condotte seguendo precise indicazioni statistiche che ne permettano una applicazione razionale, in base alle costituzioni dei soggetti, alle loro condizioni ambientali e di lavoro, e sfruttando tutti quei dati che possono in qualsiasi modo unire fra loro i vari tumori sia per localizzazione, insorgenza, tipo istologico, ecc.

Non inutile ci sembra quindi riferire dei semplici numeri lasciando la loro interpretazione a quanti di noi si dedicano ai problemi di statistica.

Nel reparto ginecologico dell'Ospedale Galliera di Genova sono stati eseguiti, come risulta della tavola 1, negli ultimi cinque anni 937 interventi per neoplasie maligne genitali.

I casi da noi trattati risultavano sempre tumori maligni confermati dal controllo istologico.

Da un esame della tavola 2 appare evidente la grande incidenza delle forme neoplastiche maligne sia sul numero delle ricoverate ginecologiche, sia su quello degli interventi praticati.

Nel periodo di tempo da noi preso in esame (cinque anni) il 13,2 % delle ricoverate presentavano lesioni neoplastiche maligne dell'apparato genitale, per cui il 13,8 % degli interventi ginecologici sono stati praticati per tali affezioni.

Tav. 1 - INTERVENTI PER NEOPLASIE MALIGNE DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE NEL PERIODO 1958-62, SECONDO IL TIPO

TIPO DI INTERVENTO	ANNI					TOTALE
	1958	1959	1960	1961	1962	
Wertheim allargata	38	32	48	52	60	230
Annessiectomia associata a totale semplice	19	10	22	15	20	86
Laparotomia esplorativa	6	4	5	5	6	26
Vulvectomia	2	4	5	4	4	19
Trattamento Ra	71	85	95	76	80	407
Oro radioattivo	—	—	—	10	—	10
Cobaltoterapia	—	—	25	69	65	159
TOTALE	**136**	**135**	**200**	**231**	**235**	**937**

Tav. 2 - RICOVERI GINECOLOGICI, INTERVENTI GINECOLOGICI IN TOTALE E INTERVENTI PER NEOPLASIE MALIGNE DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE NEL PERIODO 1958-62

ANNI	RICOVERI GINECOLOGICI	INTERVENTI GINECOLOGICI			
		Totale	Per neoplasie maligne		
			N.	per 100 ricoveri	per 100 interventi ginecologici
1958	1.243	1.118	136	*10,9*	*12,1*
1959	1.222	1.173	135	*11,0*	*11,5*
1960	1.420	1.343	200	*14,0*	*14,8*
1961	1.572	1.530	231	*14,6*	*15,0*
1962	1.647	1.601	235	*14,2*	*14,6*
TOTALE	**7.104**	**6.765**	**937**	***13,2***	***13,8***

In particolare, esaminando più dettagliatamente questi dati, è possibile vedere come le percentuali tendano ad aumentare con il passare degli anni.

Nulla ci resta da aggiungere alla esposizione delle cifre, riservandoci in futuro di presentare una precisa elaborazione di questi dati specie per quanto riguarda le varie forme istologiche e soprattutto le varie percentuali di sopravvivenza in merito alle terapie da noi instaurate.

A tale proposito ci sembra opportuno aggiungere che la nostra condotta terapeutica, di fronte ai casi summenzionati, è sempre stata contenuta da un criterio che riteniamo eminentemente clinico; abbiamo valutato ogni caso a sé stante e di volta in volta deciso se dare la preferenza alla terapia chirurgica radicale, se limitare l'intervento demolitore, se preferire l'attino-

terapia nelle sue varie possibilità, guidati in questa scelta dall'età della paziente e dallo stadio raggiunto dalla neoplasia.

Le percentuali di sopravvivenza dopo i cinque anni, che logicamente non possiamo presentare in questa sede, ma che stiamo raccogliendo come nostro dovere, ci diranno del lavoro da noi svolto.

RIASSUNTO

Gli Autori, esponendo la loro casistica riguardante il numero degli interventi eseguiti all'Ospedale Galliera per tumori maligni di interesse ginecologico, esprimono la speranza che tali dati possano essere da altri elaborati per le alte finalità della lotta contro i tumori.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, ayant exposé leur casuistique concernant les interventions effectuées chez le « Ospedale Galliera » pour tumeurs malignes ayant un intérêt gynécologique, expriment l'espoir que ces données soient élaborées pas d'autres chercheurs aussi, vu les buts que la lutte contre les tumeurs doit atteindre.

SUMMARY

The Authors give data on the number of operations carried out at the Galliera Hospital for malignant tumours in the gynecological field and express the hope, that such data will be examined by others for aiding the anti-cancer campaign.

Prof. GIULIO CESARE DOGLIOTTI – Prof. FELICE GAVOSTO
dell'Istituto di Clinica Medica Generale dell'Università di Torino

VALUTAZIONE CLINICO-STATISTICA DEI RAPPORTI TRA CANCRO E IPERTIROIDISMO

Un problema clinico aperto da molti anni verte sui rapporti tra cancro ed ipertiroidismo. Esso è sorto in seguito alla segnalazione, spesso ripetuta in sede clinica, di una minore incidenza di neoplasie maligne nei soggetti ipertiroidei (1, 2, 3). Tuttavia è sempre mancata una eventuale conferma di questa ipotesi di lavoro che poggiasse su di uno studio statistico del problema.

Uno studio diretto del problema, affrontabile con criteri statistici, sarebbe di operare su popolazioni sufficientemente elevate di ipertiroidei e sulla popolazione normale da cui essi sono tratti e determinare se le rispettive incidenze di tumori maligni nelle due popolazioni sono o no significativamente differenti. Tuttavia tale semplice ricerca non è stata per lungo tempo possibile a causa della mancanza di istituti o di centri che concentrassero e tenessero sotto controllo un numero sufficientemente elevato di ipertiroidei. Questa indagine è stata conclusa in quest'ultimo anno nella Thyroid Clinic dell'Università di Iowa, ove sono state confrontate le incidenze di tumori in ipertiroidei ed in soggetti normali osservati in un periodo di 12 anni (4). La risposta è stata che le differenze erano statisticamente significative, nel senso di una minore frequenza di tumori negli individui ipertiroidei.

In precedenza, a causa dell'accennata impossibilità di disporre di una casistica di ammalati di ipertiroidismo sufficientemente elevata ed omogenea, noi abbiamo affrontato il problema in modo più indiretto, effettuando l'indagine nell'ambito di una larghissima casistica di ammalati di cancro. I primi definitivi risultati di questa indagine sono stati pubblicati nel 1954 (5, 6).

L'indagine è stata effettuata utilizzando le cartelle cliniche di ammalati di tumori maligni ricoverati, per un periodo di 15 anni, in istituti, centri oncologici e sezioni ospedaliere. Sono state esaminate 8.600 cartelle cliniche di pazienti con neoplasie di tutti i tipi e di tutte le sedi, esclusa la sede

tiroidea. Sono stati considerati i casi in cui era presente, oltre beninteso il tumore, uno stato certo di ipertiroidismo, insorto precedentemente al tumore, valutato in base ai dati clinici, anamnestici, obiettivi ed ai documenti di laboratorio.

Una volta raccolti i casi in cui era, al di là di ogni dubbio, evidente l'associazione dei due processi morbosi (tumore maligno ed iperfunzione tiroidea), nel senso che un processo neoplastico si era sviluppato su un terreno sicuramente ipertiroideo, si è cercato di valutare, nella stessa popolazione di base, la probabilità teorica del verificarsi, in uno stesso soggetto, delle due malattie. Si è voluto cioè conoscere in quale misura l'evento di coesistenza delle due malattie si verificherebbe se i due fenomeni fossero completamente indipendenti, se, cioè, la probabilità del verificarsi nello stesso soggetto delle due malattie fosse affidato soltanto al caso. Conosciuto ciò, è evidente che se il fenomeno della coesistenza osservato è significativamente maggiore o minore, si può parlare di affinità o di antagonismo tra i due eventi morbosi.

Ai fini di queste analisi statistiche sono state valutate le seguenti quantità:

a) tumori maligni insorti in individui sicuramente ipertiroidei;

b) tumori maligni in individui non ipertiroidei;

c) casi di ipertiroidismo semplice, senza tumore (per queste misurazioni sono stati tabulati, in un'indagine a parte, 1.700 ipertiroidei provenienti dalla stessa popolazione);

d) soggetti normali, senza cancro e senza ipertiroidismo (questo numero di base della popolazione è stato desunto dalle statistiche contemporanee sulla morbosità le quali, come è noto, sono rapportate a 100.000 individui).

Queste quantità sono state valutate per i due sessi, per le varie decadi di vita e per le varie sedi di tumore.

Si è quindi proceduto a valutare statisticamente, per ogni gruppo e per ogni sede, se tra questi elementi esiste una associazione (positiva o negativa) oppure una indipendenza, paragonando le frequenze sperimentali con quelle teoricamente prevedibili, supposta una indipendenza nell'incidenza delle due malattie.

Si è impiegato, ogni volta il test χ^2, in tabelle 2 per 2:

SOGGETTI	SOGGETTI		
	Ipertiroidei	Non ipertiroidei	Totale
Con cancro . . .	$a_{(fa)}$	$b_{(fb)}$	$a+b$
Senza cancro . .	$c_{(fc)}$	$d_{(fd)}$	$c+d$
TOTALE. . . .	$a+c$	$b+d$	N

essendo le frequenze teoriche nel caso d'indipendenza calcolate come segue:

$$f_{(a)} = (a + c) \frac{a + b}{N} \; ; \text{ ecc....}$$

Nei gruppi in cui si è trovata una differenza significativa tra le frequenze teoriche e quelle sperimentali si è ritenuta dimostrata l'esistenza di un antagonismo tra i due stati morbosi se le frequenze sperimentali osservate dei casi di associazione erano inferiori alle frequenze teoriche, di una affinità in caso contrario.

È stato così osservato che il numero di coincidenze trovate è significativamente inferiore alle frequenze che si avrebbero se i due fenomeni morbosi fossero completamente indipendenti per tutte le sedi di tumore, tranne che per i tumori della mammella femminile, dell'utero e dell'ovaio. Anzi, nei carcinomi mammari i casi di coincidenza raggiungono valori significativamente superiori alle probabilità teoriche.

Se ne deduce che la probabilità di insorgenza di un tumore maligno è diminuita negli individui ipertiroidei, eccezion fatta per i tumori dell'apparato genitale femminile (utero ed ovaio), mentre per i tumori della mammella lo stato ipertiroideo costituisce una condizione favorevole.

RIASSUNTO

Sono stati considerati i casi di coesistenza di un tumore maligno con uno stato sicuramente ipertiroideo. Il numero di coincidenze trovate è significativamente inferiore alle frequenze che si avrebbero se i due processi morbosi fossero completamente indipendenti. Fanno eccezione i tumori dell'apparato genitale femminile.

RÉSUMÉ

On a considéré les cas de coexistence d'une tumeur maligne avec un état certainement hyperthyroïdien. Le nombre des correspondances trouvées est inférieur d'une façon significative aux fréquences qu'il y aurait si les deux maladies étaient complètement indépendantes.

Ce sont les tumeurs de l'appareil génital féminin qui font exception.

SUMMARY

Cases of co-existence of malignant neoplasms with a definitely hyper-thyroid state are examined. The frequencies were significantly lower than they would be if the two morbid processes were completely independent.

Neoplasms of the female genital apparatus are the exception however.

BIBLIOGRAFIA

1) Stoeger R.: Klin. Woch. 6: 232, 1951.

2) Rochat R. L., Schafter O.: Schweiz. Med. Woch. 84: 868, 1954.

3) Loeser A. A.: Br. Med. J. 2: 1380, 1954.

4) Liechty R. D., Hodger R. E., Burket I.: J. A. M. A. 183: 30, 1963.

5) Gavosto F., Calciati A., Tedeschi M.: Min. Med. 45: (I), 9. 1954.

6) Dogliotti G. C.: Prolusione al corso di Clinica Medica, Min. Med. 50: 3635, 1959.

DOTT. CARLO GAMBOTTO
della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bari

RILIEVI STATISTICI SULLA FREQUENZA DEI TUMORI DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE IN UNA POPOLAZIONE DI GRANDI MULTIPARE

L'influenza della parità nell'insorgenza dei tumori dell'apparato genitale femminile è a tutti nota, essendo già stata oggetto di numerose osservazioni. È nostro intendimento, dal momento che ne abbiamo l'opportunità, sottolineare la diversa influenza che ha la parità sul cancro del collo dell'utero rispetto a quello del corpo dell'utero.

Lo sviluppo di una neoplasia, in particolare di una neoplasia dell'apparato genitale, comporta la presenza di fasi alternativamente dipendenti ed autonome. I tumori genitali femminili, nella loro dipendenza, subiscono l'influenza di un fattore intrinseco rappresentato dagli estrogeni che hanno la capacità di stimolare la proliferazione di tessuti sessuali immaturi e di tessuti sessuali maturi e regrediti. Agiscono cioè direttamente sull'endometrio (tessuto sessuale immaturo) ed indirettamente sulla portio (tessuto sessuale maturo) in quanto regredito in particolari circostanze ad esempio durante uno stato gravidico (Greenstein).

La grandi-multiparità, caratteristica della Puglia e delle regioni meridionali in genere, ci ha dato modo di studiare questo fattore su un discreto numero di casi.

Le cifre che riportiamo si riferiscono al materiale raccolto presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bari nello spazio di 23 mesi, nel periodo cioè intercorrente tra il 1° novembre 1961 ed il 30 settembre 1963. In 23 mesi della nostra attività a Bari abbiamo avuto modo di esaminare e di trattare ben 561 donne affette da tumore maligno dell'apparato genitale. Questa cifra, sebbene non importante da un punto di vista statistico, lo è invece da un punto di vista sociale. Basti pensare che presso la nostra Clinica il 50 % circa dei ricoveri ginecologici è costituito da donne affette da tumori maligni degli organi genitali.

Se consideriamo questi casi in rapporti alla parità, rappresentata dalla somma dei parti a termine e dei parti prematuri, avremo il seguente grafico.

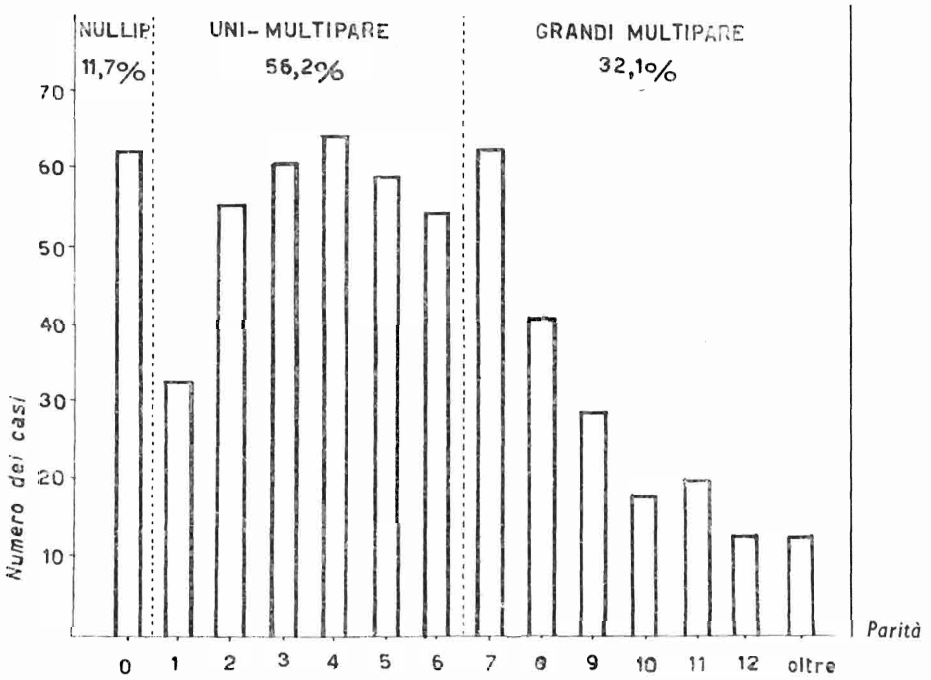


Grafico 1 - *Distribuzione di 561 malate di tumore maligno dell'apparato genitale, secondo la parità.*

La parità è espressa nelle ascisse e il numero dei casi nelle ordinate. I tratteggi verticali dividono il gruppo delle pazienti in tre classi: le nullipare, le uni-multipare e le grandi-multipare. Seguendo la impostazione clinica del maggior numero degli AA., per grandi multipare intendiamo quelle donne che hanno avuto almeno 7 parti. L'11,7 % di queste pazienti è costituito da nullipare, il 50,2 % da uni-multipare, il 32,1 % da grandi-multipare.

Il rapporto fra la parità e la localizzazione genitale dei tumori è espressa dalla tavola 1.

Da questa tavola possiamo evidenziare che il tumore del collo dell'utero è quello più largamente rappresentato nella nostra casistica con una incidenza pari al 79 % (446 casi su 561), seguito a distanza da carcinoma del corpo dell'utero 11 % (64 casi) e dai tumori a localizzazione diversa con un numero percentuale notevolmente inferiore. È evidente in questa tabella l'esistenza di un differente rapporto tra la parità ed il carcinoma del collo dell'utero e la parità ed il carcinoma del corpo dell'utero.

I nostri rilievi statistici confermano che nel carcinoma del collo dell'utero la frequenza del tumore è in certo qual modo direttamente proporzionale al numero delle gravidanze. Il cancro del corpo invece presenta una frequenza di gran lunga maggiore nelle donne che non hanno mai partorito.

Tav. 1 – 561 MALATE DI TUMORE MALIGNO DELL'APPARATO GENITALE, SECONDO LA PARITÀ E LA SEDE DEL TUMORE

PARITÀ	SEDE							TOTALE
	Portio	Corpo	Vulva	Vagina	Ovaia	Più sedi	Altra sede	
0. . . .	31	24	4	—	3	2	2	66
1. . . .	22	5	—	—	1	—	2	30
2. . . .	41	7	1	—	4	—	—	53
3. . . .	47	7	—	—	1	1	3	59
4. . . .	51	7	1	—	1	2	1	63
5. . . .	53	3	1	—	—	—	—	57
6. . . .	42	4	1	2	3	1	—	53
7. . . .	54	1	—	1	1	2	1	60
8. . . .	36	2	1	—	—	—	—	39
9. . . .	22	3	1	—	—	—	—	26
10. . . .	12	1	3	—	—	—	—	16
11. . . .	17	—	—	—	—	—	—	17
12. . . .	10	—	1	—	—	—	—	11
Oltre . .	8	—	1	2	—	—	—	11
TOTALE .	**446**	**64**	**15**	**5**	**14**	**8**	**9**	**561**

Considerando separatamente il carcinoma del collo dell'utero in rapporto alla parità avremo:

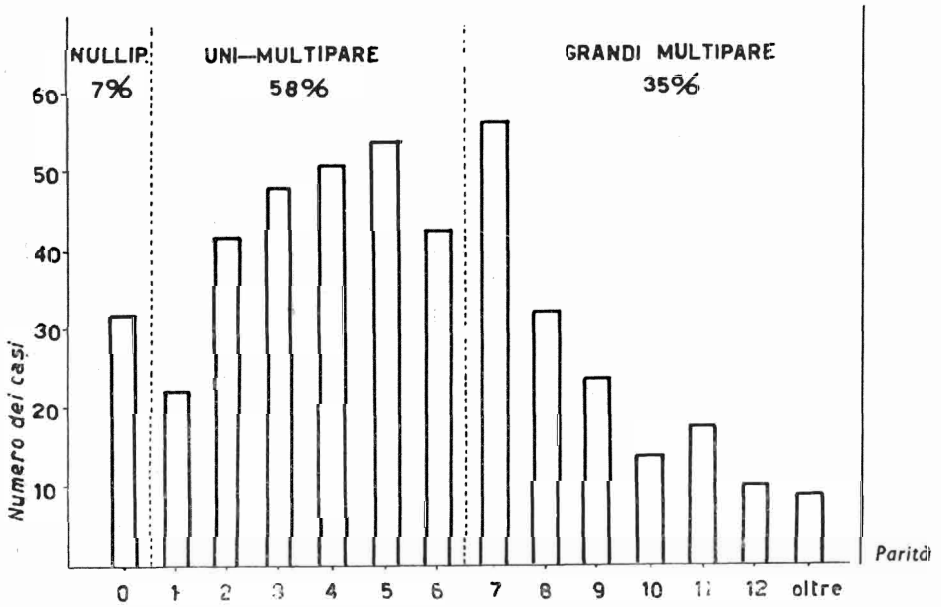


Grafico 2 - *Distribuzione di 446 malate di carcinoma del collo dell'utero, secondo la parità.*

Su 446 donne affette da tale malattia 31 (pari a 7 %) sono nullipare, 256 (pari al 58 %) uni-multipare e 159 (pari al 35 %) grandi multipare.

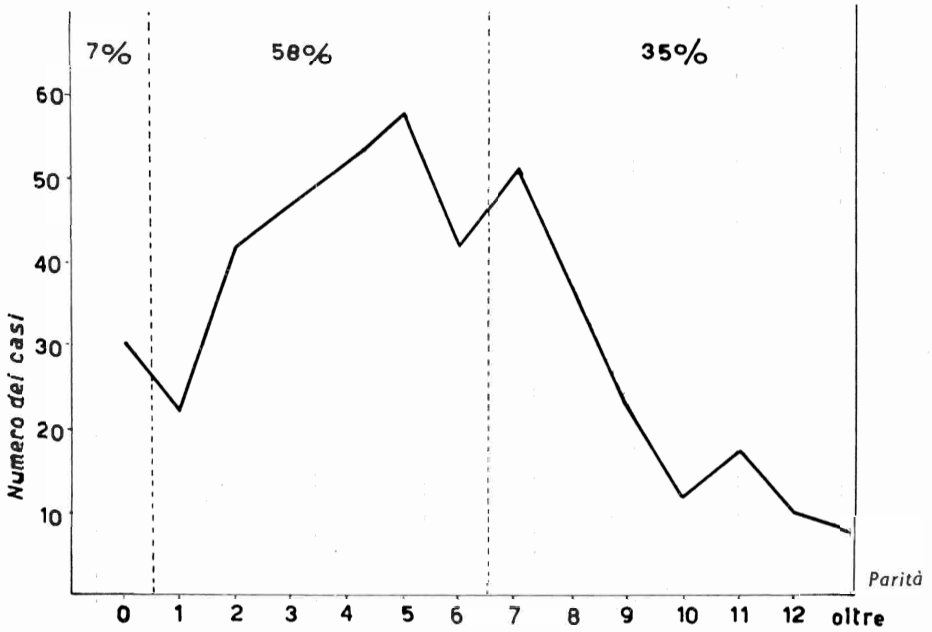


Grafico 3 - *Distribuzione di 446 malate di carcinoma del collo dell'utero, secondo la parità.*

La curva della frequenza di Gaus (graf. 3) dimostra la presenza di due punte, una relativa ai casi che hanno avuto 5 parti e l'altra ai casi che ne hanno avuto 7.

Noi ci limitiamo a riferire questo fatto senza permetterci nessuna illazione anche perchè i casi presi in osservazione sono statisticamente ancora troppo modesti. Questo dato tuttavía è molto interessante e sarà oggetto da parte nostra di ulteriori indagini.

La caduta della curva in corrispondenza della 8º cifra della parità non è dovuta come si dovrebbe pensare ad una diminuzione dell'incidenza del cancro del collo dell'utero con l'aumento della parità, ma alla esiguità del numero delle grandi multipare nel confronto delle uni-multipare.

La grandi-multiparità costituisce il 15 % circa della popolazione pugliese, cifra molto alta se la si paragona a quella di altre regioni settentrionali. Proprio in questo 15 % si manifesta con maggior frequenza il cancro del collo dell'utero tanto da venire a costituire il 35 % sull'incidenza totale di questa affezione.

Se consideriamo il rapporto tra il cancro del corpo e la parità avremo:

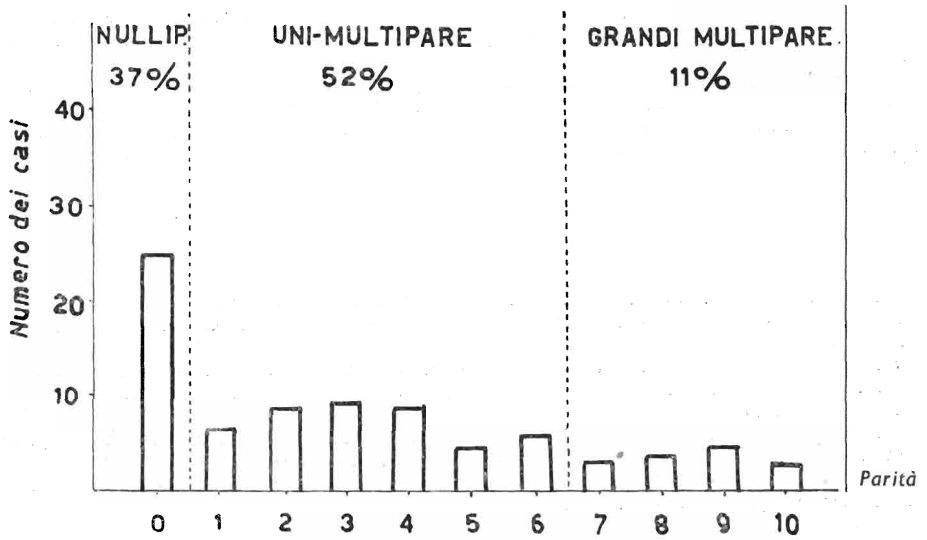


Grafico 4 - *Distribuzione di 64 malate di carcinoma del collo dell'utero, secondo la parità.*

Il cancro del corpo dell'utero è molto frequente nelle nullipare (37 % dei casi) contrariamente a quanto si verifica nel cancro del collo. Questo rilievo confermerebbe il presupposto, sostenuto da numerosi AA., secondo cui nella patogenesi del cancro del corpo si troverebbero a giocare un ruolo di primaria importanza fattori legati molto strettamente al ciclo endocrino muliebre.

Dall'esame di questi elementi risulta evidente come la parità influisca negativamente, favorendo lo sviluppo del cancro del collo dell'utero, ma si comporti in modo completamente diverso nei confronti del cancro del corpo.

RIASSUNTO

Viene sottolineata l'influenza della parità sull'insorgenza dei tumori dell'apparato genitale femminile ed in particolar modo viene studiato il diverso comportamento di questo fattore nella localizzazione cervicale rispetto a quella endometriale.

La grandi-multiparità caratteristica delle regioni meridionali e la concentrazione delle lesioni neoplastiche nella nostra Clinica ci hanno permesso lo studio di un discreto numero di casi.

I nostri rilievi statistici confermano che nel carcinoma del collo dell'utero la frequenza del tumore è in certo qual modo direttamente proporzionale al numero delle gravidanze.

Il cancro del corpo dell'utero, confermando la validità dei presupposti eziopatogenetici endocrini, è di gran lunga più frequente nelle nullipare.

RÉSUMÉ

On souligne l'influence du nombre d'accouchements sur les tumeurs de l'appareil génital féminin et on étudie en particulier la diverse conduite de ce facteur par rapport à sa localisation dans le col en comparaison à sa localisation dans l'endomètre.

Le grand nombre d'accouchements caractéristique des régions du sud ainsi que la concentration des lésions néoplastiques dans la clinique où les auteurs travaillent ont permis l'étude d'un nombre considérable de cas.

Les données statistiques confirment que la fréquence du carcinome du col de l'utérus est de quelque manière directement proportionnelle au nombre des grossesses.

Le cancer du corps de l'utérus est bien plus fréquent chez les femmes qui n'ont pas eu d'accouchements, et cela confirme la validité des présuppositions étiopathogénétiques endocrines.

SUMMARY

The influence of childbirth on the eruption of tumours in the female genital apparatus is emphasized and the different behaviour of this factor, according to whether the site is the neck, or the womb itself is studied in particular.

The large number of women having given birth very many times, which is characteristic of the southern regions and the concentration of neoplastic lesions in our Clinic, has enabled us to study a fair number of cases.

Our statistical enquiry confirms that in carcinoma of the neck of the womb, the frequency of tumours is in a certain way directly proportional with the number of pregnancies.

Cancer of the womb itself, confirming the validity of etio-pathogenetic endocrinal hypotheses, is much more frequent where there have been no pregnancies.

BIBLIOGRAFIA

1) CHERRY C. P., GLUCKSHANN A. : *Histology of carcinomas of the uterine cervix and survival rates in pregnant and nonpregnant patients.* Surgery Gynec. Obst. 113, 763, 1961.

2) CORSCADEN J. A. : *Gynecologic Cancer.* The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1962.

3) GRAHAM J. B., SOTTO L. S. J., PALOUCEK F. P. : *Carcinoma of the cervix.* W. B. Saunders Company. Philadelphia 1962.

4) GREENSTEIN J. P. : *Biochemistry of Cancer.* Academic Press. Inc., Publ. New York 1954.

5) LARSAN J. A. : *Estrogens and endometrial carcinoma.* Obst. Gynec. 3, 551, 1954.

6) MOORE D. B., GUSBERG S. B. : *Cancer precursors in pregnancy.* Obst. and Gynec. 13, 530, 1959.

7) SHERMAN A. I., WOOLF R. B. : *Endocrine basis for endometrial carcinoma.* Am. J. Obst. Gynec. 77, 233, 1959.

8) SIRTORI C., MORANO E. : *Il cancro del collo dell'utero : dalla microscopia all'ultrastruttura.* Casa Ed. Ambrosiana. Milano, 1960.

Prof. ALFONSO GIORDANO – Prof. GIUSEPPE GRAMPA
Dott. LILIANA CAMERINI RIVIERA
dell'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Università di Milano

MODIFICAZIONI DELLA FREQUENZA DEI TUMORI MALIGNI AL TAVOLO ANATOMICO: RILIEVI STATISTICI COMPARATIVI TRA I QUINQUENNI 1926-1930 E 1956-1960

Numerosi Autori, tra i quali recentemente Willis, hanno esaminato criticamente l'argomento dello studio statistico dei tumori nell'uomo, distinguendo diversi gradi di accuratezza diagnostica, secondo i criteri adottati. Una diagnosi esatta è presupposto indispensabile per ottenere dati validi.

Possiamo distinguere: statistiche basate su diagnosi desunte dall'esame obbiettivo dei soggetti o da un giudizio clinico sulle cause di morte; statistiche basate sull'esame obbiettivo corredato da esami complementari (radiografici, endoscopici, operatori), ma senza esami istologici; statistiche corredate da esami istologici di pezzi operatori, ma senza autopsia; statistiche corredate da esame autoptico senza o con esame istologico (questo ultimo tipo di statistiche permette il maggior grado di accuratezza diagnostica).

È opportuno aggiungere che ogni autopsia senza esame istologico è da ritenersi incompleta (Willis), sebbene errori istologici non siano frequenti, anche in assenza di esami istologici, per tumori della mammella, dello stomaco, dell'intestino e dell'utero.

Molte serie di tumori studiate da un punto di vista statistico sono composte da una mescolanza di dati appartenenti ai quattro gradi di precisione diagnostica sopra ricordati, con predominanza dei gradi meno accurati. Tali serie contengono errori diagnostici in una percentuale rilevante (dal 27 al 43 % secondo studi di Wells).

Inoltre, ha poco valore raccogliere insieme, a scopo statistico, tumori eterogenei; analisi statistiche possono essere applicate utilmente solo a gruppi omogenei ben definiti di tumori. La necessità di riportare dati sulla frequenza dei tumori nell'uomo separatamente per ogni organo o tessuto è stata opportunamente sottolineata da Cramer.

L'elaborazione dei dati forniti da statistiche autoptiche può fornire contributi decisivi non solo circa la reale frequenza dei tumori maligni

nell'uomo (Giordano e Coll.), ma anche sulle rivendicazioni di frequenza nell'ambito dei tumori dei singoli organi.

Molto è stato scritto sull'aumentata frequenza, negli ultimi anni, dei tumori maligni di alcuni organi; meno noto è il fatto che tumori di altri organi sono diminuiti pure in misura statisticamente significativa.

Abbiamo ritenuto interessante presentare in questa sede i dati desunti dal materiale autoptico dell'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Università di Milano, confrontando i periodi 1926-1930 e 1956-1960. Il materiale autoptico proveniente da un grande ospedale policlinico può essere ritenuto valido come campione.

Tav. 1 - TUMORI MALIGNI NELLE AUTOPSIE DELL'ISTITUTO DI ANATOMIA ED ISTOLOGIA PATOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO NEI QUINQUENNI 1926-30 E 1956-60

ANNI	AUTOPSIE	TUMORI MALIGNI OSSERVATI		ANNI	AUTOPSIE	TUMORI MALIGNI OSSERVATI	
		Dati assoluti	Dati percentuali			Dati assoluti	Dati percentuali
1926 . . .	792	136	*17,20*	1956 . . .	769	120	*15,60*
1927 . . .	799	143	*17,80*	1957 . . .	1.011	190	*18,80*
1928 . . .	809	132	*16,30*	1958 . . .	787	140	*17,80*
1929 . . .	1.325	199	*15,00*	1959 . . .	425	97	*22,80*
1930 . . .	1.533	243	*15,85*	1960 . . .	441	88	*19,95*
TOTALE	**5.258**	**853**	***16,22***	TOTALE	**3.433**	**635**	***18,50***

I nostri dati sono riportati nelle tavole 1 e 2.

La significatività o meno della differenza tra i tumori dei diversi organi nei due quinquenni è stata calcolata col metodo del χ^2 con la disposizione $R \times C$ di Snedecor.

Dalle tavole si rileva che i tumori maligni, nel loro complesso, non sono aumentati in misura statisticamente significativa.

Abbiamo rilevato aumento di frequenza per i tumori del polmone, del tessuto linforeticolare e della cistifellea; diminuzione di frequenza per i tumori dello stomaco, dell'intestino e dell'esofago, nonchè per i tumori dell'utero.

I nostri risultati sono nel complesso in accordo con quelli della letteratura. Ci piace sottolineare l'aumentata frequenza del carcinoma della cistifellea.

Per quanto riguarda la diminuita frequenza dei tumori dello stomaco e del tratto gastroenterico, ricordiamo che essa è stata segnalata anche negli Stati Uniti (Terris e Hall), in Canadà (Phillips e Owchar), in Norvegia (Pedersen e Magnus), in Danimarca (Clemmesen e Sorensen), in Olanda (Neurdenburg); in Giappone per contro è stato segnalato un aumento del carcinoma gastrico (Takeda).

Tav. 2 – TUMORI MALIGNI NELLE AUTOPSIE DELL'ISTITUTO DI ANATOMIA ED ISTOLOGIA PATOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO, SECONDO LA SEDE

SEDE	TUMORI MALIGNI OSSERVATI NEL QUINQUENNIO 1926-1930		TUMORI MALIGNI OSSERVATI NEL QUINQUENNIO 1956-1960		P
	Dati assoluti	Distribuzione percentuale	Dati assoluti	Distribuzione percentuale	
Polmone	22	*2,58*	108	*17,01*	< 0,01
Stomaco	294	*34,47*	98	*15,43*	< 0,01
Esofago	32	*3,75*	7	*1,10*	< 0,01
Intestino	55	*6,45*	73	*11,50*	< 0,01
Cistifellea	11	*1,29*	28	*4,41*	< 0,01
Utero	82	*9,61*	30	*4,72*	< 0,01
Tessuto linfatico	33	*3,87*	38	*5,98*	< 0,05
Vie biliari	5	*0,59*	10	*1,57*	= 0,07
Sistema nervoso	43	*5,04*	44	*6,93*	= 0,15
Rene	21	*2,46*	9	*1,42*	= 0,15
Leucemie	21	*2,46*	23	*3,62*	= 0,15
Ossa	11	*1,29*	5	*0,79*	= 0,25
Vescica	19	*2,23*	19	*2,99*	= 0,30
Pancreas	35	*4,10*	33	*5,20*	= 0,40
Ovaia	17	*1,99*	17	*2,68*	= 0,40
Tiroide	7	*0,82*	8	*1,26*	= 0,40
Fegato	34	*3,99*	22	*3,47*	= 0,60
Mammella	28	*3,28*	20	*3,15*	> 0,90
Prostata	15	*1,76*	11	*1,73*	= 1,00
Altri organi	68	*7,97*	32	*5,04*	
TOTALE	**853**	***100,00***	**635**	***100,00***	**> 0,90**

La diminuita frequenza del carcinoma gastrico in popoli a tenore di vita piuttosto alto e la maggior frequenza nelle classi sociali meno abbienti suggeriscono la possibilità dell'intervento di un fattore dietetico protettivo (Terris e Hall). Con questa ipotesi si accorda la riconosciuta alta frequenza di cancro dello stomaco in persone con acloridria ed anemia perniciosa: si può pensare che, per il cancro dello stomaco, esista un fattore dietetico protettivo, presente, come la vitamina B_{12}, in alcuni dei cibi più pregiati e non assorbito quando la secrezione gastrica è deficiente. Un'altra ipotesi avanzata presuppone l'intervento di fattori cancerogeni alimentari, contenuti in quantità maggiore nei cibi meno raffinati, in quantità minore in quelli sottoposti a particolari procedimenti e consumati in prevalenza nei Paesi più evoluti.

È in corso un'indagine statistica più approfondita dei nostri dati; riteniamo che l'analisi della frequenza dei tumori maligni al tavolo anatomico possa fornire elementi utili per precisare il comportamento evolutivo dei tumori maligni nell'uomo.

RIASSUNTO

Gli Autori sottolineano la maggior importanza e attendibilità delle statistiche sui tumori dell'uomo condotte su materiale autoptico, corredato dall'accertamento istologico.

Allo scopo di verificare se esistano differenze nel tempo sulla frequenza e localizzazione primitiva dei tumori maligni, gli Autori hanno condotto una ricerca statistica raffrontando i dati relativi ai quinquenni 1926-30 e 1956-60.

Tali dati, esposti in tabelle, dimostrano che le neoplasie non sono significativamente aumentate, nel complesso, mentre si osservano differenze di frequenza significative nell'ambito di alcuni gruppi di neoplasie (diminuzione dei tumori dello stomaco, dell'intestino e dell'esofago, aumento di frequenza dei tumori del polmone, del tessuto linforeticolare e della cistifellea).

RÉSUMÉ

Les Auteurs mettent en évidence que les statistiques des tumeurs de l'homme basées sur le matériel d'autopsie et sur le contrôle histologique sont beaucoup plus importantes et fidèles. Ils ont effectué une étude statistique en comparant les données concernant les périodes 1926-30 et 1956-60, afin de vérifier si la fréquence et la localisation primitive des tumeurs malignes présentent des différences dans le temps.

Ces données mises en tableau indiquent que dans l'ensemble les néoplasies ne sont pas augmentées sensiblement, tandis qu'on voit des différences de fréquence remarquables dans certains groupes de néoplasies (réduction des tumeurs de l'estomac, de l'intestin, de l'œsophage; augmentation de la fréquence des tumeurs du poumon, du tissu lymphoréticulaire et de la cholecyste).

SUMMARY

The Authors emphasize the main importance and reliability of statistics on human tumours, carried out from autopsy material together with histological information.

In order to verify whether there are differences in time of the frequence and primitive site of malignant tumours, the authors have carried out a statistical enquiry comparing data for the two five year periods, 1926-1930 and 1956-1960.

Such data given in tables, show that as a whole, neoplasms have not increased significantly, whereas significant differences in frequence within each group of neoplasms are observed (decrease in stomach tumours, intestine, esophagus, increase in lung, lymphoid tissues and gall bladder tumours).

BIBLIOGRAFIA

CAMERINI RIVIERA L.: *Frequenza delle neoplasie al tavolo anatomico nel periodo* 1950-1959. Boll. Soc. Ital. Patol., 5, 255-257, 1961/1962.

CLEMMESEN J. e SORENSEN J.: *Carcinomas of the digestive system in Denmark* 1943-1956. Danish Med. Bull., 6, 137-175, 1959.

GIORDANO A., GRAMPA G. e CAMERINI RIVIERA L.: *Considerations on the value of post-mortem diagnoses in oncology*. Acta Unio Intern. contra Cancrum, 16, 341-344, 1960.

NEURDENBURG M. G.: *On carcinoma of the stomach*. Schweiz. Z. allg. Path., 18, 507-537, 1955.

PEDERSEN E. and MAGNUS K.: *Gastro-intestinal cancer in Norway*. Acta Unio Intern. contra Cancrum, 17, 373-379, 1961.

PHILLPIS A. J. and OWCHAR M.: *Mortality trends in Canada for various sites of cancer*. Canad. Med. Ass., J., 73, 626-630, 1955.

SNEDECOR G. W.: *Statistical method*. Iowa University Press, 1950.

TAKEDA I.: *Geographical pathology of cancer of the stomach in Japan*. Acta Unio Intern. contra Cancrum, 17, 316-323, 1961.

TERRIS M. and HALL C. E.: *Decline in mortality from gastric cancer in nativeborn and foreign-born residents of New York City*. J. Nat. Cancer Inst., 31, 155-162, 1963.

WELLS H. G.: *Cancer statistics as they appear to a pathologist*. J.A.M.A., 88, 1919, 1931.

WILLIS R. A.: *The importance of statistical investigation in the campaign against cancer*. Am. J. Cancer, 29, 1, 1937.

Prof. GIOVANNI LOTTI
L. D. di Anatomia e Istologia Patologica

DERIVAZIONI ED OSSERVAZIONI SUI DATI STATISTICI RACCOLTI DALL'UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL DI LONDRA NEI MALATI DI TUMORE MALIGNO NEL PERIODO 1946-50

Lo scopo di questa comunicazione è di segnalare un esempio imitabile di statistica clinico-cancerologica, dalla quale mi è sembrata cosa agevole poter derivare dati ed osservazioni che, in parte, confermano, in modo significativo, nozioni già note ed, in parte, ripropongono problemi da risolvere.

Si tratta di un voluminoso registro di 632 pagine nelle quali sono riportati 3.715 casi di malati per tumore maligno osservati e curati quasi tutti presso l'University College Hospital di Londra (*a*).

Di ciascun malato ed in una sola lunga riga (fig. 1) sono riportati successivamente: il numero della cartella clinica; le iniziali del nome e cognome del malato; il sesso; l'età; il nome del medico curante; la data d'inizio della cura; lo stadio della malattia; la sede primitiva del tumore; il criterio di cura, se cioè radicale o palliativo; i mezzi di cura utilizzati; l'ordine della loro applicazione e, infine, il risultato dell'esame istologico della biopsia o del pezzo chirurgico.

Nella stessa riga, ma nell'altra pagina: la durata della vita di ciascun malato valutata in mesi a partire dal giorno nel quale completò la prima cura; i fatti morbosi verificatisi anno per anno; la causa di morte.

Il mio studio, si è limitato, per ora, alla valutazione della durata della vita dei malati fino a 7 anni dalla fine della prima cura (tav. 1).

Per le malate di tumore maligno della mammella ho valutata la durata della vita e la sopravvivenza, considerandole in rapporto all'età delle malate, allo stadio della malattia, ai mezzi ed ai metodi delle cure applicate (tav. 2).

La sopravvivenza oltre i sette anni nei 3.715 malati si è verificata in 1.033 casi, cioè nel 27,8, e, nella percentuale più alta, del 73,3 %, nei porta-

---

(*a*) « The collected statistics of malignant disease seen at University College Hospital of London during the period 1946-1950 ».

Carcinoma of Breast, 1946. Stage II. W.H.O.

No.	Initial	Sex	Age	Consultants: U.C.H.	Consultants: Elsewhere	Month Treated	Duration Months	Stage: U.C.H.	Stage: Manchester	Site	Rad. or Pall.	Initial Treatment: First	Initial Treatment: Second	Initial Treatment: Third	Section
90/46	E.N.	F.	70	J.T. E.L.G.H.		Mar.	1	IIa	II.	Left Outer	Rad.	Local Excision	X-rays	Radical Mastectomy	P. Medullary Ca. III G. Anaplastic Ca
93941	L.H.	F.	64	J.T. E.L.G.H.		July	3	IIa	II.	Left Upper Outer	Rad.	Simple Mastectomy	X-rays		P. Duct Ca. I-II. G. No growth
E 902	E.B.	F.	45	E.L.G.H.	D.B.	Oct.	3	IIa	II.	Right Central	Rad.	X-rays	Radical Mastectomy (Elsewhere)		P. No growth G. No growth
845/46	R.R.	F.	48	E.K.M. E.L.G.H.		Sept.	2	IIa	II.	Left Upper Outer	Rad.	Local Excision	X-rays	Radical Mastectomy	P. Anaplastic Ca. IV G. No growth
496/46	W.G.	F.	42	E.L.G.H.	D.B	June	1	IIa	II.	Right Upper	Rad.	Radical Mastectomy (Elsewhere)	X-rays		P. Scirrhous Ca. IV G. Scirrhous Ca
292/46	A.B.	F.	55	S.U		Apr	5	IIa	II	Right Upper Outer	Rad.	Radical Mastectomy			P. Scirrhous Ca. I G. No growth
583/46	C.G.	F.	49	E.L.G.H.	S.	May	5	IIa	II.	Left Outer	Rad.	Radical Mastectomy (Elsewhere)			P. Scirrhous Ca G. Scirrhous Ca
444/46	H.P.	F.	64	C.W.F E.L.G.H.		July	3	IIa	IIIb	Right Upper Outer	Rad.	Hormones	X-rays	Radical Mastectomy	P. Scirrhous Ca G. Scirrhous Ca
497/46	C.H.	F.	43	C.W.F E.L.G.H.		Aug.	10	IIa	II	Left Lower Inner	Rad.	X-rays	Radical Mastectomy		P. No growth G. No growth
354/46	M.S.	F.	26	E.L.G.H.	J.B.H.	May	4	IIa	II	Left	Rad.	Radical Mastectomy (Elsewhere)	X-rays		P. Scirrhous Ca G. Scirrhous Ca
370/46	K.Y.	F.	54	E.L.G.H.	D.B.	May	1	IIa	II	Left Upper	Rad.	Radical Mastectomy (Elsewhere)	X-rays		P. Anaplastic Spherc Cell Ca G. Anaplastic Spherc Cell Ca
97764	K.J.	F.	34	C.W.F. E.L.G.H.		Oct.	12	IIa	IIIb	Right Upper Outer	Rad.	X-rays	Radical Mastectomy		P. Duct Ca G. Duct Ca
95627	E.A.	F.	78	G.W. E.L.G.H.		July	6	IIa	II.	Right Lower Outer	Rad.	Radical Mastectomy			P. Adeno Carcinoma II-III. G. Anaplastic Ca
95409	K.M.	F.	39	E.K.M.		July	3	IIa	II.	Right Upper Outer	Rad.	Radical Mastectomy			P. Adeno Carcinoma G. Adeno Carcinoma
41148	D.S.	F.	38	G.W.		Jan.	2	IIa	II.	Right Upper Outer	Rad.	Radical Mastectomy			P. Carcinoma Simpl G. Carcinoma Simpl

Fig. 1 - *Pagine del registro dei tum*

tori di tumore maligno delle ghiandole salivari, seguiti da quelli con tumore maligno della cute con il 72,9 %.

Invece la sopravvivenza dopo 7 anni si è verificata nella percentuale più bassa fra i malati di tumore maligno del fegato, del pancreas, della trachea, dell'occhio e delle surrenali.

Un fatto, del resto già noto, ma sempre interessante è che, entro i primi due anni dalla prima cura, un terzo dei malati viene a morte.

La mortalità si abbassa successivamente ed in modo progressivo e notevole.

La percentuale di sopravvivenza oltre sette anni nelle malate con tumore maligno della mammella, considerata in rapporto all'età, dimostra che le malate più anziane presentano una minore percentuale di sopravvi-

Carcinoma of Breast, 1946. Stage II. W.H.O. Follow Up (in Years) Excluding Treatment

No.	Survival Months	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9–10
90/46	22	A	D. 2.48. Brain								
33941	34	A	Recurrence 22 A	D. 6.49. Recurrence Brain							
E.902	100	A	A	A	A	A	A	A	A	D. 2.55. Broncho-pneumonia No growth	
45/46	22	A	Spine 18. D. 7.48. Spine A								
96/46	38	Recurrence 4 A	Spine, Pelvis. L. Arm 14. Spine 22 A	A	D. 8.49. Carcinomatosis						
92/46	29	A	A	R. Posterior Triangle Gland 28. D. 9.48. Skin, Pleurae R. Supraclav. Gld.							
83/46	5	Spine 2. D. 10.46 Bones									
44/46	20	A	D. 3.48. Hyperpiesis, Myocarditis No growth								
97/46	24	A	Mediastinal Glds., Pelvis 21 A	D. 8.48. Mediastinal Glands							
54/46	33	A	Lungs, Skin, Cervical Glands 23 A	D. 2.49. Lungs Skin, Glands, Posterior Triangle, R. axilla L. Infraclavicular R. Scapular							
70/46	4	D. 9.46. Pleura, Peritoneum									
97764	22	A	D. 8.49. Liver, Skin								
95627	50	A	A	Lungs, Spine, Ribs, Pelvis 24 A	Lungs, Spine, Ribs, Pelvis, Abdominal Wall 37 A	D. 9.50 Lungs, Spine, Pelvis, Abdominal Wall					
95409		A	A	A	A	A	Skin, Glands R. Posterior Triangle 60 Skin 71 A	A	A	A	
41148		A	A	6.48 (2nd Primary) = Rodent Ulcer A *	A	A	A	A	A	A	A

ell'University College Hospital di Londra

venza in confronto a quelle più giovani, smentendo così la diffusa opinione secondo la quale una mortalità più alta si avrebbe invece fra le malate di tumore maligno della mammella fino ai 40 anni.

Si conferma anche l'importanza che ha lo stadio della malattia agli effetti della durata della vita e della sopravvivenza oltre sette anni.

Le malate al primo stadio sopravvissero oltre sette anni nel 60,7, %, quelle al secondo stadio nel 42,1, quelle al terzo stadio nel 20,7 %, quelle, infine, al quarto stadio nell'8,5 %.

Anche i mezzi ed i metodi di cura adottati influenzano la sopravvivenza delle malate. Così la mastectomia seguita dalla Xterapia dà il 43,6 % di sopravvivenza oltre 7 anni; la Xterapia seguita dalla mastectomia il 40,8 %; la mastectomia o la escissione semplice del tumore primitivo dà il 37,3 %;

Tav. 1 – MORTI E SOPRAVVIVENTI TRA 3.715 MALATI DI TUMORE MALIGNO, SECONDO IL TEMPO TRASCORSO DALLA FINE DELLA PRIMA CURA

LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE	MALATI	MORTI							SOPRAVVIVENTI DOPO 7 ABNNI	
		nel 1° anno	nel 2° anno	nel 3° anno	nel 4° anno	nel 5° anno	nel 6° anno	nel 7° anno	Dati assoluti	Dati percentuali
Labbro	21	2	4	1	1	3	1	2	7	33,3
Alveolo dentario	15	5	4	—	—	1	1	—	4	26,7
Bocca	16	5	2	5	—	—	—	—	4	25,0
Palato	17	7	1	3	—	—	1	—	5	29,4
Guancia	10	2	2	1	—	1	—	—	4	40,0
Lingua	46	26	10	1	1	1	—	—	7	15,2
Naso-faringe	16	7	5	—	—	1	—	1	2	12,5
Mesofaringe	22	14	3	1	—	1	1	—	2	9,1
Ipofaringe	59	32	13	5	1	2	1	1	4	6,8
Cricoide posteriore	23	15	6	1	—	—	—	—	1	4,3
Esofago	62	51	5	1	1	—	—	—	4	6,5
Stomaco	178	129	23	6	4	3	2	1	10	5,6
Intestino tenue	6	2	1	1	—	—	—	—	2	33,3
Colon	125	62	16	6	2	2	3	1	33	26,4
Retto	122	56	19	13	3	7	2	2	20	16,4
Ano	6	1	—	3	—	—	—	—	2	33,3
Ghiandole salivari	30	2	4	—	—	1	1	—	22	73,3
Fegato	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—
Cistifellea	18	16	1	—	—	—	—	—	1	5,5
Pancreas	35	33	1	1	—	—	—	—	—	—
Cavità nasali	1	—	—	—	—	—	—	—	1	100,0
Seni nasali	26	10	4	4	—	2	—	1	5	19,2
Orecchio medio	7	4	1	—	1	—	—	—	1	14,3
Laringe	69	19	10	6	5	2	2	1	24	34,8
Trachea	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Bronchi	465	381	49	9	5	1	2	3	15	3,2
Rene	47	24	8	1	1	1	3	2	7	14,9
Vescica	131	49	23	7	5	7	2	4	34	26,0
Prostata	50	11	9	4	7	6	4	1	8	16,0
Uretra	3	—	1	—	—	—	1	—	1	33,3
Pene e scroto	9	—	—	1	1	1	—	1	5	55,5
Testicolo	35	9	3	4	—	1	—	—	18	51,4
Ovaio	72	40	12	4	1	1	—	2	12	16,7
Corpo dell'utero	55	10	4	6	5	2	1	1	26	47,3
Collo dell'utero	132	39	14	11	9	2	5	5	47	35,6
Vagina	9	3	1	—	1	—	—	—	4	44,4
Vulva	8	2	—	1	2	—	—	2	1	12,5
Ghiandole linfatiche	146	64	14	12	7	13	5	5	26	17,8
Leucemie	51	23	10	5	—	5	2	2	4	7,8
Mieloma	19	10	3	3	1	—	—	—	2	10,5
Cervello	95	60	6	5	2	2	2	1	17	17,9
Ipofisi	22	3	—	1	2	—	1	—	15	54,5
Midollo spinale	16	3	—	—	1	—	—	—	12	75,0
Occhio	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Glomo carotideo	1	—	—	—	—	—	—	—	1	100,0
Cute (baseliomi)	296	7	14	15	15	13	3	13	216	72,9
Cute (t. spinocellulari)	91	6	3	8	7	2	3	3	59	64,8
Sarcomi	64	18	13	7	4	1	2	—	19	29,6
Mammella	836	130	126	86	70	42	46	43	293	35,0
Tiroide	33	9	2	2	3	2	1	—	14	42,4
Surrenali	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—
Melanomi	24	6	2	2	5	—	2	—	7	29,2
T. embriogenetici	4	3	—	—	—	—	—	—	1	25,0
T. metastatici vari	61	47	7	1	1	—	—	1	4	6,5
TOTALE	3.715	1.466	460	254	174	129	100	99	1.033	,8

Tav. 2 – MORTE E SOPRAVVIVENTI TRA 836 MALATE DI CANCRO DELLA MAMMELLA, SECONDO IL TEMPO TRASCORSO DALLA FINE DELLA PRIMA CURA

ETÀ — STADIO — TERAPIA	MALATE	MORTE							SOPRAVVIVENTI DOPO 7 ANNI	
		nel 1° anno	nel 2° anno	nel 3° anno	nel 4° anno	nel 5° anno	nel 6° anno	nel 7° anno	Dati assol.	Dati percent.
Secondo l'età (a)										
Fino a 40 anni	97	15	15	12	3	4	3	5	40	*41,4*
da 41 a 50 »	242	22	43	22	21	4	13	9	108	*44,6*
da 51 a 60 »	217	43	23	21	22	12	10	8	78	*35,9*
da 61 a 70	180	25	31	16	18	15	12	13	50	*27,8*
71 anni e oltre	100	25	14	15	6	7	8	8	17	*27,0*
Secondo lo stadio del tumore										
1° stadio	173	4	9	10	9	9	13	14	105	*60,7*
2° stadio	152	16	29	17	12	4	4	6	64	*42,1*
3° stadio	116	26	21	16	9	6	9	5	24	*20,7*
4° stadio	153	61	36	15	9	10	4	5	13	*8,5*
Stadio non classificato	242	23	31	28	31	13	16	13	87	*36,0*
Secondo la terapia										
Mastectomia od escissione	220	26	30	15	23	15	18	11	82	*37,3*
Mastectomia + Xterapia	303	24	41	37	27	11	16	15	132	*43,6*
Xterapia + mastectomia	125	19	20	11	9	6	5	4	51	*40,8*
Xterapia	163	51	30	20	10	9	6	10	27	*16,6*
Xterapia + mastectomia + X terapia	4	1	1	1	—	—	—	1	—	—
Ormoni	21	9	4	2	1	1	1	2	1	*4,8*
TOTALE	**836**	**130**	**126**	**86**	**70**	**42**	**46**	**43**	**293**	***35,0***

(*a*) Secondo le tavole di mortalità ISTAT 1950-53 le sopravviventi a 47, 57, 67, 77 anni rappresentano rispettivamente il 97,8, il 95,3, l'88,1, il 66,7 % delle donne sopravviventi a 40, 50, 60 e 70 anni.

mentre la sola Xterapia ha dato il 16,6 % di sopravvivenza oltre 7 anni. Su 21 malate curate con i soli ormoni si ebbe una sola sopravvivenza oltre 7 anni.

I dati, come sono riportati nel registro del College University Hospital, potrebbero offrire molte altre possibilità di studio secondo l'interesse scientifico e potrebbero contribuire ad una obbiettiva valutazione della efficacia dei diversi criteri di terapia adottata. Infine, permettono di rilevare fra l'altro quante volte malattie non neoplastiche complicarono la malattia neoplastica primitiva e condussero a morte i malati.

RIASSUNTO

L'A. segnala, quale esempio pratico da imitare, il sistema della statistica clinica dei tumori maligni riportato nel « The collected statistics of malignant disease seen at University College Hospital of London during the period 1946 - 1950 ».

A scopo dimostrativo riporta i dati da lui derivati relativi alla durata della vita di tutti i malati considerati e, più in particolare, delle malate di cancro della mammella per ogni eà, secondo lo stadio della malattia e secondo le varie terapie.

RÉSUMÉ

L'Auteur cite comme exemple à imiter le système de statistique clinique des tumeurs malignes décrit dans « The collected statistics of malignant disease seen et University College Ho-

spital of London during the period 1946-1950 ». A titre démonstratif, il présente des données élaborées par lui concernant la durée de la vie de tous les malades considerés et, en particulier, des malades de cancer du sein par âge, suivant le stade de la maladie et les diverses thérapies.

SUMMARY

The Author suggests that the system for clinical statistics on neoplasms illustrated in « The collected statistics of malignant disease seen at University College Hospital of London during the period 1946-1950 », should be followed.

Data collected by the Author on the duration of life of all the patients in question are given and also in particular, on those with mammary neoplasms of all ages, by stage of disease and the different types of treatment given.

Dott. Carlo Picardi – Dott. Giovanni Maria Daniele
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

LO STUDIO DELLA DIFFUSIONE LINFATICA REGIONALE IN RAPPORTO ALLA RADICALITÀ DELLA TERAPIA CHIRURGICA DEL CANCRO DELLO STOMACO

Le metastasi linfonodali, la frequenza delle quali oscilla in genere nella letteratura tra il 60 % ed il 90 %, rappresentano la più comune localizzazione secondaria delle neoplasie gastriche. È evidente perciò l'importanza che ha un'exeresi linfonodale nel determinare la radicalità di un intervento chirurgico e nel condizionarne i risultati a distanza.

Lo stadio evolutivo della neoplasia che permette ancora di effettuare una terapia chirurgica radicale e di ottenere delle guarigioni definitive è rappresentato dalla diffusione ai linfonodi regionali; infatti, la presenza di metastasi a distanza per via ematica o per via linfatica controindica già dal punto di vista clinico l'intervento.

Oltre alla diffusione intramurale, che, insieme alla sede della neoplasia, condiziona in parte l'estensione dell'exeresi gastrica, si è resa a mano a mano più evidente la necessità di praticare l'asportazione delle stazioni linfonodali regionali.

La terapia chirurgica delle neoplasie gastriche si è trasformata così da semplice chirurgia d'organo in chirurgia dei territori linfatici.

Coller e Coll. (1941), Fasiani (1949), Weinberg e Greaney (1950) affermano che nella terapia chirurgica delle neoplasie gastriche solo associando alla exeresi del tumore primitivo una asportazione dei linfonodi metastatici si può sperare di ottenere una guarigione definitiva.

Valdoni (1951) ritiene che un intervento diviene « veramente radicale soltanto se porta all'eliminazione di tutti i linfonodi tributari » e precisa che l'exeresi linfonodale deve essere sistematica e totale, vale a dire non limitata ai linfonodi satelliti ed ai casi nei quali le metastasi sono macroscopicamente evidenti.

Quale sia l'effettiva estensione dell'interessamento linfonodale lo si può dire con certezza solo con l'esame microscopico, poichè talora linfonodi di volume pressochè normale possono essere sede di ripetizioni metastatiche,

mentre altri, che sembrerebbero sicuramente invasi, sono invece di natura infiammatoria.

Seguendo questi concetti nella nostra Scuola si pratica sempre l'asportazione di tutte le stazioni linfonodali e non ci si limita solo a quelle che appaiono manifestamente metastatiche o che potrebbero esserlo in base alla sede della neoplasia ed alle conoscenze anatomofisiologiche delle vie di drenaggio linfatico dello stomaco.

Infatti, sebbene per il chirurgo, che interviene con lo scopo di asportare la neoplasia primitiva ed il territorio linfatico corrispondente, sia necessario conoscere esattamente le vie di drenaggio linfatico che condizionano la diffusione delle cellule neoplastiche, bisogna tener presente che la suddivisione in territori linfatici non va intesa con rigido schematismo, poichè la rete dei collettori linfatici della sottomucosa è in realtà continua ed esistono ampie comunicazioni anastomotiche tra i vari territori e quindi tra le rispettive stazioni linfonodali perigastriche. Queste connessioni linfatiche non sono però limitate ai linfonodi delle stazioni perigastriche, poichè tra esse e le stazioni extragastriche vi sono delle anastomosi tramite i collettori linfatici che seguono il decorso dei vasi.

Inoltre, nel caso particolare dei processi neoplastici, l'indipendenza dei vari territori linfatici è ancora meno definita, poichè in tali condizioni patologiche vengono alterate le normali vie di drenaggio linfatico e si può determinare un'inversione della corrente, a causa di un blocco delle vie di deflusso per permeazione neoplastica oppure in conseguenza di metastasi linfonodali. Queste considerazioni spiegano come mai nelle neoplasie gastriche si possa osservare, accanto ad un interessamento delle stazioni linfonodali corrispondenti al territorio sede del tumore primitivo, anche una contemporanea invasione di stazioni linfonodali satelliti di altri territori oppure una diffusione per via linfatica che « salta », come affermano gli Autori francesi, le stazioni corrispondenti al territorio nel quale è localizzata la neoplasia o, ancora, una invasione delle sole stazioni linfonodali extragastriche.

Brenier (1960) afferma che di fronte ai mediocri risultati a distanza della terapia chirurgica del cancro dello stomaco dobbiamo domandarci fino a che punto esso debba essere considerato a priori particolarmente maligno o se invece dobbiamo considerare inadeguate le tecniche chirurgiche di exeresi linfonodale. Quest'ultima è di fondamentale importanza nel campo dei tumori nel quale la sola chirurgia d'organo si è dimostrata insufficiente. I differenti risultati a distanza che si possono osservare nelle neoplasie, anche a struttura istologica simile, di organi diversi sono dovuti alla maggiore o minore complessità del sistema linfatico tributario. I risultati più soddisfacenti che si osservano, per esempio, nel cancro del colon sinistro rispetto a quello dello stomaco sono dovuti al fatto che il colon sinistro è tributario del solo sistema linfonodale che accompagna l'arteria mesenterica inferiore, mentre lo stomaco presenta stazioni linfonodali regionali molteplici e più difficilmente accessibili, dislocate lungo i vari rami arteriosi.

Secondo Brenier (1960) perciò nella terapia chirurgica delle neoplasie gastriche non bisogna limitarsi all'exeresi delle stazioni linfonodali più accessibili e più frequentemente interessate, che egli denomina « i parenti ricchi », ma è indispensabile praticare una accurata e completa toilette linfonodale, che comprenda tutti i linfonodi satelliti delle arterie del tronco celiaco.

In questi ultimi anni numerosi Autori hanno portato il loro contributo per dimostrare l'importanza dell'exeresi delle stazioni linfatiche extragastriche, specie quelle meno accessibili, che, effettuata di routine, avrebbe messo in evidenza con una certa frequenza la loro compromissione. Coller e Coll. (1941) e Valdoni (1951) hanno dimostrato l'elevata frequenza con la quale sono interessate le stazioni sottopiloriche ed anche quelle situate lungo l'arteria splenica. Arhelger, Lober e Wangensteen (1955) hanno rivolto la loro attenzione ai linfonodi del peduncolo epatico e della regione retro-duodeno-pancreatica, Andreassen (1958) a quelli del peduncolo epatico, Ficari e Gentileschi (1959) a quelli retro-duodeno-pancreatici, Appleby (1960) a quelli del tronco celiaco, Brenier (1960) a quelli del peduncolo epatico e dello spazio retro-duodeno-pancreatico, Fly e Coll. (1956) e Lawrence e McNeer (1960) a quelli dell'ilo splenico o dislocati lungo il decorso dell'arteria splenica.

Le vie di drenaggio linfatico dello stomaco sono state descritte e studiate con metodi di impregnazione argentica o con l'uso di sostanze coloranti da FOHMANN (1833), TEICHMANN (1861), LOVÉN (1873), MOST (1899), CUNEO E DELAMARE (1900).

Altri Autori, tra i quali WEINBERG e GREANEY (1950), sono ricorsi, per meglio identificare durante l'intervento chirurgico i linfonodi metastatici, all'iniezione nella parete dello stomaco di opportune sostanze che permettessero la colorazione vitale.

Il sistema linfatico dello stomaco è distinto (ROUVIÈRE – 1932, MESSINETTI e TOMMASEO – 1956, GENTILESCHI – 1960) in intraparietale, intermedio ed extraparietale.

Sistema intraparietale

I linfatici della parete dello stomaco sono distinti nei distretti *mucoso, sottomucoso, muscolare* e *sottosieroso* e costituiscono una rete a maglie sempre più larghe con tronchicini di calibro crescente durante il loro decorso dalla mucosa alla sottosierosa.

Le anastomosi esistenti tra i linfatici della sottomucosa, ove costituiscono un ricco plesso, ed anche tra quelli della sottosierosa spiegano come la disposizione topografica in territori linfatici non abbia un valore assoluto e come le vie di drenaggio possano confluire anche a stazioni linfonodali non direttamente dipendenti dal rispettivo territorio. Poichè però i collettori linfatici provenienti dalle pareti dello stomaco convogliano la maggior parte della linfa in determinate stazioni linfonodali a seconda del settore gastrico di origine, è utile distinguere i territori della *piccola curva, grande tuberosità* e *grande curva,* che fanno capo rispettivamente alle stazioni linfonodali satelliti delle arterie *gastrica sinistra, splenica* ed *epatica.*

Sistema intermedio

È rappresentato da collettori linfatici che dalla sottosierosa conducono alle stazioni linfonodali dislocate lungo i vari rami arteriosi del tripode celiaco.

Sistema extraparietale

Ai linfonodi regionali del tripode celiaco convergono le catene linfonodali distrettuali dislocate lungo il decorso dei suoi tre rami di suddivisione rappresentati dalle arterie gastrica sinistra, splenica ed epatica.

1) *Catena linfonodale dell'arteria gastrica sinistra.* Ad essa convergono i linfatici dislocati lungo i due rami di suddivisione ascendente e discendente dell'arteria che costituiscono le stazioni dei:

a) Linfonodi iuxtacardiali;

b) Linfonodi della piccola curva.

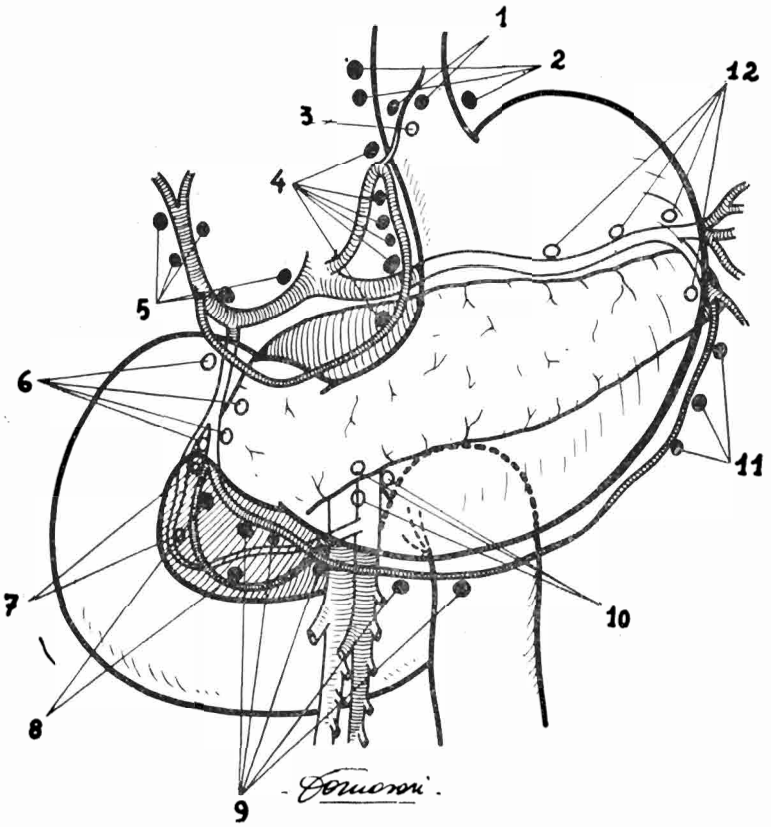


Fig. 1 – 1-2-3 : *Linfonodi periesofagei e iuxtacardiali anteriori e posteriori.* 4 : *Linfonodi lungo l'arteria gastrica sinistra.* 5 : *Linfonodi lungo l'arteria epatica.* 6 : *Linfonodi lungo l'arteria gastroduodenale.* 7 : *Linfonodi lungo l'arcata pancreaticoduodenale posteriore.* 8 : *Linfonodi lungo l'arcata pancreaticoduodenale anteriore.* 9 : *Linfonodi sottopilorici e lungo l'arteria gastroepiploica destra.* 10 : *Linfonodi all'origine dell'arteria mesenterica superiore.* 11 : *Linfonodi lungo l'arteria gastroepiploica sinistra.* 12 : *Linfonodi lungo l'arteria splenica.*

2) *Catena linfonodale dell'arteria splenica* che è costituita da :

a) Linfonodi satelliti dell'arteria gastroepiploica sinistra;

b) Linfonodi soprapancreatici situati lungo il margine superiore del pancreas.

3) *Catena linfonodale dell'arteria epatica* formata da :

a) Linfonodi dell'arteria epatica comune;

b) Linfonodi dell'arteria epatica propria o del peduncolo epatico o della catena biliare. Vi sono due linfonodi quasi costanti, uno situato nell'angolo formato dal collo e dal corpo della cistifellea, l'altro a livello dello iato di Wislow sul bordo libero del piccolo epiploon. In questa ultima sede si può osservare più di un linfonodo. Ve ne sono altri incostanti localizzati lungo l'arteria epatica propria nel piccolo epiploon e lungo le vie biliari a tutti i livelli tra il collo della cistifellea ed il duodeno (Brenier - 1960);

c) Linfonodi dell'arteria gastroduodenale o retropilorici;
d) Linfonodi dell'arteria gastroepiploica destra e sottopilorici;
e) Linfonodi dell'arteria pilorica o soprapilorici;
f) Linfonodi delle arterie pancreatico-duodenali anteriore e posteriore.

Bisogna tener presente che esistono numerose anastomosi tra le catene linfonodali dello stomaco ed altre stazioni che non fanno parte propriamente di esso e che da alcuni Autori (MESSINETTI e TOMMASEO – 1956; FICARI e GENTILESCHI – 1959) sono denominate « extragastriche » per distinguerle dalle prime chiamate « perigastriche ». Le più importanti tra queste anastomosi sono quelle che mettono in rapporto i linfonodi iuxtacardiali con il distretto linfatico periesofageo e diaframmatico inferiore, quelle che creano delle connessioni tra i linfatici dell'arteria epatica propria o dell'ilo del fegato e le altre stazioni dislocate lungo i rami di suddivisione dell'arteria epatica ed infine quelle che mettono in comunicazione la catena linfonodale dell'arteria epatica con i linfonodi mesenterici superiori attraverso le arcate pancreatico-duodenali anteriore e posteriore. Vi sarebbero inoltre delle anastomosi tra i linfatici della testa e del corpo del pancreas e quelli dell'arteria splenica e delle connessioni tra i linfatici della regione antropilorica e quelli retroduodenopancreatici.

La diffusione metastatica ai linfonodi corrispondenti all'organo sede della proliferazione neoplastica carcinomatosa potrebbe realizzarsi con meccanismi diversi, sostenuti con varie argomentazioni come preferenziali dai diversi Autori (Pettinari – 1929, Rondoni – 1946, Walther – 1948, Meissner – 1949, Bastianelli – 1950, Eker ed Efskind – 1952, Willis – 1952, Messinetti e Tommaseo – 1956). Questi sarebbero la *via embolica linfatica*, con la quale le cellule neoplastiche isolate o a gruppi penetrano nei linfatici e vengono trasportate ai linfonodi ove proliferano, la *via embolica ematica*, che farebbe risalire l'invasione del linfonodo ad emboli neoplastici qui giunti attraverso i suoi rami di irrorazione arteriosa, l'*invasione diretta*, per mezzo della quale il tessuto neoplastico si fa strada direttamente nel linfonodo discontinuandone la capsula e, infine, la *permeazione linfatica*, che giustifica la diffusione metastatica con un processo di accrescimento endolinfatico a colata della proliferazione neoplastica diretto nel senso della corrente linfatica oppure in senso retrogrado.

Sembra che il meccanismo più frequente nei carcinomi dello stomaco sia quello embolico linfatico. Tale ipotesi è avvalorata dalla frequente osservazione di nidi di cellule neoplastiche nella sottomucosa, attraverso la ricca rete linfatica della quale esse possono essere veicolate anche al di là dei limiti macroscopici della neoplasia primitiva, dal reperto di una invasione linfonodale non accompagnata da un quadro di carcinosi endolinfatica, dalla possibilità di una estesa diffusione metastatica linfonodale nei tumori di volume limitato ed a ridotto potere infiltrativo.

Oltre a questa modalità di diffusione linfonodale, che pure sembra la più importante, sono possibili però anche le altre; lo dimostra il frequente interessamento di stazioni linfonodali non direttamente dipendenti dal territorio sede della neoplasia primitiva.

Il meccanismo dell'embolismo linfatico retrogrado spiega inoltre come sia possibile, per apertura delle numerose anastomosi tra due territori e per blocco delle normali vie di drenaggio linfatico dovuto a permeazione linfatica od a metastasi linfonodali, l'interessamento, per esempio, dei linfonodi del peduncolo epatico o pancreaticoduodenali.

Tutte queste considerazioni spiegano come il problema della terapia chirurgica delle neoplasie gastriche sia soprattutto un problema di exeresi linfonodale, che non sempre è di facile soluzione, se si tiene conto della necessità che sia sistematica e totale.

Agli Autori (Nakayama – 1959, Tomoda – 1959) che sostengono che di fronte al difficile apprezzamento dei limiti della diffusione intraparietale della neoplasia è utile praticare una gastrectomia totale « per principio » altri Autori obbiettano che è ancora da dimostrare che tale intervento, se effettuato di routine, dia risultati a distanza più favorevoli e fanno presente che nel caso di reinterventi la recidiva neoplastica non ha sede sul moncone gastrico, ma a livello dei linfonodi regionali. Infatti, Thomson e Robins (1952) e Ransom (1953) hanno osservato, in occasione di un nuovo intervento dopo gastrectomia subtotale, che la recidiva neoplastica si riscontra nei linfonodi regionali e solo raramente sul moncone gastrico. Arhelger e Coll. (1955) in corso di reinterventi (« second look ») hanno riscontrato con frequenza recidive neoplastiche a livello del peduncolo epatico (42,3 %) e dei linfonodi retroduodenopancreatici (23,1 %).

Brenier (1960), in base all'osservazione che le recidive si riscontrano nel 40 % dei casi a livello dei linfonodi del peduncolo epatico e nel 20 % in corrispondenza di quelli retroduodenopancreatici, ritiene necessaria una asportazione sistematica e completa di questi linfonodi.

Risulta evidente perciò che, per ottenere una asportazione completa di tutto il territorio linfatico dello stomaco, non bisogna volgere la propria attenzione solo ai linfonodi più frequentemente interessati come quelli della piccola e grande curva, ma anche a quelli nei quali l'exeresi è più difficile per il loro numero e la sede.

Arhelger e Coll. (1955) ed Andreassen (1958) sostengono che per ottenere una radicalità anatomica è necessario praticare una dissezione del peduncolo epatico e della regione retroduodeno-pancreatica.

Ficari e Gentileschi (1960) affermano che nella terapia chirurgica del cancro dello stomaco bisogna tener presente i linfonodi pancreatico-duodenali anteriori e posteriori ed inoltre anche quelli situati all'origine dell'arteria mesenterica superiore per le connessioni che esistono tra questi due distretti.

Secondo Brenier (1960) i « parenti poveri » spesso dimenticati nella chirurgia dei territori linfatici sono i linfonodi della catena epatica e soprattutto quelli del peduncolo epatico ed i retroduodenopancreatici. Infatti egli sostiene che con un intervento di routine è possibile, mediante le manovre di liberazione del piloro, la legatura dell'arteria pilorica e la resezione del grande omento, asportare i linfonodi sopra e sottopilorici ed i pancreatico-duodenali anteriori, ma che solo lo scollamento duodeno-pancreatico e la dissezione del peduncolo epatico permettono di eseguire l'exeresi dei linfonodi pancreaticoduodenali posteriori e di quelli della catena biliare.

Sebbene la dissezione del peduncolo epatico sia spesso per necessità imperfetta, Le Roy sostiene che, anche se imperfetta, può essere efficace e che quindi va sempre eseguita.

Poichè non sempre è possibile eseguire l'exeresi completa della catena splenica con un intervento di gastrectomia totale o subtotale o di resezione gastroduodenale, è necessario praticare un intervento allargato, con resezione della coda del pancreas e splenectomia, soprattutto nei casi con evidente compromissione metastatica di queste stazioni linfonodali (Fly e Coll. 1956, Welch e Wilkins 1958, Lawrence e McNeer 1960).

I linfonodi iuxtacardiali talora possono essere asportati anche con interventi di resezione distale; tuttavia, nel caso di neoplasie situate a livello del cardias, del fondo, della porzione verticale della piccola curvatura ed in quelle dell'antro con diffusione intraparietale verso l'alto, è indicata una gastrectomia totale, che permette una exeresi completa dei linfonodi iuxtacardiali ed evita che, attraverso le connessioni di questi con il plesso periesofageo, si abbiano ulteriori diffusioni metastatiche.

In conclusione la gastrectomia totale radicale e quella allargata si rendono necessarie non tanto per la possibile diffusione intraparietale della neoplasia, ma perchè permettono di praticare una exeresi completa in caso di invasione linfonodale estesa o a livello di stazioni difficilmente accessibili. Questi interventi possono perciò essere considerati radicali, come afferma Valdoni (1951), solo in quanto conducono alla asportazione di tutto il territorio linfatico dello stomaco.

Su 854 casi di cancro dello stomaco (*a*), osservati dal novembre 1946 all'agosto 1963 nell'Istituto di Patologia Chirurgica prima ed in quello di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma poi, abbiamo potuto studiare lo stadio evolutivo in 746 casi. Negli altri (12,7 %) non è stato possibile effettuare tale studio.

Il materiale in oggetto è stato esaminato e catalogato in base ad un codice ed i dati, riportati su schede perforate a 80 colonne, sono stati elaborati grazie alla collaborazione del Centro di Statistica Sanitaria presso l'Istituto « C. Forlanini » di Roma.

L'esecuzione delle tabelle, soprattutto riassuntive, che analizzano i dati riguardanti lo stadio evolutivo, è stata difficile a causa della frequente associazione di più voci tra quelle contemplate nel codice. Infatti in 352 casi su 746 erano presenti, per esempio, metastasi contemporaneamente in due o più stazioni linfonodali oppure tali metastasi erano associate a diffusione extraparietale agli organi circostanti o a diffusione per via ematica o ad

(*a*) Di cui 80 (9,3 %) del cardias, 112 (13,2 %) del fondo, 254 (29,9 %) del corpo, 354 (41,3 %) dell'antro, 26 (3,0 %) del neostoma, 15 (1,8 %) del moncone e 13 (1,5 %) senza indicazione della sede.

ascite neoplastica oppure queste ultime forme di diffusione erano associate tra di loro e così via. Non abbiamo perciò potuto prendere in esame tutte le possibili e numerose associazioni e ci siamo limitati a considerare tra esse le più importanti e le più rappresentate numericamente.

Su 746 casi di cancro dello stomaco in 112 (15,1 %) non sono state dimostrate nemmeno istologicamente metastasi linfonodali nè è stata rilevata diffusione extraparietale o a distanza.

In 367 casi, pari al 49,2 %, abbiamo invece rilevato solo metastasi linfonodali in una o più stazioni. Nel 9,3 % dei casi vi erano metastasi linfonodali associate a diffusione extraparietale agli organi circostanti e nell'1,5 % a diffusione per via ematica; pertanto in totale i casi che presentavano una invasione linfonodale ammontavano al 60 %.

Inoltre nel 16 % dei pazienti era evidente la sola diffusione extraparietale alle strutture anatomiche circostanti, nel 7,7 % vi era diffusione per via ematica, nella grande maggioranza dei casi al fegato, nell'1,1 % ascite neoplastica e nello 0,1 % metastasi ovariche (tav. 1).

Tav. 1 — 746 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO

STADIO EVOLUTIVO	DATI ASSOLUTI	DATI PERCENTUALI
ASSENZA DI DIFFUSIONE	*112*	*15,1*
SOLTANTO METASTASI LINFONODALI IN UNA O PIÙ STAZIONI	*367*	*49,2*
ALTRI TIPI DI DIFFUSIONE	*267*	*35,7*
Metastasi linfonodali associate a diffusione extraparietale	70	9,3
Metastasi linfonodali associate a diffusione per via ematica	11	1,5
Diffusione extraparietale	119	16,0
Diffusione per via ematica	58	7,7
Ascite neoplastica	8	1,1
Metastasi ovariche	1	0,1
TOTALE	**746**	***100,0***

La frequenza con la quale si osservano nelle neoplasie gastriche metastasi linfonodali oscilla, a seconda degli Autori, tra il 60 % ed il 90 %.

Coller e Coll. (1941) hanno messo in evidenza una invasione linfonodale nel 75,5 % dei casi, Meissner (1949) nel 72 %, Valdoni (1951) nell'88 %, Ransom (1953) nel 69,7 %, Gentileschi (1960) nel 64,7 %, Fujimaki (1960) nell'80,7 %, Schersten (1961) nel 66 %, Socha e Urban (1961) nel 64 %, Tsel (1961) nel 56 %, Ferguson e Nusbaum (1963) nell'83 %.

Nella tavola 2 viene presa in esame la distribuzione secondo la sede e lo stadio evolutivo. Nei tumori dell'antro si osserva rispetto a quelli delle

altre sedi la più alta percentuale di casi con assenza di diffusione (17,8 %) e anche di casi con metastasi linfonodali (56,8 %). Questa che sembrerebbe una contraddizione, specie con quanto si afferma nella letteratura sulla prognosi più favorevole dei tumori del tratto distale dello stomaco, è spiegata dal fatto che in tale sede sono notevolmente meno numerosi i casi che presentano altri tipi di diffusione (25,4 %). Sarebbero perciò meno frequenti i casi nei quali la proliferazione neoplastica è ad uno stadio di sviluppo più evoluto ed in cui è più difficile una completa radicalità anatomica.

Tav. 2 — 746 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LA SEDE E LO STADIO EVOLUTIVO

SEDE	ASSENZA DI DIFFUSIONE		SOLTANTO METASTASI LINFONODALI		ALTRI TIPI DI DIFFUSIONE		TOTALE
	N	%	N	%	N	%	
Cardias	10	*14,3*	38	*54,3*	22	*31,4*	70
Fondo	10	*10,3*	46	*47,4*	41	*42,3*	97
Corpo	31	*14,4*	97	*44,7*	89	*40,9*	217
Antro.	57	*17,8*	182	*56,8*	81	*25,4*	320
Moncone	2	*15,4*	1	*7,7*	10	*76,9*	13
Neostoma	2	*9,1*	3	*13,6*	17	*77,3*	22
Non indicata . . .	—	—	—	—	7	*100,0*	7
TOTALE . . .	**112**	***15,1***	**367**	***49,2***	**267**	***35,7***	**746**

Questa osservazione è parallela a quanto si è constatato negli interventi radicali nei quali, pur essendo relativamente più elevata rispetto al totale dei casi osservati la frequenza con la quale si rilevano metastasi linfonodali (62,7 % contro 49,2 %), sono notevolmente meno numerosi i casi con altri tipi di diffusione diversamente associati tra di loro – 8,8 % contro 35,7 % – (tavole 2 e 5). Inoltre nei tumori dell'antro i casi con diffusione extraparietale alle strutture anatomiche circostanti sono meno numerosi e presentano un valore percentuale pari al 26,6 % (tav. 4).

Poichè i risultati a distanza nei tumori dell'antro sono migliori, bisogna concludere che in presenza di sole metastasi linfonodali in una o più stazioni è possibile praticare, quando si tratta di neoplasie antrali, una più completa asportazione del territorio linfatico dello stomaco ed ottenere quindi una radicalità anatomica. Questa è invece più difficile da raggiungere quando si rilevino altri tipi di diffusione come quelle extraparietale o per via ematica associate tra di loro o presenti contemporaneamente alla invasione linfonodale. La migliore prognosi per i tumori situati nell'antro è quindi in parte in rapporto con lo stadio evolutivo ed in parte ad altri fattori tra i quali il più elevato indice di radicalità (59 %) e la minore mortalità operatoria conseguente alla possibilità di praticare interventi di exeresi più limitati e meno traumatizzanti.

Per i tumori delle altre sedi l'esame della tavola 2 dimostra che, nei riguardi della presenza o meno di metastasi linfonodali o di altri tipi di diffusione, lo stadio evolutivo diviene a mano a mano meno favorevole dal cardias, al corpo, al fondo ed infine al moncone ed al neostoma. Nelle neoplasie situate in corrispondenza del moncone gastrico o dell'anastomosi gastrodigiunale gli « altri tipi di diffusione » sono di gran lunga più frequenti, poichè, a causa della particolare situazione anatomica, esistono le condizioni più favorevoli alle diffusioni associate.

Un quadro più analitico della distribuzione secondo lo stadio evolutivo e la sede dei 746 casi di cancro dello stomaco è riportato nella tavola 3.

Dei casi di cancro nei quali è stato possibile esaminare lo stadio evolutivo, 112 (15,1 %) non presentavano alcun tipo di diffusione; 282 (37,7 %) presentavano l'interessamento di una sola delle voci contemplate nel codice per lo stadio evolutivo, 234 (31,3 %) di due voci e infine 118 (15,9 %) di più di due voci. I casi con metastasi ad una sola stazione linfonodale sono relativamente poco numerosi, poichè la maggior parte presenta localizzazioni in più di una stazione. Infatti nel 47,2 % si è rilevata una localizzazione duplice o multipla, vale a dire che lo stadio evolutivo della neoplasia era rappresentato da invasione di due o più stazioni linfonodali contemporaneamente oppure l'invasione linfonodale era associata a diffusione extraparietale o per via ematica o ad ascite neoplastica o, ancora, queste ultime forme di diffusione erano associate tra di loro. È evidente che, quando vi è una localizzazione duplice o multipla, lo stadio evolutivo del tumore è più avanzato e quindi la radicalità anatomica di un intervento più problematica.

Per quanto riguarda la sede, in 7 casi (1,0 %) non era indicata. Nell'antro gastrico è situata la maggior parte delle neoplasie con una frequenza pari al 42,9 % (320 casi).

Nella tavola 3 non si può bene apprezzare la frequenza con la quale sono colpite le diverse stazioni linfonodali, dato che esse sono interessate singolarmente solo in un esiguo numero di casi, mentre con frequenza molto maggiore risultano colpite contemporaneamente od in varie associazioni.

Uno dei modi per aver un quadro della frequenza con la quale le varie stazioni linfonodali sono sede di metastasi è quello di studiare tutte le possibili associazioni. Dato però che queste sono statisticamente molto numerose e che si sarebbero ottenuti valori percentuali validi, in quanto calcolati su di un buon numero di casi, solo per le poche associazioni più frequenti, abbiamo eseguito una elaborazione statistica particolare per conoscere la frequenza con la quale ciascuna delle stazioni linfonodali era invasa dalla proliferazione neoplastica.

Nella tavola 4 abbiamo riportato per ogni sede il numero delle volte in cui ciascuna delle stazioni linfonodali è risultata colpita ed inoltre quante volte abbiamo osservato gli altri tipi di diffusione della neoplasia. Si ha naturalmente un totale che non si riferisce al totale dei casi di cancro

Tav. 3 — 746 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE							TOTALE
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Neo-stoma	Mon-cone	Non indicata	
Dati assoluti								
ASSENZA DI DIFFUSIONE	10	10	31	57	2	2	—	112
LOCALIZZAZIONI SINGOLE	28	37	83	108	14	7	5	282
Invasione linfonodi iuxtacardiali	4	1	1	—	—	—	—	6
— — piccola curva	6	7	7	22	—	—	—	42
— — grande curva	—	2	—	5	—	—	—	7
— — sottopilorici	—	—	2	12	—	—	—	14
— — arteria epatica	—	1	3	7	—	—	—	11
— — celiaci	1	1	3	6	—	—	—	11
— — splenici	—	—	1	1	—	—	—	2
— — pancreatico-duodenali	—	—	—	1	—	—	—	1
— linfonodale e vasale	—	—	—	2	—	—	—	2
Diffusione extraparietale agli organi circostanti	12	21	41	29	9	6	1	119
Diffusione per via ematica	5	3	18	23	4	1	4	58
Ascite neoplastica	—	1	6	—	1	—	—	8
Metastasi ovariche	—	—	1	—	—	—	—	1
LOCALIZZAZIONI DOPPIE	24	39	58	103	4	4	2	234
— MULTIPLE	8	11	45	52	2	—	—	118
TOTALE	**70**	**97**	**217**	**320**	**22**	**13**	**7**	**746**
Dati percentuali								
ASSENZA DI DIFFUSIONE	1,3	1,3	4,2	7,7	0,3	0,3	—	15,1
LOCALIZZAZIONI SINGOLE	3,8	4,9	11,1	14,4	1,9	0,9	0,7	37,7
Invasione linfonodi iuxtacardiali	0,6	0,1	0,1	—	—	—	—	0,8
— — piccola curva	0,8	1,0	1,0	2,9	—	—	—	5,7
— — grande curva	—	0,3	—	0,7	—	—	—	1,0
— — sottopilorici	—	—	0,3	1,6	—	—	—	1,9
— — arteria epatica	—	0,1	0,4	1,0	—	—	—	1,5
— — celiaci	0,1	0,1	0,4	0,8	—	—	—	1,4
— — splenici	—	—	0,1	0,1	—	—	—	0,2
— — pancreatico-duodenali	—	—	—	0,1	—	—	—	0,1
— linfonodale e vasale	—	—	—	0,3	—	—	—	0,3
Diffusione extraparietale agli organi circostanti	1,6	2,8	5,5	3,8	1,2	0,8	0,1	15,8
Diffusione per via ematica	0,7	0,4	2,4	3,1	0,6	0,1	0,6	7,9
Ascite neoplastica	—	0,1	0,8	—	0,1	—	—	1,0
Metastasi ovariche	—	—	0,1	—	—	—	—	0,1
LOCALIZZAZIONI DOPPIE	3,2	5,2	7,8	13,8	0,5	0,5	0,3	31,3
— MULTIPLE	1,1	1,5	6,0	7,0	0,3	—	—	15,9
TOTALE	**9,4**	**12,9**	**29,1**	**42,9**	**3,0**	**1,7**	**1,0**	**100,0**

Tav. 4 — LOCALIZZAZIONI DELLA DIFFUSIONE IN 746 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE

LOCALIZZAZIONI	SEDE							TOTALE
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Neo-stoma	Mon-cone	Non indicata	
Dati assoluti								
Assenza di diffusione	10	10	31	57	2	2	—	112
Invasione linfonodi iuxtacardiali	24	10	8	3	—	1	—	46
— — piccola curva	17	25	67	121	3	—	—	233
— — grande curva	5	8	41	64	3	—	1	122
— — sottopilorici	2	5	21	67	—	—	—	95
— — arteria epatica	4	8	21	38	2	—	—	73
— — celiaci	10	11	14	25	2	—	—	62
— — splenici	2	3	8	10	—	—	1	24
Invasione linfonodi pancreatico-duodenali	1	3	7	11	1	—	—	23
Invasione linfonodale e vasale	—	—	5	5	—	—	—	10
Diffusione extraparietale	26	51	88	85	12	9	3	274
Diffusione per via ematica	10	20	44	51	7	4	4	140
Ascite neoplastica	—	5	19	11	1	1	—	37
Metastasi ovariche	1	—	2	—	—	—	—	3
Dati percentuali (a)								
Assenza di diffusione	*14,3*	*10,3*	*14,4*	*17,8*	*9,1*	*15,4*	—	*15,1*
Invasione linfonodi iuxtacardiali	*34,3*	*10,3*	*3,7*	*0,9*	—	*7,7*	—	*6,2*
— — piccola curva	*24,3*	*25,8*	*30,9*	*37,8*	*13,6*	—	—	*31,2*
— — grande curva	*7,1*	*8,2*	*18,9*	*20,0*	*13,6*	—	*14,3*	*16,4*
— — sottopilorici	*2,9*	*5,2*	*9,7*	*20,9*	—	—	—	*12,7*
— — arteria epatica	*5,7*	*8,2*	*9,7*	*11,9*	*9,1*	—	—	*9,7*
— — celiaci	*14,3*	*11,3*	*6,5*	*7,8*	*9,1*	—	—	*8,3*
— — splenici	*2,9*	*3,1*	*3,7*	*3,1*	—	—	*14,3*	*3,2*
Invasione linfonodi pancreatico-duodenali	*1,4*	*3,1*	*3,2*	*3,4*	*4,5*	—	—	*3,1*
Invasione linfonodale e vasale	—	—	*2,3*	*1,6*	—	—	—	*1,3*
Diffusione extraparietale	*37,1*	*52,6*	*40,6*	*26,6*	*54,5*	*69,2*	*42,9*	*36,7*
Diffusione per via ematica	*14,3*	*20,6*	*20,3*	*15,9*	*31,8*	*30,8*	*57,1*	*18,8*
Ascite neoplastica	—	*5,2*	*8,8*	*3,4*	*4,5*	*7,7*	—	*5,0*
Metastasi ovariche	*1,4*	—	*0,9*	—	—	—	—	*0,4*

(*a*) Calcolati sul numero dei tumori di ogni sede.

dello stomaco studiati, che sono in realtà 746. Considerando infatti che un caso di cancro che, per esempio, presenta contemporaneo interessamento dei linfonodi della piccola curva, della grande curva e dei sottopilorici viene preso in considerazione tre volte, quante sono cioè le stazioni linfonodali invase, risulta chiaro che il numero delle osservazioni sarà superiore a quello delle neoplasie gastriche studiate. Tale numero avrebbe potuto essere pari al numero dei cancri studiati solo nel caso che in ognuno di essi si fosse dimostrato l'interessamento di una sola stazione linfonodale o comunque di un singolo tipo di diffusione. Poichè invece solo in 282 casi vi era questa condizione, mentre in altri 352 vi era una associazione doppia, tripla o multipla delle voci dello stadio evolutivo, ne deriva che questi ultimi 352 sono stati presi in esame più di una volta.

Nella seconda parte della tavola 4 sono riportate le percentuali con le quali si osservano le diverse localizzazioni in rapporto alle varie sedi della neoplasia.

Prendendo in esame i tumori del cardias, risulta così che nel 34,3 % dei casi sono invasi i linfonodi iuxtacardiali, nel 24,3 % quelli della piccola curva, nel 14,3 % i celiaci, nel 7,1 % quelli della grande curva, nel 5,7 % quelli dell'arteria epatica, nel 2,9 % i sottopilorici e gli splenici, nell'1,4 % i pancreatico-duodenali, mentre nel 37,1 % si osserva una diffusione extraparietale, nel 14,3 % una diffusione per via ematica e nell'1,4 % metastasi ovariche. Poichè le cifre percentuali indicano con quale frequenza sono interessate le varie voci dello stadio evolutivo senza tener conto se lo siano isolatamente o in associazione, la somma dei valori percentuali non può dare 100.

Nei tumori dell'antro i linfonodi più frequentemente sede di metastasi sono quelli della piccola curva (37,8 %), seguiti da quelli sottopilorici (20,9 per cento), della grande curva (20,0 %), dell'arteria epatica (11,9 %) e con percentuali inferiori quelli delle altre stazioni. Si osserva inoltre che nelle neoplasie antrali si ha la minore frequenza di diffusione extraparietale (26,6 per cento); questo conferma che esse possono essere più facilmente operate radicalmente e che è quindi giustificata la migliore prognosi che tutti gli Autori riconoscono ai tumori situati in questa sede.

Nelle neoplasie del corpo le stazioni linfonodali più frequentemente interessate sono quelle della piccola e della grande curva, in quelle localizzate nel fondo le stazioni della piccola curva e le celiache. I tumori del fondo presentano inoltre con elevata frequenza (52,6 %) diffusione extraparietale. I valori più elevati di quest'ultima si osservano però nei tumori del moncone gastrico e dell'anastomosi gastrodigiunale, nei quali infatti raramente è possibile praticare un intervento radicale.

Dalla tavola 4 risulta inoltre che i linfonodi iuxtacardiali sono invasi meno frequentemente quanto più distale è la sede della neoplasia.

I linfonodi sottopilorici e quelli satelliti dell'arteria epatica possono essere sede di ripetizioni metastatiche in tutti i tumori dello stomaco, sebbene lo siano con maggior frequenza nelle neoplasie del tratto distale. In un discreto numero di casi sono interessati anche i linfonodi celiaci che rappresentano le stazioni di arrivo del sistema linfatico dello stomaco. Con una frequenza minore sono invasi i linfonodi splenici ed i pancreatico-duodenali.

Queste osservazioni dimostrano come i territori linfatici dello stomaco non siano indipendenti; infatti in un buon numero di casi si osservano ripetizioni metastatiche in stazioni linfonodali non corrispondenti al territorio sede della neoplasia primitiva.

Riportiamo alcuni dati della letteratura sulla frequenza della riproduzione neoplastica nelle diverse stazioni linfonodali.

Lubarsch (1926) riferisce che i linfonodi della piccola curva sono sede di ripetizioni metastatiche nel 60 % dei casi di cancro dello stomaco, i retroperitoneali nel 17,7 %, i mesenteriali nel 10,7 %, i periportali nel 10,3 % ed i sopraclavicolari nel 2 %.

Coller e Coll. (1941) affermano che nei cancri dello stomaco la maggior diffusione linfatica si era osservata per frequenza ed estensione nella zona gastrica superiore, nella sottopilorica ed in quella gastrica inferiore; su 40 casi nei quali era stato studiato lo stadio evolutivo in 34 erano colpiti i linfonodi sottopilorici, in 12 quelli della piccola curva ed in 7 quelli dislocati lungo l'arteria splenica.

Nella casistica di Valdoni (1951) risulta che su 145 casi con metastasi linfonodali in 98 erano colpite le stazioni sottopiloriche e della piccola curva, in 35 (21 %) quelle dislocate lungo l'arteria splenica ed in 12 quelle situate lungo la grande curva.

Sunderland e Coll. (1953) riferiscono di aver osservato un interessamento dei linfonodi pancreatico-lienali nel 51 % di tutti i casi e nell'81 % di quelli con neoplasie del segmento prossimale dello stomaco.

Arhelberg e Coll. (1955), in base all'osservazione nel corso di reinterventi di metastasi a livello del peduncolo epatico e della regione retroduodenopancreatica, hanno praticato in 24 casi già al primo intervento una asportazione completa dei linfonodi di tali regioni ed hanno osservato in 11 casi (45,8 %) ripetizioni metastatiche in corrispondenza del peduncolo epatico ed in 4 casi (16,6 %) a livello dei linfonodi della regione retroduodenopancreatica.

Anche Wangensteen e Coll. (1954) sono stati colpiti dalla frequenza di recidive nel peduncolo epatico e nello spazio retroduodenopancreatico; nella serie di pazienti operati dal 1950 al 1953 hanno effettuato l'exeresi sistematica di queste stazioni linfonodali ottenendo un miglioramento dei risultati a distanza.

In uno studio sulla frequenza delle metastasi linfonodali all'ilo splenico Fly e Coll. (1956) hanno rilevato che, su 102 casi nei quali era stata praticata la splenectomia assieme all'exeresi gastrica, tali linfonodi erano interessati nel 30 % dei tumori della metà distale dello stomaco e nel 37 % di quelli della metà prossimale o di quelli diffusi.

Messinetti e Tommaseo (1956) su 36 neoplasie della regione antropilorica hanno rilevato in 13 casi metastasi ai linfonodi della piccola curva, in 12 in quelli sottopilorici, in 5 in quelli dell'arteria epatica ed in 3 in quelli del tronco celiaco.

Herter e Auchincloss (1957) hanno osservato in 9 su 10 casi, nei quali avevano praticato assieme alla resezione dei 2/3 distali dello stomaco anche quella del duodeno e della testa del pancreas, metastasi ai linfonodi pancreatico-duodenali.

Su 28 tumori situati nel corpo e nell'antro dello stomaco, nei quali era stata effettuata l'asportazione dei linfonodi del peduncolo epatico, An-

dreassen (1958) ha osservato che in 12 casi (42,8 %) vi era una riproduzione della proliferazione neoplastica a questo livello.

Praticando sistematicamente la scheletrizzazione dell'asse celiaco, Appleby (1960) ha osservato in 28 casi su 32 l'interessamento dei linfonodi celiaci.

Gentileschi (1960) riferisce che i linfonodi della piccola curva sono sede di riproduzione neoplastica nel 50,7 % dei casi, quelli sottopilorici e della grande curva nel 42,2 %, quelli del peduncolo epatico nel 36,3%, quelli della catena splenica nel 35,7 %.

Agresti (1961) afferma che i tumori della piccola curva e del cardias danno metastasi ai linfonodi della piccola curva nel 78 % dei casi, che quelli dell'antro metastatizzano in questa stazione nel 60 % ed in quella sottopilorica nell'82 % e che quelli della grande curvatura presentano interessamento dei linfonodi della arteria splenica nel 35 %. Tale Autore ha osservato inoltre metastasi ai linfonodi del tripode celiaco nel 18 % dei casi.

Per quanto riguarda la diffusione per via ematica, Borrmann (1926), Pettinari (1927), Kaufmann (1959) affermano che questa si verifica in circa il 60 % dei casi al fegato.

Un esame sulla distribuzione secondo la sede e lo stadio evolutivo dei 393 casi sottoposti ad intervento radicale (tav. 5) dimostra che il 28,5 % di essi non aveva invasione linfonodale nè altri tipi di diffusione, il 62,7 % presentava solo metastasi linfonodali in una o più stazioni e l'8,8 % altri tipi di diffusione (invasione linfonodale associata a diffusione extraparietale o per via ematica o queste ultime singolarmente). Ciò dimostra che la possibilità di praticare un intervento radicale è più in rapporto con la presenza di diversi tipi di diffusione associate che con la presenza di sole metastasi linfonodali.

Dei 112 casi nei quali non sono state dimostrate nemmeno istologicamente metastasi linfonodali, il 42 % è stato sottoposto a resezione gastro-

Tav. 5 — 393 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE, SECONDO LA SEDE E LO STADIO EVOLUTIVO

SEDE	ASSENZA DI DIFFUSIONE		SOLTANTO METASTASI LINFONODALI		ALTRI TIPI DI DIFFUSIONE		TOTALE
	N	%	N	%	N	%	
Cardias	10	*25,6*	26	*66,7*	3	*7,7*	39
Fondo	10	*27,0*	23	*62,2*	4	*10,8*	37
Corpo	31	*30,4*	57	*55,9*	14	*13,7*	102
Antro.	57	*27,2*	138	*66,1*	14	*6,7*	209
Moncone	2	*100,0*	—	—	—	—	2
Neostoma	2	*50,0*	2	*50,0*	—	—	4
TOTALE . . .	**112**	***28,5***	**246**	***62,7***	**35**	***8,8***	**393**

duodenale, il 25 % a gastrectomia totale radicale, il 17,5 % a gastrectomia subtotale, l'11,3 % a gastrectomia totale allargata ed il 4,2 % a resezione gastroesofagea (tav. 6).

Tav. 6 — 112 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO CON ASSENZA DI METASTASI LINFONODALI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE, SECONDO IL TIPO DI INTERVENTO E LA SEDE

TIPO D'INTERVENTO	SEDE						TOTALE	
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Neo-stoma	Mon-cone	Dati assoluti	Dati per-centuali
Gastrectomia totale radicale . . .	4	8	14	—	2	—	28	*25,0*
Gastrectomia totale allargata. . .	3	1	6	2	—	1	13	*11,3*
Gastrectomia subtotale	—	—	4	16	—	—	20	*17,5*
Resezione gastroduodenale. . . .	—	—	7	39	—	—	46	*42,0*
Resezione gastroesofagea	3	1	—	—	—	1	5	*4,2*
TOTALE . . .	**10**	**10**	**31**	**57**	**2**	**2**	**112**	***100,0***

Tav. 7 — 101 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A GASTRECTOMIA TOTALE RADICALE, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE					TOTALE	
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Neo-stoma	Dati assoluti	Dati percen-tuali
Assenza di diffusione	4	8	14	—	2	28	*27,6*
Invasione linfonodi piccola curva . . .	4	5	4	4	—	17	*16,8*
Altri tipi di localizzazioni singole linfonodali.	1	2	1	2	—	6	*6,0*
Diffusione extraparietale	—	—	2	1	—	3	*3,0*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e piccola curva	—	2	1	—	—	3	*3,0*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e grande curva	1	—	—	—	—	1	*1,0*
Invasione linfonodi piccola curva e grande curva	—	1	6	3	—	10	*9,9*
Invasione linfonodi piccola curva e sottopilorici	—	1	1	7	—	9	*8,9*
Invasione linfonodi arteria epatica e celiaci	—	—	—	4	—	4	*3,9*
Invasione linfonodi piccola curva e diffusione extraparietale	—	—	1	—	—	1	*1,0*
Invasione linfonodi piccola curva e altri tipi di localizzazioni singole	—	—	2	—	—	2	*2,0*
Invasione linfonodi sottopilorici e altri tipi di localizzazioni singole	—	—	1	—	—	1	*1,0*
Invasione linfonodi piccola curva, arteria epatica e celiaci	—	—	1	2	—	3	*3,0*
Invasione linfonodi sottopilorici, arteria epatica e celiaci	—	—	1	—	—	1	*1,0*
Localizzazioni multiple	—	1	8	3	—	12	*11,9*
TOTALE . . .	**10**	**20**	**43**	**26**	**2**	**101**	***100,0***

La distribuzione secondo lo stadio evolutivo e la sede in 101 casi di gastrectomia totale radicale, in 75 di gastrectomia totale allargata, in 57 di gastrectomia subtotale, in 149 di resezione gastroduodenale ed in 11 di resezione gastroesofagea, è presa in esame rispettivamente nelle tavole da 7 a 11. In queste tavole sono state studiate, per quanto riguarda l'invasione linfonodale e gli altri tipi di diffusione della neoplasia, le associazioni più frequenti e numericamente più rappresentate.

Tav. 8 — 75 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A GASTRECTOMIA TOTALE ALLARGATA, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE					TOTALE	
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Moncone	Dati assoluti	Dati percentuali
Assenza di diffusione	3	1	6	2	1	13	*17,3*
Invasione linfonodi iuxtacardiali	3	1	1	—	—	5	*6,7*
Invasione linfonodi piccola curva	2	2	—	—	—	4	*5,4*
Invasione linfonodi grande curva	—	2	—	—	—	2	*2,7*
Invasione linfonodi sottopilorici	—	—	1	—	—	1	*1,3*
Diffusione extraparietale	1	1	2	—	—	4	*5,4*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e piccola curva	5	—	—	1	—	6	*8,0*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e grande curva	1	—	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi piccola curva e grande curva	—	—	—	2	—	2	*2,7*
Invasione linfonodi piccola curva e sottopilorici	—	1	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi grande curva e sottopilorici	—	—	—	1	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi arteria epatica e celiaci	—	—	2	2	—	4	*5,4*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e diffusione extraparietale	1	—	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi piccola curva e diffusione extraparietale	1	—	2	2	—	5	*6,7*
Invasione linfonodi sottopilorici e diffusione extraparietale	—	1	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi grande curva e altri tipi di localizzazioni singole	—	1	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi sottopilorici e altri tipi di localizzazioni singole	—	—	—	1	—	1	*1,3*
Diffusione extraparietale e altri tipi di localizzazioni singole	—	—	—	1	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi iuxtacardiali, arteria epatica e celiaci	1	—	—	—	—	1	*1,3*
Invasione linfonodi piccola curva, arteria epatica e celiaci	—	1	1	—	—	2	*2,7*
Localizzazioni multiple	5	3	3	7	—	18	*24,0*
TOTALE	**23**	**14**	**18**	**19**	**1**	**75**	***100,0***

Tav. 9 — 57 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A GASTRECTOMIA SUBTOTALE, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE			TOTALE	
	Corpo	Antro	Neo-stoma	Dati assoluti	Dati percentuali
Assenza di diffusione	4	16	—	20	*35,0*
Invasione linfonodi piccola curva	—	2	—	2	*3,5*
Invasione linfonodi sottopilorici	1	2	—	3	*5,2*
Invasione linfonodi piccola curva e grande curva	4	10	1	15	*26,3*
Invasione linfonodi piccola curva e sottopilorici	—	2	—	2	*3,5*
Invasione linfonodi grande curva e sottopilorici	—	1	—	1	*1,8*
Invasione linfonodi arteria epatica e celiaci	—	1	—	1	*1,8*
Invasione linfonodi piccola curva e diffusione extraparietale	1	1	—	2	*3,5*
Diffusione per via ematica ed altri tipi di localizzazioni singole	2	2	—	4	*7,0*
Invasione linfonodi piccola curva, arteria epatica e celiaci	—	1	—	1	*1,8*
Invasione linfonodi grande curva, arteria epatica e celiaci	—	1	—	1	*1,8*
Invasione linfonodi arteria epatica, celiaci ed altri tipi di localizzazioni singole	—	1	—	1	*1,8*
Localizzazioni multiple	2	2	—	4	*7,0*
TOTALE	**14**	**42**	**1**	**57**	***100,0***

Tav. 10 — 149 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A RESEZIONE GASTRO-DUODENALE, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE			TOTALE	
	Corpo	Antro	Neo-stoma	Dati assoluti	Dati percentuali
Assenza di diffusione	7	39	—	46	*30,9*
Invasione linfonodi piccola curva	3	16	—	19	*12,7*
Invasione linfonodi grande curva	—	5	—	5	*3,3*
Invasione linfonodi sottopilorici	—	10	—	10	*6,7*
Altri tipi di localizzazioni singole linfonodali	3	5	—	8	*5,4*
Diffusione extraparietale	2	1	—	3	*2,0*
Invasione linfonodi piccola curva e grande curva	2	8	1	11	*7,4*
Invasione linfonodi piccola curva e sottopilorici	3	12	—	15	*10,1*
Invasione linfonodi arteria epatica e celiaci	—	2	—	2	*1,3*
Invasione linfonodi sottopilorici e diffusione extraparietale	—	1	—	1	*0,7*
Diffusione extraparietale e altre localizzazioni singole	1	—	—	1	*0,7*
Invasione linfonodi piccola curva, arteria epatica e celiaci	2	1	—	3	*2,0*
Invasione linfonodi sottopilorici, arteria epatica e celiaci	—	1	—	1	*0,7*
Invasione linfonodi arteria epatica, celiaci e altri tipi di localizzazioni singole	—	1	—	1	*0,7*
Localizzazioni multiple	3	20	—	23	*15,4*
TOTALE	**26**	**122**	**1**	**149**	***100,0***

Tav. 11 — 11 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A RESEZIONE GASTRO-ESOFAGEA, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

STADIO EVOLUTIVO	SEDE				TOTALE	
	Cardias	Fondo	Corpo	Moncone	Dati assoluti	Dati percentuali
Assenza di diffusione	3	1	—	1	5	*45,4*
Invasione linfonodi iuxtacardiali	1	—	—	—	1	*9,1*
Invasione linfonodi piccola curva	1	—	—	—	1	*9,1*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e piccola curva	—	1	—	—	1	*9,1*
Invasione linfonodi piccola curva e grande curva	—	—	1	—	1	*9,1*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e diffusione per via ematica	—	1	—	—	1	*9,1*
Invasione linfonodi iuxtacardiali, arteria epatica e celiaci	1	—	—	—	1	*9,1*
TOTALE	**6**	**3**	**1**	**1**	**11**	***100,0***

Tav. 12 — 393 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI A INTERVENTO RADICALE, SECONDO LA SEDE E IL TIPO DI INTERVENTO

TIPO DI INTERVENTO	SEDE						TOTALE
	Cardias	Fondo	Corpo	Antro	Neostoma	Moncone	
Dati assoluti							
Gastrectomia totale radicale	10	20	43	26	2	—	101
Gastrectomia totale allargata	23	14	18	19	—	1	75
Gastrectomia subtotale	—	—	14	42	1	—	57
Resezione gastroduodenale	—	—	26	122	1	—	149
Resezione gastroesofagea	6	3	1	—	—	1	11
TOTALE	**39**	**37**	**102**	**209**	**4**	**2**	**393**
Dati percentuali							
Gastrectomia totale radicale	*9,9*	*19,8*	*42,6*	*25,7*	*2,0*	—	*100,0*
Gastrectomia totale allargata	*30,7*	*18,7*	*24,0*	*25,3*	—	*1,3*	*100,0*
Gastrectomia subtotale	—	—	*24,6*	*73,7*	*1,7*	—	*100,0*
Resezione gastroduodenale	—	—	*17,4*	*81,9*	*0,7*	—	*100,0*
Resezione gastroesofagea	*54,5*	*27,3*	*9,1*	—	—	*9,1*	*100,0*
TOTALE	***9,9***	***9,4***	***26,0***	***53,2***	***1,0***	***0,5***	***100,0***

Nella tavola 12 sono stati riassunti i dati assoluti e percentuali che si riferiscono alla distribuzione secondo il tipo di intervento e la sede dei 393 casi operati radicalmente e nella tavola 13 quelli relativi alla distribuzione secondo lo stadio evolutivo e la sede. Il contemporaneo interessamento di diverse stazioni linfonodali presenta frequenze diverse a seconda della sede della neoplasia. La più frequente associazione è quella dei linfonodi della piccola e della grande curva (9,9 %), segue quella dei linfonodi della piccola curva con i sottopilorici (6,9 %) e quella delle stazioni dell'arteria epatica e celiaca (2,8 %); tali associazioni sono sempre più frequenti nei tumori dell'antro e del corpo.

Tav. 13 — 393 CASI DI CANCRO DELLO STOMACO OPERATI

STADIO EVOLUTIVO	Cardias	
	N	%
Assenza di diffusione	10	*25,6*
Invasione linfonodi iuxtacardiali	4	*10,3*
— — piccola curva	7	*17,9*
— — grande curva	—	—
— — sottopilorici	—	—
Altri tipi di localizzazioni linfonodali singole	1	*2,6*
Diffusione extraparietale	1	*2,6*
Invasione linfonodi iuxtacardiali e piccola curva	5	*12,8*
— — iuxtacardiali e grande curva	2	*5,1*
— — piccola curva e grande curva	—	—
— — piccola curva e sottopilorici	—	—
— — grande curva e sottopilorici	—	—
— — arteria epatica e celiaci	—	—
— — iuxtacardiali e diffusione extraparietale	1	*2,6*
— — piccola curva e diffusione extraparietale	1	*2,6*
— — sottopilorici e diffusione extraparietale	—	—
— — iuxtacardiali e diffusione per via ematica	—	—
— — piccola curva e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
— — grande curva e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
— — sottopilorici e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
Diffusione extraparietale e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
Diffusione per via ematica e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
Invasione linfonodi iuxtacardiali, arteria epatica e celiaci	2	*5,1*
Invasione linfonodi piccola curva, arteria epatica e celiaci	—	—
Invasione linfonodi grande curva, arteria epatica e celiaci	—	—
Invasione linfonodi sottopilorici, arteria epatica e celiaci	—	—
Invasione linfonodi arteria epatica, celiaci e altri tipi di localizzazioni singole	—	—
Localizzazioni multiple	5	*12,8*
TOTALE	**39**	***100,0***

RADICALMENTE, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA SEDE

Sede								Totale	
Fondo		Corpo		Antro		Moncone e neostoma			
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
10	*27,1*	31	*30,3*	57	*27,2*	4	*66,7*	112	*28,5*
1	*2,7*	1	*1,0*	—	—	—	—	6	*1,5*
7	*18,9*	7	*6,9*	22	*10,5*	—	—	43	*10,9*
2	*5,4*	—	—	5	*2,4*	—	—	7	*1,8*
—	—	2	*2,0*	12	*5,7*	—	—	14	*3,6*
2	*5,4*	4	*3,9*	7	*3,3*	—	—	14	*3,6*
1	*2,7*	6	*5,9*	2	*1,0*	—	—	10	*2,5*
3	*8,1*	1	*1,0*	1	*0,5*	—	—	10	*2,5*
—	—	—	—	—	—	—	—	2	*0,5*
1	*2,7*	13	*12,6*	23	*11,0*	2	*33,3*	39	*9,9*
2	*5,4*	4	*3,9*	21	*10,0*	—	—	27	*6,9*
—	—	—	—	2	*1,0*	—	—	2	*0,5*
—	—	2	*2,0*	9	*4,3*	—	—	11	*2,8*
—	—	—	—	—	—	—	—	1	*0,3*
—	—	4	*3,9*	3	*1,4*	—	—	8	*2,0*
1	*2,7*	—	—	1	*0,5*	—	—	2	*0,5*
1	*2,7*	—	—	—	—	—	—	1	*0,3*
—	—	2	*2,0*	—	—	—	—	2	*0,5*
1	*2,7*	—	—	—	—	—	—	1	*0,3*
—	—	1	*1,0*	1	*0,5*	—	—	2	*0,5*
—	—	1	*1,0*	1	*0,5*	—	—	2	*0,5*
—	—	2	*2,0*	2	*1,0*	—	—	4	*1,0*
—	—	—	—	—	—	—	—	2	*0,5*
1	*2,7*	4	*3,9*	4	*1,9*	—	—	9	*2,3*
—	—	—	—	1	*0,5*	—	—	1	*0,3*
—	—	1	*1,0*	1	*0,5*	—	—	2	*0,5*
—	—	—	—	2	*1,0*	—	—	2	*0,5*
4	*10,8*	16	*15,7*	32	*15,3*	—	—	57	*14,5*
37	***100,0***	**102**	***100,0***	**209**	***100,0***	**6**	***100,0***	**393**	***100,0***

Le stazioni iuxtacardiali e della piccola curva sono invase contemporaneamente nel 2,5 % dei casi e con una frequenza più elevata nelle neoplasie cardiali (12,8 %). Praticamente solo nei tumori di questa sede si osservano metastasi simultaneamente nei linfonodi iuxtacardiali ed in quelli della grande curva o della arteria epatica e celiaci, mentre non si rilevano metastasi associate alle stazioni della grande curva, sottopiloriche, dell'arteria epatica e celiache. Queste ultime sono più frequentemente rappresentate nelle neoplasie del tratto distale dello stomaco.

A proposito della diffusione neoplastica ai linfonodi della arteria epatica bisogna notare che questi sono interessati con una certa frequenza nelle varie associazioni con metastasi alle stazioni celiache, della piccola curva, iuxtacardiali o altre.

I risultati a distanza sono stati studiati in 312 casi rintracciati su 367 con metastasi linfonodali ed in 92 rintracciati su 112 che invece non le avevano.

Tav. 14 — MORTI E SOPRAVVIVENTI TRA 367 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO CON METASTASI LINFONODALI, SECONDO IL TIPO DELL'INTERVENTO

TIPO DI INTERVENTO	RINTRACCIATI										NON RINTRACCIATI	TOTALE
	Morti								Viventi al controllo	Totale		
	meno di 1 mese	1-3 mesi	4-6 mesi	7 mesi 1 anno	1-3 anni	3-5 anni	5-10 anni	più di 10 anni				
Periodo di osservazione 1946-58												
Radicale	40	10	6	22	25	3	7	2	14	129	20	149
Palliativo	1	6	1	2	1	1	—	—	—	12	4	16
Esplorativo	7	6	11	10	—	2	—	—	—	36	13	49
Non praticato	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
TOTALE	**48**	**22**	**18**	**34**	**26**	**6**	**7**	**2**	**14**	**177**	**39**	**216**
Periodo di osservazione 1958-63												
Radicale	11	5	16	18	18	—	—	—	19	87	10	97
Palliativo	—	7	6	2	1	—	—	—	1	17	4	21
Esplorativo	4	5	6	8	1	—	—	—	3	27	2	29
Non praticato	3	—	1	—	—	—	—	—	—	4	—	4
TOTALE	**18**	**17**	**29**	**28**	**20**	—	—	—	**23**	**135**	**16**	**151**
Totale												
Radicale	51	15	22	40	43	3	7	2	33	216	30	246
Palliativo	1	13	7	4	2	1	—	—	1	29	8	37
Esplorativo	11	11	17	18	1	2	—	—	3	63	15	78
Non praticato	3	—	1	—	—	—	—	—	—	4	2	6
TOTALE	**66**	**39**	**47**	**62**	**46**	**6**	**7**	**2**	**37**	**312**	**55**	**367**

Tav. 15 — MORTI E SOPRAVVIVENTI TRA 112 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO SENZA DIFFUSIONE DELLA NEOPLASIA SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE

PERIODI DI OSSERVAZIONE	RINTRACCIATI										NON RINTRACCIATI	TOTALE
	Morti								Viventi al controllo	Totale		
	meno di 1 mese	1-3 mesi	4-6 mesi	7 mesi 1 anno	1-3 anni	3-5 anni	5-10 anni	più di 10 anni				
1946-1958	10	1	3	2	3	3	4	—	14	40	9	49
1958-1963	5	1	2	4	9	—	—	—	31	52	11	63
TOTALE . . .	**15**	**2**	**5**	**6**	**12**	**3**	**4**	—	**45**	**92**	**20**	**112**

Nelle tavole 14 e 15 sono riportati i dati che si riferiscono allo studio della sopravvivenza nei casi con e senza metastasi linfonodali. Abbiamo distinto due periodi di osservazione, quello compreso tra il novembre 1946 e l'agosto 1958 e quello tra il settembre 1958 e l'agosto 1963. Sono indicati i decessi avvenuti a varia distanza di tempo, in mesi ed in anni, dal ricovero, i viventi al momento dell'indagine ed i non rintracciati.

Per poter studiare la sopravvivenza a 5 anni abbiamo limitato l'indagine ai pazienti operati radicalmente tra il 1946 ed il 1958 poichè per il secondo periodo i dati sono necessariamente incompleti e parziali.

I risultati a distanza della terapia chirurgica radicale dimostrano che dei 40 casi rintracciati su 49 che non presentavano diffusione della neoplasia, il 45 % è sopravvissuto almeno 5 anni, mentre nei 129 rintracciati su 149 con diffusione per via linfatica la sopravvivenza a 5 anni è stata del 17,8 % (graf. 1 e tav. 16).

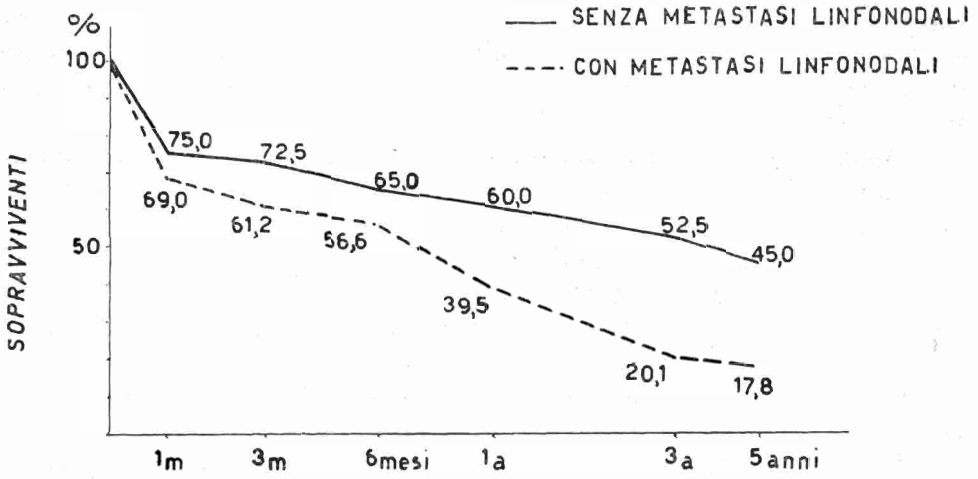


Grafico 1 — *Sopravviventi, secondo lo stadio evolutivo, tra gli operati radicalmente nel periodo* 1946-58.

Tav. 16 — SOPRAVVIVENTI TRA 169 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE NEL PERIODO 1946-1958, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO E LA DURATA DELLA SOPRAVVIVENZA

STADIO EVOLUTIVO	RINTRACCIATI	SOPRAVVIVENTI						
		a 1 mese	a 3 mesi	a 6 mesi	a 1 anno	a 3 anni	a 5 anni	al controllo
Dati assoluti								
Senza diffusione	40	30	29	26	24	21	18	14
Con metastasi linfonodali	129	89	79	73	51	26	23	14
TOTALE	**169**	**119**	**108**	**99**	**75**	**47**	**41**	**28**
Dati percentuali								
Senza diffusione	*100,0*	*75,0*	*72,5*	*65,0*	*60,0*	*52,5*	*45,0*	*35,0*
Con metastasi linfonodali	*100,0*	*69,0*	*61,2*	*56,6*	*39,5*	*20,1*	*17,8*	*10,8*
TOTALE	***100,0***	***70,4***	***63,9***	***58,6***	***44,4***	***27,8***	***24,3***	***16,6***

Esaminando le due curve di sopravvivenza si osserva che i risultati a distanza meno favorevoli nei casi con metastasi linfonodali sono in rapporto con la più elevata mortalità operatoria e con il maggior numero di decessi che si verificano tra i 6 mesi ed i 3 anni dall'intervento. Questi decessi sembrano in relazione al fatto che la linfoadenectomia anche se praticata sistematicamente non può sempre garantire la radicalità anatomica ed arrestare la progressiva evoluzione della neoplasia. Bisogna tener presente però che questa tecnica, quando è praticata di routine, permette di ottenere un certo numero di guarigioni definitive proprio nei casi che in passato venivano considerati perduti; in un altro gruppo di casi sembra provocare un rallentamento della evoluzione della neoplasia ed un prolungamento della sopravvivenza.

Poichè il 60 % dei pazienti presenta al momento dell'intervento metastasi linfonodali, risulta evidente l'importanza di una asportazione sistematica e totale del territorio linfatico dello stomaco. Se non si praticasse, il numero delle guarigioni definitive nella terapia chirurgica delle neoplasie gastriche si ridurrebbe notevolmente.

Walters e Coll. (1943) nella loro serie di pazienti operati radicalmente dal 1907 al 1938 hanno osservato per i casi con metastasi linfonodali una sopravvivenza a 5 anni del 16,5 % e per quelli che non le presentavano del 43,1 %.

In una successiva indagine del 1960 Walters ha rilevato per il periodo 1940-1949, escludendo i casi di mortalità operatoria, una sopravvivenza a 5 anni del 48,5 % nei casi senza interessamento linfonodale e del 18,6 %

in quelli con diffusione per via linfatica; nel periodo 1950-1953 la sopravvivenza a 5 anni è stata rispettivamente del 62,1 % e del 14,2 %.

Nella loro casistica, che comprende 1.314 interventi radicali, Eker ed Efskind (1960) hanno ottenuto una sopravvivenza a 5 anni del 12 % e del 49,7 % rispettivamente per i casi che presentavano o meno metastasi linfonodali. Nei pazienti senza diffusione per via linfatica sottoposti ad intervento radicale Mitty e Coll. (1960) hanno rilevato una sopravvivenza a 5 anni del 38 %, Hoerr (1961) del 55 %.

Schersten (1961) riferisce nei casi con metastasi linfonodali una sopravvivenza a 5 anni del 6,7 % ed in quelli senza del 45,7 %, mentre Lauren e Coll. (1962) hanno osservato in quest'ultima evenienza il 23,5 % dei sopravvissuti almeno 5 anni.

Nelle gastrectomie curative Gilbertsen e Hollenberg (1962) hanno rilevato una sopravvivenza a 5 anni del 49,4 % nei casi senza metastasi linfonodali e del 23,7 % in quelli che le presentavano, Ferguson e Nusbaum (1963) rispettivamente del 61,6 % e del 22,7 %.

Barber e Coll. (1963) in una serie di casi sottoposti ad intervento di gastrectomia totale riferiscono che la sopravvivenza a 5 anni è stata del 19,4 % quando erano assenti metastasi linfonodali e del 5,9 % quando invece erano presenti.

Conclusioni

Nelle neoplasie gastriche l'intervento è veramente radicale se porta all'eliminazione di tutti i linfonodi tributari e non solo di quelli che sembrano macroscopicamente sede di una riproduzione neoplastica. Infatti solo un esame istologico può dire con certezza quale sia l'estensione della diffusione linfatica, poichè linfonodi di volume normale possono essere metastatici, mentre altri, che apparentemente sembrerebbero invasi, sono in realtà di natura flogistica.

Non bisogna inoltre limitarsi solo all'asportazione delle stazioni linfonodali più accessibili e più frequentemente interessate, poichè, sebbene i vari territori dello stomaco siano tributari di determinate stazioni, questa distribuzione è solo preferenziale e si possono avere metastasi anche in linfonodi non dipendenti direttamente dal territorio sede della neoplasia. Nel caso di tumori, poi, l'indipendenza dei vari territori linfatici è ancora meno definita, poichè in queste condizioni patologiche sono alterate le normali vie del deflusso linfatico e, a causa di un blocco delle vie linfatiche per permeazione neoplastica o per metastasi linfonodali, si può determinare una inversione della corrente.

Nella nostra casistica infatti abbiamo osservato come nelle neoplasie gastriche sia possibile, accanto ad un interessamento delle stazioni linfonodali dipendenti dal territorio sede del tumore primitivo, anche una con-

temporanea invasione di linfonodi satelliti di altri territori oppure una diffusione per via linfatica a stazioni situate al di là di quelle corrispondenti al territorio nel quale è localizzata la neoplasia e che possono anche non essere sede di metastasi.

Oltre a ciò abbiamo rilevato in molti casi l'invasione simultanea di numerose e diverse stazioni linfonodali. Nei tumori dell'antro e del corpo si osserva con una certa frequenza il contemporaneo interessamento dei linfonodi della piccola curva, della grande curva, sottopilorici, dell'arteria epatica e celiaci. In quelli del cardias sono numerose le invasioni associate dei linfonodi iuxtacardiali, della piccola curva e della grande curva ed anche di quelli satelliti dell'arteria epatica.

Se si vuole ottenere una radicalità anatomica occorre asportare perciò, oltre alle stazioni linfonodali più accessibili e più frequentemente invase, anche quelle, spesso trascurate, della arteria epatica propria, del peduncolo epatico, le pancreaticoduodenali anteriori e posteriori, le celiache, le lienali.

Bisogna anche ispezionare i linfonodi situati all'origine della mesenterica superiore, poichè attraverso le arcate pancreatico-duodenali anteriori e posteriori si può verificare in essi una riproduzione neoplastica.

Nel caso che l'exeresi sia difficoltosa o incompleta a causa della sede o del numero dei linfonodi metastatici è opportuno praticare, invece di un intervento di resezione, una gastrectomia totale radicale o allargata, che consente di ottenere la radicalità anatomica. Questi interventi possono però essere considerati radicali solo se permettono l'asportazione completa e totale di tutto il territorio linfatico dello stomaco.

L'indagine sui risultati a distanza della terapia chirurgica radicale nelle neoplasie gastriche che presentavano o meno metastasi linfonodali conferma l'utilità di una exeresi sistematica e totale del sistema linfatico dello stomaco. Questa metodica infatti ha permesso di ottenere il 17,8 % di guarigioni definitive nei casi con compromissione linfonodale.

RIASSUNTO

Dopo aver puntualizzato il problema della diffusione linfonodale, gli Autori prendono in esame i dati che si riferiscono allo stadio evolutivo di 746 neoplasie gastriche su 854 osservate dal novembre 1946 all'agosto 1963 negli Istituti di Patologia Chirurgica prima e di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma poi.

Viene studiata l'invasione linfonodale in rapporto alle varie sedi della neoplasia e nei riguardi dei diversi tipi di intervento radicale ed inoltre viene analizzata la frequenza con la quale le stazioni linfonodali sono colpite isolatamente o contemporaneamente.

Sono riferiti infine i risultati a distanza della terapia chirurgica radicale in rapporto alla presenza o meno di diffusione per via linfatica.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, après avoir illustré le problème de la diffusion par voie lymphatique, examinent les données se référant à l'évolution de 746 néoplasies gastriques sur les 854 observées de novem-

bre 1946 à août 1963 auparavant chez l'Institut de Pathologie Chirurgicale et ensuite chez la Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome.

On étudie l'envahissement lymphatique par rapport au différentes localisations de la néoplasie et suivant les différents types de traitement radical; on analyse également la fréquence avec laquelle les ganglions lymphatiques sont frappés isolément ou en même temps.

On analyse enfin les résultats de la thérapie chirurgicale radicale par rapport à l'existence d'une diffusion par voie lymphatique.

SUMMARY

After having illustrated the problem of lymph node diffusion, the Authors examine the data on the evolution stage of 746 gastric neoplasms, out of 854 observed from November 1946 to August 1963 first at the Institute of Surgical Pathology and then at the Institute of Clinical Surgery of the University of Rome.

Lymph node invasion in relation to the various sites of the neoplasms are studied and with regard to the different types of removals of neoplasms.

Furthermore, the frequency with which lymph node stations are attacked, either singly or at the same time, is examined.

Results after elapse of some time after removal of neoplasm are given, with reference to the presence or not of lymphatic spread.

BIBLIOGRAFIA

AGRESTI A. : *Anatomia patologica del cancro gastrico.* Relaz. 2. Congr. Naz. Atti Soc. Ital. Cancerologia, III, 69, nov. 1961.

ALESSANDRI R. : *Cancro dello stomaco.* In « Tumori maligni » a cura di Vernoni. Soc. Ed. Libraria, Milano, 1933.

ANDREASSEN M. : *Metastases to the hepatic pedicle in cancer of the stomach.* Acta Chir. Scand. 115, 178, 1958.

APPLEBY L. H. : *Removal of the celiac axis in gastrectomy for carcinoma of the stomach in selected cases ; a ten-year assessment.* J. Int. Coll. Surg., 34, 2, 143, 1960.

ARHELGER S. W., LOBER P. H., WANGENSTEEN O. H.: *Dissection of the hepatic pedicle and retropancreatico-duodenal area for cancer of stomach.* Surg., 38, 673, 1955.

BARBER K. W., REMINE W. H., PRIESTLEY J. T., GAGE R. P.: *A critical evaluation of total gastrectomy.* Arch. Surg., 87, 1, 23, 1963.

BASTIANELLI R.: *Come nasce, come cresce e si diffonde il carcinoma.* Boll. Oncol. 24, 147, 1950.

BORRMANN R.: *Geschwulste des Magens und Duodenums.* in Henke-Lubarsch, Anatomie und Histologie, Berlin, 1926.

BRENIER J. L. : *Du problème ganglionnaire dans la gastrectomie pour cancer. Les curages de l'espace rétro-duodeno-pancréatique et du pédicule hépatique.* J. Chir., 80, 3, 361, 1960.

BRENIER J. L. : *Curage ganglionnaire de l'espace rétro-duodéno-pancréatique et du pédicule hépatique dans la gastrectomie pour cancer.* Presse Méd., 68/28, 1094, 1960.

COLLER F. A., KAY E. B., MCINTYRE R. S. : *Regional lymphatic metastases of carcinoma of the stomach.* Arch. Surg., 43, 748, 1941.

CUNEO : *De l'envahissement du système lymphatique dans le cancer de l'estomac.* Th. de Paris, 1900.

CUNEO, DELAMARE : *Les lymphatiques de l'estomac.* J. Anat. Phys. 1900.

EKER R. : *Carcinomas on the stomach. Investigation of the lymphatic spread from gastric carcinomas after total and partial gastrectomy.* Acta Chir. Scandinav., 101, 112, 1952.

EKER R., EFSKIND J. : *Investigations on the intramural spread of the gastric carcinoma.* Acta path. et microbiol. Scand. 30, 371, 1952.

EKER R., EFSKIND J. : *The pathology and prognosis of gastric carcinoma bases on* 1314 *partially and totally resected cases.* Acta Chir. Scand. suppl. 264, 1950.

FASIANI G. M. : *Gastrectomia totale.* Arch. Atti Soc. Ital. Chir., Relaz. LI Congr. Ott. Nov. 1949.

FERGUSON L. K., NUSBAUM M.: *Survival after surgical treatment of carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 158, 151, 1963.

FICARI A., GENTILESCHI E.: *Sulla diffusione linfonodale retro-duodeno-pancreatica nella terapia chirurgica del cancro dello stomaco.* Chir. Gen., VIII, 719, 1949.

FLY D. A. Jr., DOCKERTY M. B., WAUGH J. M.: *Metastasis to the regional nodes of the splenic hilus from carcinoma of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 102, 279, 1956.

FLY D. A. Jr., PRIESTLEY J. T., COMFORT M. W., GAGE R. P.: *Total gastrectomy: mortality and survival.* Ann. Surg., 147, 760, 1958.

FLY D. A. Jr., WAUGH J. M., DOCKERTY M. B.: *Splenic hilar nodal involvement in carcinoma of the distal part of the stomach.* Cancer, 9, 459, 1956.

FOHMANN (1833) citato da Messinetti e Tommaseo.

FUJIMAKI M.: *The lymphatic spread of gastric carcinoma in surgical specimens.* Acta Med. Biol., 8, 2, 83, 1960.

GENTILESCHI E.: *La diffusione linfatica del cancro dello stomaco.* Ann. Ital. Chir. XXXVIII, II, 129, 1960.

GILBERTSEN V. A., HOLLENBERG M.: *The results of surgery for cancer of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 115, 5, 543, 1962.

HENKE F., LUBARSCH O.: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Ed. Springer, Berlin, 1926.

HERTER F. P., AUCHINCLOSS H. Jr. (1957): citati da Ficari e Gentileschi.

HOERR S. O.: *Carcinoma of the stomach.* Am. J. Surg. 101, 3, 284, 1961.

KAUFMANN E.: *Trattato di anatomia patologica speciale.* Ed. Vallardi, Milano, 1959.

LAUREN P., VIIKARI S., HYTTINEN A., AUTIO V.: *Pathological features of gastric cancer affecting survival after curative resections.* Ann. Chir. Gyn., Fenn., 51, 3, 342, 1962.

LAWRENCE W. J. Jr., MC NEER G.: *An analysis of the role of radical surgery for gastric cancer.* Surg., Gyn., Obst., III, 691, 1960.

LE ROY citato da Brenier.

LOVÉN: *Des voies lymphatiques de la muqueuse gastrique.* Nord. Med., Arkiv., 1873.

LUBARSCH O. in HENKE F., LUBARSCH O.: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Ed. Springer, Berlin, 1926.

MCNEER G., LAWRENCE W. Jr., ORTEGA L. G., SUNDERLAND D. A.: *Early results of extended total gastrectomy for cancer.* Cancer, 9, 1153, 1956.

MCNEER G., PACK G. T.: *Postoperative mortality following total gastrectomy.* Cancer, 7, 1010, 1954.

MEISSNER W. H.: *Malignancy of gastric cancer.* J. Nat. Cancer, Institute, 10, 533, 1949.

MESSINETTI S., TOMMASEO T.: *La diffusione linfatica regionale del cancro dello stomaco.* Ann. Ital. Chir., XXXIII, IX, 793, 1956.

MITTY Jr. W. F., ROUSSELOT L. M., GRACE W. J.: *Carcinoma of the stomach.* Am. J. Dig. Dis., 5, 3, 249, 1960.

MOST A.: *Ueber die Lymphgefässe und die regionären Lymphdrüsen des Magens.* Arch. F. Klin. Chir., 1899.

NAKAYAMA K.: *Five years survival after operations for gastric and oesophageal carcinoma.* Surg., 45, 883, 1959.

PETTINARI V.: *Osservazioni cliniche ed anatomopatologiche sul cancro dello stomaco.* Atti 34° Congr. Soc. Ital. di Chirurgia, ott. 1927.

PETTINARI V.: *Il cancro dello stomaco.* Tumori, 15, 248, 1929.

RANSOM H. K.: *Cancer of the stomach.* Surg., Gyn., Obst., 96, 275, 1953.

RONDONI P.: *Il cancro.* Ed. Ambrosiana, Milano, 1946.

ROUVIÈRE H.: *Anatomie des lymphatiques de l'homme.* Masson Ed., Paris, 1932.

SCHERSTEN T.: *Cancer of the stomach. Five-year survival after resection.* Nord Med., 66, 29, 1018, 1961.

SOCHA W., URBAN A.: *Clinical and pathological observations on the malignant degeneration of gastric ulcers.* Nowotwory, 11, 3-4, 279, 1961.

SUNDERLAND D. A., MCNEER G., ORTEGA L. G., PEARCE L. S.: *The lymphatic spread of gastric cancer.* Cancer, 6, 987, 1953.

TEICHMANN (1861) citato da Testut.

TESTUT L.: *Anatomia umana.* UTET, IX, 171, 1920.

THOMSON F. B., ROBINS R. E.: *Local recurrence following subtotal resection for gastric carcinoma.* Surg., Gyn., Obst., 95, 341, 1952.

TOMODA M.: *Ueber die totale Gastrektomie.* Der Chirurg., 30, 385, 1959.

TSEL E. A.: *Total gastrectomy for cancer of the stomach.* Vopr. Onkol., 7, 5, 21, 1961.

VALDONI P.: *La gastrectomia totale allargata per cancro.* La Chir. Generale, 1, 1, 1951.

VALDONI P., FICARI A.: *La statistica nella valutazione dei risultati della terapia chirurgica dei tumori.* Relaz. II Simposio di Statistica Medica, 27-28 ott. 1963.

VALDONI P., LANZARA A.: *Trattamento chirurgico del cancro dell'esofago e del cardias nella nostra esperienza.* Atti II Congr. Naz. Chir. Tor., I, 1-2 giugno 1951.

WALTHER H. E.: *Krebs Metastasen.* B. Scwabe, Basel, 1948.

WALTERS W.: *Development in the treatment of cancer of the stomach at the Mayo Clinic since* 1907. A. M. A., Arch. Surg., 80, 6, 1043, 1960.

WALTERS W., GRAY H. K., PRIESTLEY J. T.: *Carcinoma and other malignant lesions of the stomach.* Saunders Ed., Philadelphia and London, 1943.

WANGENSTEEN O. H.: *The problem of gastric cancer.* J. A. M. A., 134, 1161, 1947.

WANGENSTEEN O. H., LEWIS F. J., ARHELGER S. W., MULLER J. J., MCLEAN L. D.: *An interim report upon the « second look » procedure for cancer of the stomach, colon, and rectum for « limited intraperitoneal carcinosis ».* Surg., Gyn., Obst., 99, 257, 1954.

WEINBERG J., GREANEY E. M.: *Identification of regional lymph nodes by means of a vital straining dye during surgery of gastric cancer.* Surg., Gyn., Obst., 90, 561, 1960.

WELCH C. E., WILKINS E. W. Jr.: *Carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 148, 666, 1958.

WILLIS R. A.: *The spread of tumours in the human body.* Butterworths a. Co. Ediz., London, 1952.

Dott. Carlo Picardi - Dott. Giovanni Maria Daniele
Dott. Silvano Becelli
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

I RISULTATI A DISTANZA DELLA TERAPIA CHIRURGICA DEL CANCRO DELLO STOMACO

La valutazione dei risultati a distanza della terapia chirurgica delle neoplasie presuppone l'impostazione di una metodica statistica con la quale il materiale raccolto possa venire utilmente elaborato ed interpretato.

Infatti per ottenere dei risultati attendibili occorre attenersi a rigorosi criteri statistici che limitino i fattori di errore connessi con la difficoltà insita in ogni statistica medica di disporre di un materiale omogeneo e permettano di eludere l'inevitabile influenza che il compilatore esercita nella elaborazione dei dati.

Particolarmente nel campo dei tumori il materiale oggetto di studio presenta una estrema mutevolezza a causa della definizione spesso inadeguata della situazione anatomica ed evolutiva della malattia e della dipendenza da criteri soggettivi, che guidano ciascun chirurgo nel porre le indicazioni terapeutiche, nel decidere il tipo di intervento e nella scelta della tecnica.

Spesso perciò si deve constatare l'impossibilità di confrontare i risultati a distanza ottenuti dai vari Autori proprio perchè il materiale in esame non è della stessa natura o, nel caso che lo sia, viene diversamente elaborato.

Uno dei maggiori problemi che si incontra nel determinare i risultati a distanza è rappresentato dalla difficoltà di rintracciare i pazienti dimessi dall'Istituto di cura. Spesso infatti, anche se si ricorre a più metodiche di indagine, non è possibile controllare tutti gli ammalati trattati, un certo numero dei quali si disperde e non può essere più rintracciato anche ricorrendo alla consultazione dei registri anagrafici.

Il materiale del nostro studio è costituito da 854 casi di neoplasie maligne dello stomaco osservate negli Istituti di Patologia Chirurgica prima e di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma poi, dal novembre 1946 all'agosto 1963.

La casistica è stata suddivisa in due gruppi affinchè fosse possibile valutare la sopravvivenza a 5 anni : 454 casi osservati dal novembre 1946 all'agosto 1958 e 400 casi dal settembre 1958 all'agosto 1963.

Per limitare il più possibile il numero dei non rintracciati abbiamo effettuato il controllo dei pazienti dimessi con tre successive metodiche di indagine. La prima, basata sulla consultazione dei registri anagrafici, ha permesso di aver notizia di un certo numero di pazienti; quelli che risultavano viventi ed i non rintracciati sono stati invitati ad una visita di controllo o, nel caso che non fosse loro possibile, a restituirci un nostro questionario compilato con l'ausilio del medico curante. Questa richiesta è servita a limitare l'imprecisione spesso connessa a questo tipo di indagine.

Abbiamo così rintracciato 698 pazienti su 854 ricoverati, con una percentuale pari all'81,8 %. Al momento della indagine 96 pazienti erano viventi.

La valutazione della sopravvivenza a 5 anni è stata effettuata sul gruppo dei 454 casi osservati dal novembre 1946 all'agosto 1958.

I dati relativi ai pazienti osservati dal settembre 1958 all'agosto 1963 non vengono presi in esame poichè non permettono lo studio della sopravvivenza a 5 anni, che viene considerata dalla maggior parte degli Autori il termine minimo per poter giudicare se si sia ottenuta la guarigione definitiva della neoplasia con la terapia chirurgica.

Le cifre percentuali che si riferiscono alla mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni e quelle della sopravvivenza sono state calcolate sul totale dei rintracciati.

La valutazione dei risultati a distanza deve essere effettuata sul totale dei rintracciati comprendendo in esso tutti i casi di mortalità operatoria. Se infatti non si tenesse conto di questi ultimi, le cifre percentuali della sopravvivenza sarebbero migliori, ma non attendibili dal punto di vista statistico e non aderenti alla realtà.

Per poter confrontare i risultati a distanza ottenuti dai diversi Autori bisogna tener conto, oltre che della mortalità operatoria, anche dell'indice di operabilità e di quello di radicalità. È evidente che, in un esame condotto su due casistiche diverse che presentano le stesse percentuali di sopravvivenza a 5 anni, i migliori risultati a distanza sono ottenuti in senso assoluto in quella delle due che ha un più alto indice di operabilità e di radicalità ed una minore percentuale di morti operatorie.

Dei nostri 854 pazienti 31 (3,6 %) hanno rifiutato l'intervento e 107 (12,5 %) non sono stati operati per controindicazioni cliniche. L'indice di operabilità è stato perciò dell'83,9 %.

In 221 casi (25,9 %) è stato praticato un intervento esplorativo, in 102 (11,9 %) un intervento palliativo ed infine in 393 (46,1 %) un intervento radicale. L'indice di radicalità, desunto ai fini di una attendibilità statistica dal totale dei casi osservati e non da quello degli operati, è quindi pari al 46,1 %.

Nei 3 93 pazienti sottoposti ad intervento radicale è stata praticata una resezione gastroduodenale in 149 (37,9 %), una gastrectomia totale in 101 (25,7 %), una gastrectomia totale allargata in 75 (19,1 %), una gastrectomia subtotale in 57 (14,5 %) ed una resezione gastroesofagea in 11 (2,8 %).

Per avere un quadro esatto dei risultati a distanza abbiamo preso in esame la sopravvivenza in rapporto al tipo di trattamento, al tipo di intervento chirurgico radicale ed alla presenza o meno di metastasi linfonodali.

I dati dalla nostra casistica sono riportati in forma grafica ed in forma tabellare. I grafici sono stati elaborati in scala semilogaritmica : sull'asse delle ascisse è rappresentato il tempo trascorso dall'intervento in mesi ed anni in scala logaritmica e sull'asse delle ordinate le percentuali di sopravvivenza in scala millimetrata.

Nel grafico e nella tavola 1 sono riportati i risultati a distanza in 362 casi rintracciati su 454 osservati nel periodo 1946-1958.

I pazienti rintracciati sono stati l'85,9 % per gli interventi radicali, il 78,7 % per i palliativi, il 74,6 % per gli esplorativi ed il 70 % per i non operati per controindicazioni cliniche o per rifiuto. Dei 362 rintracciati, 45 sono sopravvissuti più di 5 anni con una percentuale pari al 12,4 %.

Nei pazienti sottoposti ad intervento radicale la mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni è stata rispettivamente del 30,1 % e del 36 %, mentre la sopravvivenza a 5 anni è stata del 23,8 % (45 casi su 189 rintracciati).

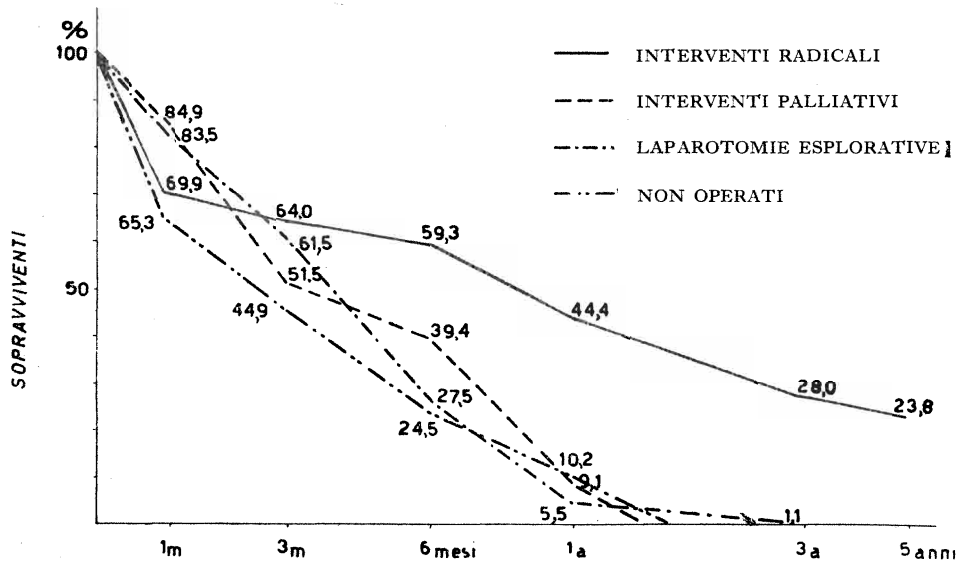


Grafico 1 – *Sopravviventi, secondo il tipo di intervento, tra i malati di cancro dello stomaco osservati nel periodo* 1946-58.

Tav. 1 — SOPRAVVIVENTI, SECONDO IL TIPO DI INTERVENTO, TRA 362 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO OSSERVATI NEL PERIODO 1946-1958

TIPO DI INTERVENTO	RINTRACCIATI	SOPRAVVIVENTI						
		a 1 mese	a 3 mesi	a 6 mesi	a 1 anno	a 3 anni	a 5 anni	al controllo
Dati assoluti								
Intervento radicale	189	132	121	112	84	53	45	31
Intervento palliativo	33	28	17	13	3	—	—	—
Laparotomia esplorativa	91	76	56	25	5	1	—	—
Intervento non praticato	49	32	22	12	5	—	—	—
TOTALE	**362**	**268**	**216**	**162**	**97**	**54**	**45**	**31**
Dati percentuali								
Intervento radicale	*100,0*	*69,9*	*64,0*	*59,3*	*44,4*	*28,0*	*23,8*	*16,4*
Intervento palliativo	*100,0*	*84,9*	*51,5*	*39,4*	*9,1*	—	—	—
Laparotomia esplorativa	*100,0*	*83,5*	*61,5*	*27,5*	*5,5*	*1,1*	—	—
Intervento non praticato	*100,0*	*65,3*	*44,9*	*24,5*	*10,2*	—	—	—
TOTALE	***100,0***	***74,0***	***59,7***	***44,8***	***26,8***	***14,9***	***12,4***	***8,6***

Dall'esame del grafico 1 appare che le curve di sopravvivenza dei casi sottoposti ad intervento palliativo, a laparotomia esplorativa o non operati per controindicazioni cliniche o per rifiuto hanno un andamento pressochè simile: la sopravvivenza ad 1 anno è rispettivamente del 9,1 %, del 5,5 % e del 10,2 %. A 3 anni è sopravvissuto solo 1 caso sottoposto a laparotomia esplorativa ed a 5 anni nessun caso nei tre gruppi.

Risulta perciò che circa il 90 % degli ammalati non operati radicalmente muore entro un anno dal momento del ricovero.

La mortalità operatoria a 30 giorni negli interventi palliativi è stata pari al 15,1 % e nelle laparotomie esplorative al 16,5 %. Per uniformità di metodo abbiamo elaborato la mortalità operatoria a 90 giorni anche per gli interventi non radicali. L'elevata percentuale di decessi entro 90 giorni da un intervento palliativo od esplorativo (48,5 % e 38,5 % rispettivamente) è dovuta, a nostro avviso, alla progressiva evoluzione della neoplasia e non a complicazioni postoperatorie. Infatti nei casi non operati si riscontra, entro 90 giorni dal ricovero, una percentuale di decessi paragonabile, se si tiene conto del più avanzato stadio evolutivo in cui essi si trovano.

Le cifre percentuali della sopravvivenza a 5 anni nei casi sottoposti ad intervento radicale oscillano nella letteratura tra il 20 % ed il 35 %.

Valdoni (1951) in una casistica di 163 pazienti sottoposti ad intervento radicale dal 1940 al 1946 ha rilevato una sopravvivenza a 5 anni del 34 % ed a 6 anni del 16 %.

Favacchio (1952) riferisce di aver notato su 372 casi la migliore sopravvivenza a 5 anni nel gruppo di pazienti operati radicalmente nel 1945 con una percentuale pari al 41,9 %.

Walters (1960) afferma che di 2.840 pazienti operati radicalmente dal 1907 al 1938 alla Mayo Clinic ne viveva il 29,2 % a distanza di almeno 5 anni, mentre dei casi sottoposti ad intervento radicale dal 1940 al 1948 la sopravvivenza a 5 anni era del 34,8 %.

Brown (1961), Schersten (1961), Autio e Coll. (1962) e Larmi (1962) hanno osservato negli interventi radicali una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 19 %, 23,8 %, 23 % e 20 %.

Nel grafico e nella tavola 2 sono presi in esame i risultati a distanza in rapporto al tipo di intervento radicale. I rintracciati sono stati il 93 % nella gastrectomia totale allargata, il 90,6 % nella gastrectomia totale radicale, il 91,7 % nella gastrectomia subtotale, il 77,9 % nella resezione gastroduodenale. Della resezione gastroesofagea, che è stata praticata solo in 3 casi tutti deceduti entro 3 anni, sono riportati nella tabella solamente i dati numerici e non si è eseguita nel grafico la curva corrispondente.

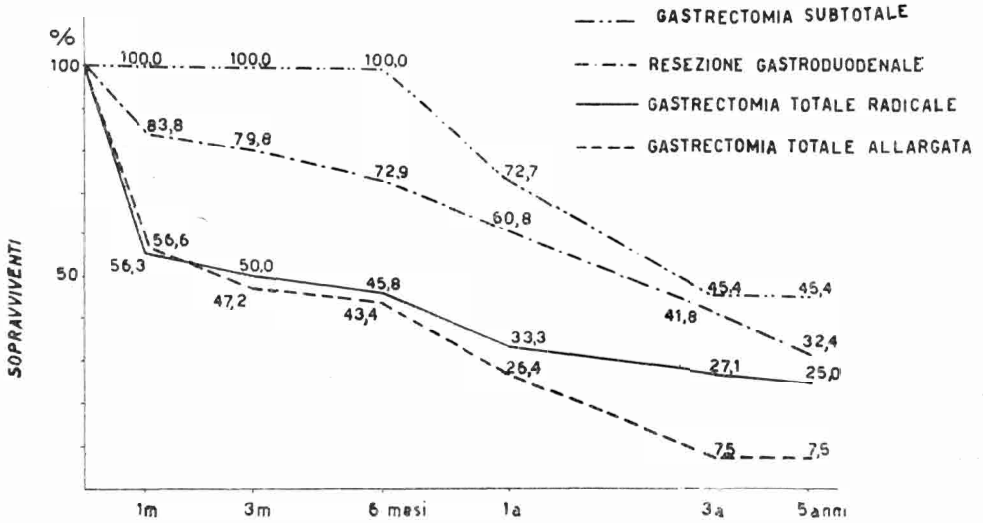


Grafico 2 — *Sopravviventi, secondo il tipo di intervento radicale, tra gli operati di cancro dello stomaco nel periodo* 1946-58.

Gli interventi di gastrectomia subtotale e di resezione gastroduodenale hanno dato i migliori risultati a distanza con cifre percentuali della sopravvivenza a 5 anni pari rispettivamente al 45,4 % ed al 32,4 %.

Questo dato, assieme alla limitata percentuale di mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni che abbiamo osservato, è in accordo con quanto riferisce la maggior parte degli Autori sulla miglior prognosi delle neoplasie della parte

Tav. 2 — SOPRAVVIVENTI, SECONDO IL TIPO DI INTERVENTO RADICALE, TRA 189 OPERATI NEL PERIODO 1946-1958

TIPO DI INTERVENTO	RINTRACCIATI	SOPRAVVIVENTI						
		a 1 mese	a 3 mesi	a 6 mesi	a 1 anno	a 3 anni	a 5 anni	al controllo
Dati assoluti								
Gastrectomia totale allargata . . .	53	30	25	23	14	4	4	4
Gastrectomia totale radicale . . .	48	27	24	22	16	13	12	9
Gastrectomia subtotale	11	11	11	11	8	5	5	5
Resezione gastro-duodenale . . .	74	62	59	54	45	31	24	13
Resezione gastro-esofagea	3	2	2	2	1	—	—	—
TOTALE . . .	**189**	**132**	**121**	**112**	**84**	**53**	**45**	**31**
Dati percentuali								
Gastrectomia totale allargata . . .	*100,0*	*56,6*	*47,2*	*43,4*	*26,4*	*7,5*	*7,5*	*7,5*
Gastrectomia totale radicale . . .	*100,0*	*56,3*	*50,0*	*45,8*	*33,3*	*27,1*	*25,0*	*18,8*
Gastrectomia subtotale	*100,0*	*100,0*	*100,0*	*100,0*	*72,7*	*45,4*	*45,4*	*45,4*
Resezione gastro-duodenale . . .	*100,0*	*83,8*	*79,8*	*72,9*	*60,8*	*41,8*	*32,4*	*17,6*
Resezione gastro-esofagea	*100,0*	*66,7*	*66,7*	*66,7*	*33,3*	—	—	—
TOTALE . . .	***100,0***	***69,8***	***64,0***	***59,3***	***44,4***	***28,0***	***23,8***	***16,4***

distale dello stomaco. Infatti è proprio nelle neoplasie localizzate in tali sedi che si pratica più frequentemente una gastrectomia subtotale od una resezione gastroduodenale. Anche in questo ultimo tipo di intervento si garantisce nella nostra Scuola una radicalità anatomica, poichè si pratica una resezione gastrica ampia con asportazione sistematica del grande omento ed exeresi costante dei linfonodi delle diverse stazioni.

Per quanto riguarda le gastrectomie subtotali l'assenza di casi di mortalità operatoria e la buona percentuale di sopravvivenza a 5 anni non ci permettono di trarre deduzioni di valore assoluto a causa dell'esiguità del numero dei casi.

Mitty e Coll. (1960) hanno osservato nelle gastrectomie subtotali una sopravvivenza a 5 anni del 34,4 %.

Shibanova (1960) ha rintracciato 370 pazienti su 410 dimessi dopo interventi di resezione semplice o subtotale con una sopravvivenza a 5 anni del 20,5 %.

Hoerr (1961) riferisce una sopravvivenza a 5 anni del 42 % e del 33 % rispettivamente nelle gastrectomie parziali ed in quelle parziali allargate.

Sidorenko (1962) ha osservato una sopravvivenza a 5 anni del 47,5 % in un gruppo di 242 pazienti sottoposti ad intervento di resezione gastroduodenale ampia o di gastrectomia subtotale.

Gilbertsen e Hollenberg (1962) in una serie di 142 gastrectomie parziali curative hanno ottenuto, senza calcolare i casi di mortalità operatoria, una sopravvivenza a 5 anni del 37,5 %.

In 101 casi rintracciati tra quelli sottoposti a gastrectomia totale abbiamo rilevato una sopravvivenza a 5 anni del 15,8 %.

Dei casi di gastrectomia totale allargata ne sono sopravvissuti almeno 5 anni il 7,5 % e di quelli di gastrectomia totale radicale il 25 %.

I risultati a distanza in questi due tipi di intervento sono in rapporto all'orientamento della nostra Scuola di praticare la gastrectomia totale radicale nelle neoplasie cardiali, del fondo, della porzione verticale della piccola curva ed in quelle a sede antrale con diffusione verso il cardias e la gastrectomia totale allargata nei casi, tra quelli sopra indicati, che presentano una diffusione della proliferazione neoplastica alle strutture circostanti.

La mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni in questi due tipi di intervento è quasi esattamente uguale ed anche le due curve di sopravvivenza sono quasi sovrapponibili fino ad un anno dall'intervento. Il decremento della sopravvivenza a 3 anni rispetto a quella ad 1 anno dal 26,4 % al 7,5 per cento nelle gastrectomie totali allargate (contro una diminuzione nelle gastrectomie totali radicali dal 33,3 % al 27,1 %) è dovuto, a nostro avviso, al numero di decessi provocati in questo periodo dalla progressiva evoluzione della neoplasia non completamente asportata nonostante l'allargamento dell'exeresi agli organi circostanti interessati.

Nonostante che i sopravvissuti a 5 anni di distanza da un intervento di gastrectomia totale allargata siano numericamente poco rappresentati, bisogna sottolineare che ogni risultato favorevole ottenuto con questo tipo di intervento è interamente guadagnato in quanto non sarebbe stato possibile nessun altro tipo di intervento radicale.

Welch e Wilkins (1958) in un gruppo di 380 casi di gastrectomia totale hanno osservato una sopravvivenza a 5 anni del 12,9 %; Stensrud (1959) su 160 casi del 10,5 %.

Rush e Coll. (1960), Lawrence e McNeer (1960) ed Hoerr (1961) hanno rilevato nelle gastrectomie totali sopravvivenze a 5 anni rispettivamente del 9 %, 21,4 %, e 33 %.

Ruggieri (1961) in uno studio sulle gastrectomie totali e sulle resezioni prossimali ha rilevato che a 4 anni sopravviveva il 16,6 % e che nessuno dei pazienti raggiungeva il 5° anno.

Gilbertsen e Hollenberg (1962) in una serie di 87 pazienti sottoposti a gastrectomia totale curativa hanno osservato una sopravvivenza a 5 anni del 29 %, senza tener conto però dei casi di mortalità operatoria.

Barber e Coll. (1963) hanno osservato alla Mayo Clinic dal 1917 al 1955 242 gastrectomie totali con una sopravvivenza a 5 anni, senza calcolare le mortalità operatorie, del 9,9 %. Nelle gastrectomie totali radicali la sopravvivenza a 5 anni era del 9,5 %, mentre nelle gastrectomie allargate era dell'8,1 % quando si associava omentectomia, del 10,8 % nel caso di omente-

ctomia e splenectomia e dell'8,3 % quando si praticava pancreatectomia parziale, splenectomia ed omentectomia.

La presenza o meno di metastasi linfonodali è uno dei fattori di fondamentale importanza nel determinare i risultati a distanza della terapia chirurgica.

Nella nostra casistica abbiamo studiato la sopravvivenza in un gruppo di casi con metastasi linfonodali ed in un altro gruppo che invece non le presentava, tutti sottoposti ad intervento radicale. Dei 40 casi rintracciati su 49 che non presentavano metastasi linfonodali nemmeno all'esame istologico, è sopravvissuto a 5 anni il 45 %, mentre nei 129 rintracciati su 149 nei quali vi era interessamento linfonodale la sopravvivenza a 5 anni è stata del 17,8 %. (graf. e tav. 3).

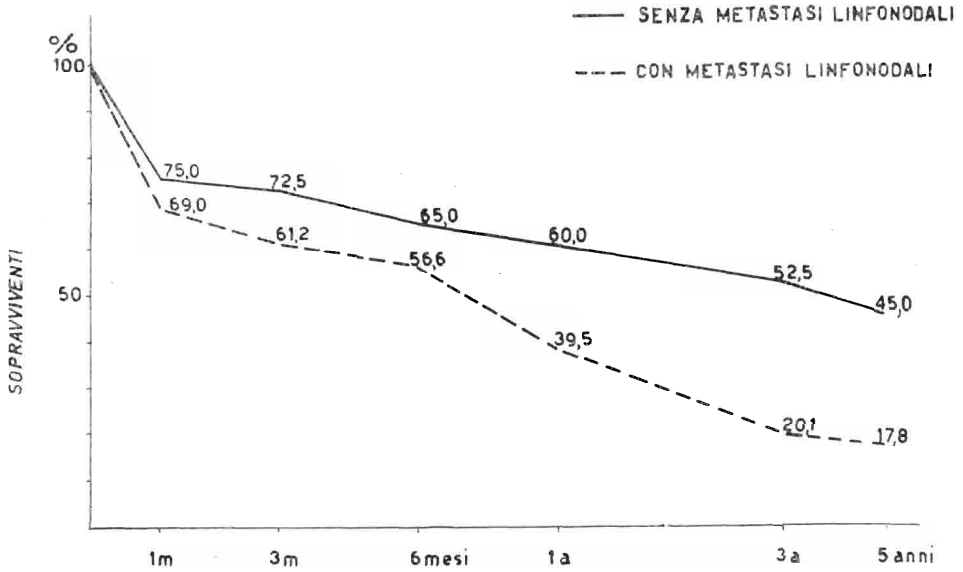


Grafico 3 – *Sopravviventi, secondo lo stadio evolutivo, tra gli operati radicalmente di cancro dello stomaco nel periodo* 1946-58.

Nei casi da noi esaminati quando si parla di assenza di invasione linfonodale è sottintesa l'assenza di ogni altra diffusione locale o a distanza della neoplasia.

Un esame delle due curve di sopravvivenza sembra dimostrare che i risultati a distanza meno favorevoli nei casi con metastasi linfonodali sono in relazione, oltre che con la più alta mortalità operatoria, con l'elevato numero di decessi che si verifica nel periodo di tempo compreso tra i 6 mesi ed i 3 anni dal momento dell'intervento. Questi decessi potrebbero ascriversi ad una progressiva evoluzione della neoplasia non arrestata, in buona parte, dei casi dalla linfoadenectomia, che pure nella nostra Scuola è praticata sistematicamente.

Tav. 3 — SOPRAVVIVENTI, SECONDO LO STADIO EVOLUTIVO, TRA 169 MALATI DI CANCRO DELLO STOMACO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO RADICALE NEL PERIODO 1946-1958

STADIO EVOLUTIVO	RINTRACCIATI	SOPRAVVIVENTI						
		a 1 mese	a 3 mesi	a 6 mesi	a 1 anno	a 3 anni	a 5 anni	al controllo
Dati assoluti								
Senza metastasi linfonodali . . .	40	30	29	26	24	21	18	14
Con metastasi linfonodali	129	89	79	73	51	26	23	14
TOTALE . . .	**169**	**119**	**108**	**99**	**75**	**47**	**41**	**28**
Dati percentuali								
Senza metastasi linfonodali . . .	*100,0*	*75,0*	*72,5*	*65,0*	*60,0*	*52,5*	*45,0*	*35,0*
Con metastasi linfonodali	*100,0*	*69,0*	*61,2*	*56,6*	*39,5*	*20,1*	*17,8*	*10,8*
TOTALE . . .	***100,0***	***70,4***	***63,9***	***58,6***	***44,4***	***27,8***	***24,3***	***16,6***

Queste osservazioni confermano tuttavia quanto sia importante praticare in tutti i casi di cancro dello stomaco l'asportazione totale delle stazioni linfatiche tributarie. Questo indirizzo terapeutico permette infatti di ottenere in alcuni pazienti la guarigione definitiva ed in altri provoca un rallentamento dell'evoluzione della neoplasia ed una dilazione del decesso. Che tale possibilità non sia infondata lo dimostra l'osservazione che abbiamo fatto in precedenza sulla frequenza con la quale la quasi totalità dei pazienti non operati o sottoposti ad intervento palliativo od esplorativo decede entro un anno.

Walters (1960) ha osservato, escludendo le morti ospedaliere, nel periodo 1940-1949 una sopravvivenza a 5 anni del 48,5 % nei casi senza metastasi linfonodali e del 18,6 % in quelli che le presentevano; nel periodo 1950-1953 la sopravvivemza a 5 anni è stata rispettivamente del 62,1 % e del 14,2 %.

Eker ed Efskind (1960) in una casistica di 1.314 interventi radicali hanno ottenuto una sopravvivenza a 5 anni del 49,7 % e del 12 % a seconda della assenza o della presenza di metastasi linfonodali.

Mitty e Coll. (1960) e Hoerr (1961) nei casi che non presentavano metastasi linfonodali e che erano stati sottoposti ad intervento radicale hanno rilevato una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 38 % e del 55 %.

Schersten (1961) riferisce una sopravvivenza a 5 anni del 6,7 % nei casi con metastasi linfonodali e del 45,7 % in quelli senza metastasi.

Se lo studio dei risultati a distanza, a seconda della presenza o meno di metastasi linfonodali, è condotto su casi sottoposti ad un particolare tipo di intervento radicale, le percentuali della sopravvivenza presentano nella letteratura maggiori oscillazioni.

Gilbertsen e Hollenberg (1962) riferiscono per le gastrectomie curative una sopravvivenza a 5 anni del 49,4 % nei casi senza metastasi linfonodali e del 23,7 % in quelli che invece le presentavano.

Ferguson e Nusbaum (1963) hanno rilevato in una serie di gastrectomie subtotali curative il 22,7.% ed il 61,6 % di sopravvissuti a 5 anni a seconda della presenza o meno di invasione linfonodale.

Barber e Coll. (1963) hanno osservato nelle gastrectomie totali una sopravvivenza a 5 anni del 19,4 % nei casi che non presentavano interessamento linfonodale e del 5,9 % in quelli che invece lo presentavano.

Conclusioni

In una indagine volta a determinare i risultati della terapia chirurgica delle neoplasie uno dei problemi di fondamentale importanza è quello dei pazienti operati e non rintracciati, poichè, a seconda di come sono considerati, possono variare le cifre percentuali della sopravvivenza.

Dei pazienti della nostra casistica l'83,9 % è stato considerato operabile, mentre nel 46,1 % si è praticato un intervento radicale. Degli 854 casi osservati ne è stato rintracciato l'81,8 % in base ad indagine anagrafica, visita di controllo o riposta ad un questionario.

Sia le cifre percentuali della mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni che quelle relative alla sopravvivenza sono state calcolate sul totale dei casi rintracciati.

La mortalità operatoria a 30 giorni negli interventi radicali, palliativi ed esplorativi è stata rispettivamente pari al 30,1 %, al 15,1 % ed al 16,5 % e la mortalità operatoria a 90 giorni proporzionalmente più elevata. La elevata frequenza di mortalità operatoria a 30 giorni negli interventi esplorativi e palliativi dimostra che in un individuo portatore di neoplasia è sufficiente un trauma chirurgico relativamente limitato per modificare l'equilibrio instabile in cui esso si trova; l'elevata frequenza di decessi entro 90 gg. negli interventi di questo tipo è dovuto più alla progressiva evoluzione della neoplasia che a complicazioni postoperatorie.

Tra i vari tipi di intervento radicale le gastrectomie subtotali, che però sono in numero relativamente esiguo, non hanno presentato nessun caso di mortalità operatoria, mentre nelle resezioni gastroduodenali quella a 30 giorni è stata pari al 16,2 % e quella a 90 giorni al 20,2 %. La mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni nelle gastrectomie totali radicali ed allargate è praticamente sovrapponibile.

Per quanto riguarda i risultati a distanza di tutti i pazienti osservati dal 1946 al 1958 ne è sopravvissuto almeno 5 anni il 12,4 %, mentre negli interventi radicali praticati in questo periodo la sopravvivenza a 5 anni è stata pari al 23,8 %.

Circa il 90 % dei pazienti sottoposti ad intervento esplorativo o palliativo è deceduto entro 1 anno dall'operazione e nessuno è giunto al 5° anno.

Tra i vari tipi di intervento radicale abbiamo osservato la miglior sopravvivenza a 5 anni nelle gastrectomie subtotali e nelle resezioni gastroduodenali con valori rispettivamente del 45,4 % e del 32,4 %. Questi risultati sono in accordo con quanto afferma la maggior parte degli Autori sulla migliore prognosi delle neoplasie del tratto distale dello stomaco, nelle quali vengono praticati frequentemente questi interventi e confermano che la linfoadenectomia, praticata sistematicamente nella nostra Scuola, consente la radicalità anatomica e migliora i risultati a distanza.

Nelle gastrectomie totali radicali la sopravvivenza a 5 anni è stata del 25 %, mentre nelle gastrectomie totali allargate del 7,5 %. I risultati meno favorevoli in questo ultimo tipo di intervento non debbono farci dimenticare che tutto quello che con esso si ottiene è interamente guadagnato, poichè nei pazienti in cui si pratica non sarebbe possibile una diversa terapia chirurgica.

La sopravvivenza a 5 anni nei casi operati radicalmente che non presentavano metastasi linfonodali è stata del 45 %, mentre in quelli nei quali erano state dimostrate è stata pari al 17,8 %. Bisogna tener presente che la linfoadenectomia, oltre ad ottenere in alcuni pazienti una guarigione definitiva, può determinare in altri un rallentamento dell'evoluzione della neoplasia ed una dilazione del decesso.

RIASSUNTO

Vengono presi in esame 854 casi di cancro dello stomaco osservati dal novembre 1946 all'agosto 1963 prima nell'Istituto di Patologia Chirurgica e poi in quello di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma.

I dati della mortalità operatoria a 30 ed a 90 giorni e della sopravvivenza fino a 5 anni sono stati calcolati sul totale dei casi rintracciati e sono stati ottenuti in base ad uno studio condotto in 362 pazienti controllati su 454 osservati dal novembre 1946 all'agosto 1958.

Viene effettuato lo studio particolareggiato della sopravvivenza a 5 anni in rapporto al tipo di trattamento, al tipo di intervento chirurgico radicale ed alla presenza o meno di metastasi linfonodali.

RÉSUMÉ

On examine 854 cas de cancer de l'estomac observés de novembre 1946 à août 1963 dans l'Institut de Pathologie Chirurgicale et de Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome.

Les données sur les décès par intervention à 30 et à 90 jours et sur la survie jusqu'à 5 ans ont été calculées sur le total des cas découverts et ont été obtenues d'une étude accomplie sur 362 malades contrôlés sur 454 examinés de novembre 1946 à août 1958.

On étudie, en particulier, la survie jusqu'à 5 ans par rapport au type de traitement et d'intervention chirurgicale radicale et à l'existence ou non de métastases lymphonodales.

SUMMARY

854 cases of stomach cancer, observed from November 1946 to August 1963 in the Institutes of Surgical Pathology and Clinical Surgery of the University of Rome, are examined.

Data on death rates 30 and 90 days after operation and the survival rates up to five years are calculated on the total number of cases traced and based on a study of 362 patients that were checked, out of the 454 that were observed from November 1946 to August 1958.

A specific study is made of survival up to five years, in relation to treatment received, surgical removal of neoplasm and the presence or not of lymph node metastasis.

BIBLIOGRAFIA

AUTIO V., HYTTINEN A., LAUREN P., VIIKARI S. : *Therapeutic possibilities in gastric cancer and factors affecting its prognosis.* Duodecim, Helsinki, 78, 15, 703, 1962.

BARBER K. W., REMINE W. H., PRIESTLEY J. T., GAGE R. P. : *A critical evaluation of total gastrectomy.* Arch. Surg., 87, 1, 23, 1963.

BROWN J. G. : *Treatment of gastric cancer.* Med. J. Aust., 48, II, 8, 297, 1961.

EKER R., EFSKIND J. : *The pathology and prognosis of gastric carcinoma based on* 1314 *partially and totally resected cases.* Acta Chir. Scand., Suppl. 264, 1960.

FAVACCHIO G. : *Rendiconto statistico per sei anni sul carcinoma dello stomaco.* Pol., Sez. Chir., LIX, 1952.

FEGIZ G. : *Considerazioni su indicazioni e problemi particolari della gastrectomia totale e controllo a distanza dei risultati.* Progr. Med., XVIII, 13, 417, 1962.

FERGUSON L. K., NUSBAUM M. : *Survival after surgical treatment of carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 158, 1, 51, 1963.

GILBERTSEN V. A., HOLLENBERG M. : *The results of surgery for cancer of the stomach.* Surg., Gyn. Obst., 115, 5, 543, 1962.

HOERR S. O. : *Carcinoma of the stomach.* Am. J. Surg., 101, 3, 284, 1961.

LARMI T. K. I. : *Partial and total gastrectomy as surgical treatment of gastric carcinoma. A follow-up of* 152 *cases.* Ann. Chir. Gyn. Fenn., 51, 2, 199, 1962.

LAWRENCE W. J. Jr., MCNEER G. : *An analysis of the role of radical surgery for gastric cancer.* Surg., Gyn., Obst., 3, 691, 1960.

MITTY Jr. W. F., ROUSSELOT L. M., GRACE W. J. : *Carcinoma of the stomach.* Am. J. Dig. Dis., 5, 3, 249, 1960.

RUGGIERI E. : *Il problema chirurgico del cancro dello stomaco.* Rel. 2° Congr. Naz. – Atti Soc. It. Cancerologia, III, 326, 1961.

RUGGIERI E. : *Qualche considerazione sul problema diagnostico del cancro dello stomaco.* Rel. 2° Congr. Naz. – Atti Soc. It. Cancerologia, III, 315, 1961.

RUSH B. F. Jr., BROWN M. W., RAVITCH M. M. : *Total gastrectomy: an evaluation of its use in the treatment of gastric cancer.* Cancer, 13, 643, 1960.

SCHERSTEN T. : *Cancer of the stomach. Five-years survival after resection.* Nord Med., 66, 29, 1018, 1961.

SHIBANOVA E. G. : *Late results of operative treatment of carcinoma of the stomach.* Sov. Med., 24, 8, 66, 1960.

SIDORENKO L. H. : *Main prognostic factors in carcinoma of the stomach.* Nowotwory, 12, 1, 1, 1962,

STENSRUD N. : *Late results after total gastrectomy for high gastric carcinoma.* Ann. Surg., 150, 63, 1959.

VALDONI P. : *La gastrectomia totale allargata per cancro.* Chir. Gen., 1, 1, 1951.

WALTERS W. : *Development in the treatment of cancer of the stomach at the Mayo Clinic since* 1907. A.M.A. Arch. Surg., 80, 6, 1043, 1960.

WELCH C. E., WILKINS E. W. Jr. : *Carcinoma of the stomach.* Ann. Surg., 148, 666, 1958.

Dott. Rodolfo Picchiotti – Dott. Silvano Becelli
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

OSSERVAZIONI STATISTICHE SUI RISULTATI A DISTANZA DELLA LOBECTOMIA E DELLA PNEUMONECTOMIA NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO PRIMITIVO DEL POLMONE

Il trattamento chirurgico del cancro del polmone rappresenta senz'altro la terapia di scelta della malattia sulla scorta delle ormai vaste casistiche pubblicate in tutto il mondo. Anche l'esperienza della nostra Scuola, come è stato riferito dai colleghi Cappellini ed Oliva, conferma questo indirizzo, suffragato da una sopravvivenza, sui dimessi guariti a distanza di tre anni dall'intervento, del 35,1 %. Però, se su questo punto non esistono più controversie in quanto i trattamenti fisico e medico, con i loro risultati a distanza purtroppo negativi, non giustificano un'alternativa, il problema è ancora aperto invece sulla scelta del tipo di intervento da praticare.

Nella raccolta dei dati sul tipo di intervento praticato una prima difficoltà è fornita dalla considerazione che in molte statistiche non è stata fatta distinzione tra interventi di exeresi semplice e di exeresi radicale. Inoltre sempre su questo punto ricordiamo che la linfadenectomia viene eseguita in alcune Scuole solo in alcuni casi. Nella nostra Scuola invece la linfadenectomia viene praticata sistematicamente, sia nelle pneumonectomie che nelle lobectomie, e ciò sin dai primi casi trattati nel 1946.

Esiste, peraltro, nel confrontare le pneumonectomie radicali con le lobectomie radicali una seconda possibilità di errore nella valutazione dei risultati a distanza. Si tratta del problema delle indicazioni. Infatti la scelta tra i due tipi di interventi si è andata modificando nel tempo come risulta chiaramente dalla tavola 1 in cui è riportata la casistica generale della nostra Scuola.

Fino al 1954 ben il 90,7 % degli interventi di exeresi erano rappresentate da pneumonectomie radicali, mentre nel successivo periodo dal 1955 al 1959, che è l'anno a cui siamo giunti con la nostra indagine sui risultati a distanza di almeno tre anni dall'atto operatorio, la percentuale delle lobectomie radicali è salita al 27,6. Nell'ultimo periodo (1960-62) tra il numero delle pneumonectomie e delle lobectomie la differenza è divenuta trascurabile: il 51,6 % contro il 48,4 %.

Tav. 1 – OPERATI PER CANCRO PRIMITIVO DEL POLMONE, SECONDO IL TIPO DI EXERESI

PERIODI	PNEUMONECTOMIA		LOBECTOMIA		TOTALE
	Dati assoluti	Dati percentuali	Dati assoluti	Dati percentuali	
1946-54	185	*90,7*	19	*9,3*	204
1955-59	84	*72,4*	32	*27,6*	116
1960-62	50	*51,6*	47	*48,4*	97
TOTALE . . .	**319**	***76,5***	**98**	**23,5**	**417**

La spiegazione di questa progressiva convergenza percentuale tra i due tipi di intervento è offerta dalla considerazione che in un primo periodo la pneumonectomia veniva eseguita come intervento di elezione per la terapia del cancro del polmone. Si considerava infatti che solo la pneumonectomia associata all'asportazione dei linfonodi ilo-mediastinici potesse dare affidamento per una effettiva radicalità. La lobectomia per contro costituiva un intervento di ripiego riservata soltanto ai casi in cui le condizioni funzionali cardiorespiratorie o comunque le condizioni generali piuttosto compromesse controindicassero l'intervento di pneumonectomia. Attualmente, invece, confortati dai risultati a distanza, l'orientamento si è in generale notevolmente modificato. Nella nostra Scuola non si è più in favore della pneumonectomia come intervento di scelta, ma piuttosto questa indicazione scaturisce oggi da uno stato di necessità. Invece in tutti i casi di tumore periferico o comunque distale rispetto all'origine dei bronchi lobari e senza un'evidente compromissione dei linfonodi ilo-mediastinici o, comunque, con un'invasione linfoghiandolare limitata si impone l'intervento di lobectomia. Dal punto di vista tecnico questo intervento è giustificato anche dalla possibilità che esso offre di praticare comunque un intervento radicale in quanto è possibile eseguire l'asportazione delle linfoghiandole mediastiniche che drenano il territorio linfatico del lobo asportato.

Queste nostre considerazioni vengono suffragate dai dati sulla mortalità post-operatoria e sulla sopravvivenza a distanza secondo l'intervento praticato.

Nella tavola 2 è riportata la mortalità post-operatoria fino a 2 mesi dall'intervento nei due periodi 1946-59 e 1960-62.

Nel primo periodo la mortalità post-operatoria per la lobectomia (29,4 %), seppur alquanto inferiore a quella per le pneumonectomie (33,1%), si mantiene piuttosto elevata. Bisogna considerare, però, come in questo periodo la lobectomia era stata eseguita nella maggior parte dei casi come indicazione di ripiego in base ai concetti già esposti. Tra i pazienti deceduti nel decorso post-operatorio sono compresi 4 casi di lobectomia associata a toracectomia, 3 soggetti di età avanzata (oltre i 65 anni) e due con enfisema di notevole grado. In questi ultimi anni, invece, in cui la lobecto-

Tav. 2 – MORTALITÀ POST-OPERATORIA, NEI PERIODI 1946-59 E 1960-62, SECONDO IL TIPO DI EXERESI

TIPO DI EXERESI	OPERATI	MORTI (*a*)		DIMESSI GUARITI	
		Dati assoluti	Dati percentuali	Dati assoluti	Dati percentuali
		1946-1959			
Pneumonectomia . .	269	89	*33,1*	180	*66,9*
Lobectomia	51	15	*29,4*	36	*70,6*
TOTALE . . .	**320**	**104**	***32,5***	**216**	***67,5***
		1960-1962			
Pneumonectomia . .	50	6	*12,0*	44	*88,0*
Lobectomia	47	3	*6,4*	44	*93,6*
TOTALE . . .	**97**	**9**	***9,3***	**88**	***90,7***
		TOTALE			
Pneumonectomia . .	319	95	*29,8*	224	*70,2*
Lobectomia	98	18	*18,4*	80	*81,6*
TOTALE . . .	**417**	**113**	***27,1***	**304**	***72,9***

(*a*) Fino a 2 mesi dall'intervento.

mia ha assunto il ruolo di intervento di elezione, diffusione e caratteristiche del tumore permettendolo, la mortalità post-operatoria si è notevolmente ridotta comparativamente alla mortalità per pneumonectomia, pur essa notevolmente diminuita per una migliore precisazione dei limiti di operabilità, per l'affinarsi della tecnica anestesiologica e di assistenza post-operatoria.

Di fronte a una mortalità del 12,0 % per le pneumonectomie abbiamo una mortalità del 6,4 % per le lobectomie.

Già questo dato, che trova la sua logica spiegazione nel minore trauma cui è sottoposto il paziente, ci fa orientare in linea generale a preferire la lobectomia, ma la vera giustificazione di questo intervento risalta dalla valutazione dei risultati a distanza. Dalla tavola 3 risulta che di fronte a una sopravvivenza a distanza di 3 anni del 31,9 % per le pneumonectomie sta una sopravvivenza del 51,6 % per le lobectomie. Tali cifre percentuali hanno un valore di per sè inequivocabile.

Pur considerando che i soggetti sottoposti a pneumonectomia possono essere deceduti per una progressiva insufficienza cardiorespiratoria e che si trattava in genere di pazienti in cui il tumore aveva raggiunto un maggiore stadio di diffusione, non si può non affermare che la lobectomia con linfadenectomia, eseguita nel gruppo dei pazienti sopravvissuti, abbia rappresentato un trattamento radicale della neoplasia.

Tav. 3 – SOPRAVVIVENTI A TRE ANNI DALL'INTERVENTO TRA OPERATI DI CANCRO PRIMITIVO DEL POLMONE NEL PERIODO 1946-59, SECONDO IL TIPO DI EXERESI

TIPO DI EXERESI	DIMESSI GUARITI	CONTROLLATI	SOPRAVVIVENTI	
			Dati assoluti	Dati percentuali
Pneumonectomia	180	160	51	*31,9*
Lobectomia	36	31	16	*51,6*
TOTALE . . .	**216**	**191**	**67**	***35,1***

Stabilita, quindi, in base alla nostra casistica generale la validità terapeutica dell'intervento di lobectomia radicale, che comporta in ultima analisi, per il risparmio funzionale che vi si aggiunge, una sua scelta di elezione, ad indicazione posta con esattezza, nei confronti della pneumonectomia radicale, scaturisce ai fini di una valutazione più completa l'opportunità di comparare i dati statistici di sopravvivenza a distanza dei due tipi di intervento sulla base di elementi più circostanziati. A tal fine gli elementi da prendere in maggior considerazione sono: la dislocazione lobare del tumore, il tipo istologico, il grado di diffusione metastatica.

Nella presente comunicazione siamo in grado di esaminare solo il primo di tali elementi. Infatti il numero limitato delle lobectomie eseguite fino al 1959 e quindi dei controlli a tre anni di sistanza (31 casi) non permette nella suddivisione per tipo istologico e grado di diffusione metastatica, per l'eccessivo frazionamento cui si andrebbe incontro, di trarre dei dati di qualche rilievo statistico. Questo studio, che d'altronde sembra della massima importanza per una valutazione più approfondita, sarà possibile pertanto, sulla nostra casistica, solo in prosieguo di tempo.

Per quanto riguarda la dislocazione lobare del tumore, su 160 pneumonectomie controllate (tav. 4) in 81 casi fu praticata la pneumonectomia destra, in 79 la sinistra. La sopravvivenza per pneumonectomia destra a tre anni di distanza è del 25,9 %, per pneumonectomia sinistra del 37,9 %. Per quanto riguarda la dislocazione lobare, il miglior risultato si ha a destra per i tumori originari dal lobo superiore con il 27,5 % di sopravvivenze a tre anni dall'intervento, a sinistra per i tumori del lobo inferiore con il 40,0 %.

Nella nostra casistica, inoltre, la pneumonectomia radicale ha dato risultati molto buoni per quei pazienti affetti da tumori a partenza dal bronco principale, che fu possibile operare e che furono dimessi guariti. In questi casi il controllo a distanza di tre anni ha dato due sopravvissuti su sei pazienti controllati dopo pneumonectomia destra e cinque su otto a sinistra.

Per quanto riguarda le lobectomie, il migliore risultato è per le localizzazioni sinistre con il 57,1 % di sopravvivenza rispetto al 47,0 % delle destre.

Tav. 4 – SOPRAVVIVENTI A TRE ANNI DALL'INTERVENTO TRA OPERATI PER CANCRO PRIMITIVO DEL POLMONE, SECONDO LA SEDE DEL TUMORE E IL TIPO DI EXERESI

SEDE	POLMONE DESTRO			POLMONE SINISTRO			TOTALE		
	Controllati	Sopravviventi		Controllati	Sopravviventi		Controllati	Sopravviventi	
		Dati assol.	Dati percent.		Dati assol.	Dati percent.		Dati assol.	Dati percent.
				Pneumonectomia					
Lobo superiore .	40	11	*27,5*	41	13	*31,7*	81	24	*29,6*
Lobo medio . .	5	1	*20,0*	—	—	—	5	1	*20,0*
Lobo inferiore .	30	7	*23,3*	30	12	*40,0*	60	19	*31,7*
Bronco princ.. .	6	2	*33,3*	8	5	*62,5*	14	7	*50,0*
TOTALE . . .	**81**	**21**	***25,9***	**79**	**30**	***37,9***	**160**	**51**	***31,9***
				Lobectomia					
Lobo superiore .	11	6	*54,5*	8	5	*62,5*	19	11	*57,9*
Lobo medio . .	1	—	—	—	—	—	1	—	—
Lobo inferiore .	5	2	*40,0*	6	3	*50,0*	11	5	*45,5*
TOTALE . . .	**17**	**8**	***47,0***	**14**	**8**	***57,1***	**31**	**16**	***51,6***

La migliore sopravvivenza a tre anni è, a destra, per le localizzazioni del lobo superiore (54,5 %), a sinistra ugualmente per il lobo superiore (62,5 %).

Nella comparazione tra i risultati a distanza di tre anni tra pneumonectomia e lobectomie secondo la dislocazione lobare del carcinoma, nella nostra casistica risulta evidente come la differenza quantitativa dei campioni in esame determini una certa approssimazione, tuttavia risulta anche evidente come vi sia una notevole sovrapponibilità dei risultati. Ambedue gli interventi danno migliori risultati per le localizzazioni sinistre. A destra il risultato migliore si ha per i carcinomi a partenza dal lobo superiore, a sinistra il miglior risultato si ha per i tumori a partenza dal lobo inferiore per le pneumonectomie e per i carcinomi a partenza dal lobo superiore per le lobectomie. Ma quest'ultimo dato, che contrasterebbe con la sovrapponibilità dei risultati, viene inficiato dalla scarsezza dei casi: 5 sopravvivenze su 8 per il lobo superiore sinistro, 3 su 6 per il lobo inferiore sinistro.

In conclusione possiamo affermare con una notevole approssimazione che i risultati della terapia chirurgica nel cancro del polmone rispetto alla sede del tumore sono pressochè identici sia per la pneumonectomia che per la lobectomia.

Questo dato è quindi di ulteriore conferma all'indirizzo di praticare una lobectomia come intervento di elezione in tutti i casi in cui l'origine periferica e la diffusione del cancro lo consentano, qualunque sia la sede lobare del cancro stesso.

RIASSUNTO

Sulla casistica di 417 pazienti operati di exeresi polmonare dal 1946 al 1962 per cancro primitivo del polmone gli AA. considerano il progressivo aumento degli interventi di lobectomia attraverso gli anni. Essi evidenziano come oltre alla minore mortalità post-operatoria le lobectomie nei confronti delle pneumonectomie diano anche una migliore sopravvivenza a distanza di tre anni (controllo dei pazienti dimessi guariti fino al 1959 : rispettivamente 51,6 % e 31,9 %).

Considerato come tali risultati comparativi non siano soggetti a variazione, prendendo in esame la dislocazione lobare del tumore, gli AA. confermano la validità dell'indirizzo di praticare la lobectomia radicale come intervento di elezione in tutti i casi in cui l'origine periferica e la diffusione del cancro lo consentano.

RÉSUMÉ

Les Auteurs, sur la base de 417 malades opérés d'exérèse du poumon de 1946 à 1962 à cause d'un cancer primitif du poumon, calculent l'augmentation progressive des interventions de lobectomie dans le temps. Ils soulignent que les lobectomies, en comparaison des pneumonectomies, non seulement causent une diminution des décès après l'intervention, mais aussi un plus élevé taux de survie après trois années (contrôle des malades congédiés de l'hôpital guéris jusqu'à 1959 : respectivement 51,6 % et 31,9 %).

Les Auteurs, ayant d'abord consideré que ces résultats comparatifs ne changent pas en examinant la localisation de la tumeur dans le poumon, indiquent la lobectomie radicale comme l'intervention la meilleure dans tous les cas où l'origine périphérique et la diffusion du cancer permettent de l'effectuer.

SUMMARY

From data on 417 patients operated on from 1946 to 1962, for primitive lung cancer, the Authors discuss the progressive increase in lobectomy operations. These show that besides a lower post-operatory death rate, lobectomy operations in comparison with pneumonectomy show a better survival rate after three years. The survival rate of patients discharged cured, up to 1959, were 51.6 % and 31.9 % respectively.

Considering that such comparative results are not subject to variations, when studying the lobal dislocation of the tumour, the Authors confirm the validity of carrying out radical lobectomy, in all cases where the peripheral origin and diffusion of the cancer allow such.

Dott. Donato Porzio - Dott. Rodolfo Porzio
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

OSSERVAZIONI STATISTICHE SUI RISULTATI FUNZIONALI DEGLI INTERVENTI RADICALI PER CANCRO DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO

La casistica del nostro Istituto comprende 302 pazienti operati radicalmente dal gennaio 1950 al marzo 1963 per cancro del colon sinistro e del retto.

I dati ricavati risultano da un'inchiesta effettuata mediante l'invio ai pazienti di un questionario scritto. Le risposte sono state mandate o direttamente dai pazienti o dai loro medici curanti; alcuni operati si sono presentati per una visita di controllo. Nella nostra ricerca abbiamo preso in esame 220 casi, escludendo quelli più recenti nei quali non si poteva valutare la sopravvivenza a 5 anni.

La maggior parte dei pazienti (64,5 %) ha subito l'intervento di resezione retto-colica, sia come resezione anteriore (15,9 %) che come resezione addomino-anale (48,6 %), secondo la tecnica di Valdoni-Toupet. Solo il 35,5 % dei pazienti ha subito intervento di amputazione. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 54,2 % per le resezioni e del 47,7 % per le amputazioni.

La sopravvivenza a 5 anni in individui al di sotto dei 45 anni è stata del 39,5 %.

Per quanto riguarda la sede si hanno cifre del 59,3 % per gli operati di cancro del colon sinistro (compresa la giunzione retto-sigmoidea) e del 46,1 % per i portatori di cancro del retto (compreso il canale anale).

Nelle donne la sopravvivenza è stata modicamente maggiore rispetto a quella degli uomini e le cifre sono rispettivamente del 59,4 % e del 42,8 %.

Dopo avere elencato i fattori che più incidono sulla sopravvivenza, prendiamo in considerazione i risultati funzionali dei pazienti sopravvissuti. La valutazione funzionale varia a seconda dei metodi operatori usati e a volte possono essere contrastanti i giudizi dei vari Autori che si sono occupati di tale argomento (Mandl, Waug e Coll., D'Allaines, Gaston, Allegra e Coll., ecc.)

Gli operati di amputazione, con il passar del tempo normalizzandosi le defecazioni, riescono a svuotare giornalmente l'alvo, riducendo al minimo l'infermità dell'ano iliaco definitivo. È da segnalare che in circa il 10 % si è avuta la « defecazione fantasma », a somiglianza di quanto succede per gli amputati degli arti, cioè i pazienti, prima di svuotare l'alvo attraverso la colostomia, avvertono lo stimolo della defecazione in corrispondenza del retto.

Tav. 1 – 90 Operati di resezione retto-colica, secondo il tipo d'intervento e i risultati funzionali

A - Continenza

Tipo d'intervento	Totale	Presente				Assente			
		nel 1° trimestre	nel 2° trimestre	nel 2° semestre	nel 2° anno	nel 1° trimestre	nel 2° trimestre	nel 2° semestre	nel 2° anno
Resezione anteriore. . .	20	20	20	20	20	—	—	—	—
Resezione addomino-anale.	70	43	64	68	68	27	6	2	2
Totale . . .	**90**	**63**	**84**	**88**	**88**	**27**	**6**	**2**	**2**
% . . .	*100,0*	*70,0*	*93,3*	*97,8*	*97,8*	*30,0*	*6,7*	*2,2*	*2,2*

B - Alvo

Tipo d'intervento	Totale	Normale				Diarroico				Stitico			
		nel 1° trimestre	nel 2° trimestre	nel 2° semestre	nel 2° anno	nel 1° trimestre	nel 2° trimestre	nel 2° semestre	nel 2° anno	nel 1° trimestre	nel 2° trimestre	nel 2° semestre	nel 2° anno
Resezione anteriore. . .	20	14	14	14	14	3	3	3	3	3	3	3	3
Resezione addomino-anale.	70	12	16	20	22	58	42	38	36	—	12	12	12
Totale . . .	**90**	**26**	**30**	**34**	**36**	**61**	**45**	**41**	**39**	**3**	**15**	**15**	**15**
% . . .	*100,0*	*28,9*	*33,3*	*37,8*	*40,0*	*67,8*	*50,0*	*45,5*	*43,3*	*3,3*	*16,7*	*16,7*	*16,7*

I risultati funzionali riguardano 90 pazienti, di cui 20 sono stati sottoposti a resezione anteriore e 70 a resezione addomino-anale. L'indagine è stata rivolta sia alla continenza sfinterica anale (tav. 1/A) che alle modificazioni dell'alvo (tav. 1/B). I pazienti operati di resezione anteriore, fin dalle prime settimane dopo l'intervento, hanno presentato uno stato funzionale assolutamente soddisfacente; ciò è da attribuirsi alla persistenza di buona parte del retto, perchè, all'atto dell'intervento, il margine inferiore della sezione è caduto almeno a 8 cm. al di sopra del margine anale. Negli operati di resezione addomino-anale, durante i primi 3 mesi, il 30 % presentava incontinenza ano-sfinterica, con perdita quindi di gas e di feci. Nel secondo trimestre dall'intervento si è avuta una progressiva normalizzazione,

così che dopo il terzo mese la continenza era presente nel 93,3 % dei casi. Dopo il sesto mese e nei successivi persisteva incontinenza nel 2,2 %, cioè solo in 2 pazienti; in uno di essi la continenza veniva riguadagnata dopo la plastica degli elevatori; in un altro si è avuto un netto miglioramento, tale da consentirgli una vita di relazione regolare, per il normalizzarsi della funzione intestinale.

RIASSUNTO

Su una casistica di 302 pazienti operati radicalmente per cancro del colon sinistro e del retto, sono stati analizzati i fattori che più influiscono sulla sopravvivenza a 5 anni. Si sono avute le seguenti cifre percentuali:

54,2 per le resezioni retto-coliche;
47,7 per le amputazioni;
59,3 per gli operati di cancro del colon sinistro (compresa la giunzione retto-sigmoidea);
46,1 per quelli portatori del cancro del retto (compreso il canale anale);
39,5 per gli individui al di sotto dei 45 anni;
59,4 per le donne e 42,8 per gli uomini;
71,4 per gli individui portatori dell'affezione da non più di 3 mesi.

Sono riportate, inoltre, alcune considerazioni di ordine funzionale (continenza sfinterica anale, alvo, « defecazione fantasma ») sugli individui sopravvissuti.

RÉSUMÉ

Sur la base d'une casuistique de 302 malades opérés de cancer du côlon gauche et du rectum on a analysé les facteurs influençant davantage la survie à 5 ans.

On a obtenu les pourcentages suivants:

54,2 por les résections rectum-côliques;
47,7 pour les amputations;
59,3 pour les opérés de cancer du côlon gauche (y compris la jonction rectum-sigmoide);
46,1 pour les porteurs de cancer du rectum (y compris le canal anal);
39,5 pour les malades au-dessous de 45 ans;
59,4 pour les femmes et 42,8 pour les hommes;
71,4 pour les personnes atteintes depuis non plus de 5 mois.

On expose également des considérations de caractère fonctionnel sur les malades survivants (continence sphincterique anale, « défécation fantôme »).

SUMMARY

Factors that influence survival up to 5 years, have been analysed from case histories of 302 patients, who were operated on for removal of cancer of left colon and rectum.

The following percentages were obtained:

54.22 % for rectum-colic resection;
47.72 % for amputation;
59.29 % for those operated on for cancer of left colon (including the sigmoid flexure);
46.15 % for those with cancer of rectum (including anal passage);
39. 5 % for persons under 45 years of age;
59.45 % for women and 42.85 for men;
71.43 % for those with the disease for not more than five months.

Certain observations of a functional nature of survivals (continence of anal sphyncter, abdomen, " fantasmal defecation ") are also given.

Dott. Rodolfo Porzio – Dott. Donato Porzio
dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma

L'ANALISI STATISTICA DEI RISULTATI A DISTANZA DELLA CURA CHIRURGICA DEL CANCRO DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO IN RAPPORTO ALLA DIFFUSIONE LOCALE E LINFATICA DEL TUMORE

Molteplici sono i fattori che influiscono sulla sopravvivenza dei pazienti operati radicalmente per cancro del colon sinistro e del retto. Notevole importanza ha la diffusione linfatica o locale del tumore. Gilchrist e David riportano, come sopravvivenza a 5 anni, il 40 % per i casi in cui vi è riproduzione linfoghiandolare metastatica e il 77 % in assenza di metastasi. Dukes dà cifre rispettivamente del 32 % e dell'83,7 %. Grinnell per il cancro del colon e del retto dà cifre a 5 anni dall'intervento a seconda della presenza o meno dell'invasione linfonodale rispettivamente del 35,7 % e del 67,7 %.

In altri lavori, insieme con Imperati, abbiamo riferito sulla sopravvivenza in rapporto all'intervento praticato. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 54,22 % per le resezioni retto-coliche (intendendo sia le resezioni anteriori che le addomino-anali secondo la tecnica di Valdoni-Toupet) e del 47,72 % per le amputazioni. Abbiamo considerato oltre a questa sopravvivenza, che è quella pura, anche quella corretta, escludendo dal calcolo statistico gli individui morti per altre cause e le percentuali sono sensibilmente maggiori: del 57,14 % per le resezioni e del 52,2 % per le amputazioni.

La nostra indagine statistica sui risultati a distanza, in rapporto alla diffusione linfatica o locale del tumore, riguarda la casistica globale (resezioni retto-coliche ed amputazioni) e i valori percentuali si riferiscono alla sopravvivenza pura. La casistica comprende 302 pazienti operati radicalmente nel nostro Istituto, dal gennaio 1950 al marzo 1963; la distribuzione percentuale secondo la sede del tumore è riportata nella figura 1.

Nei casi esaminati 74 pazienti (33,0 %) hanno presentato all'esame istologico linfonodi invasi da metastasi e 150 (67,0 %) linfonodi indenni. Lo stadio della diffusione in rapporto al tipo di intervento è riportato nella tavola 1.

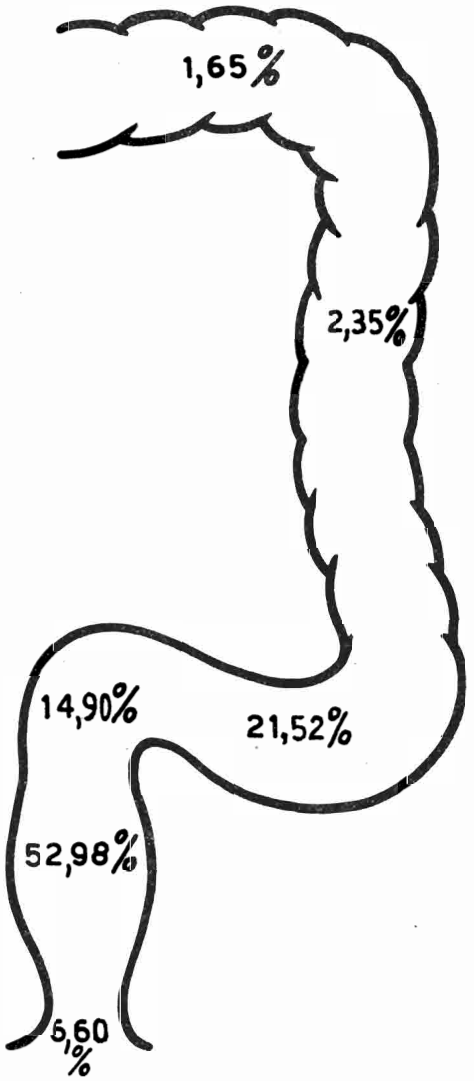


Fig. 1 - *Distribuzione percentuale di 302 casi di cancro del colon sinistro e del retto secondo la sede del tumore.*

La percentuale di sopravvivenza a 3 anni (fig. 2) è stata del 58,97% per i casi con metastasi linfonodali e del 91,15 % per quelli che hanno presentato istologicamente linfonodi indenni da ripetizioni neoplastiche. A 5 anni di distanza (fig. 3) la percentuale per i tumori con invasione linfonodale è stata del 42,42 %, mentre per gli altri dell'80,76 %.

Prendendo in considerazione solo i casi (50 pazienti) in cui è precisata la stazione linfoghiandolare interessata dalle metastasi (linfonodi marginali, intermedi o regionali) si hanno (tav. 2) i seguenti risultati: a 3 anni la sopravvivenza è rispettivamente del 72,72 % per i casi con invasione dei soli linfonodi marginali, del 41,66 % per i casi con invasione dei linfonodi intermedi e del 20 % per i casi con invasione dei linfonodi regionali. È da notare che non sempre tutte e tre le stazioni sono interessate dalle metastasi nei casi in cui si trovano i linfonodi regionali invasi; in 5 pazienti vi è stato il salto della stazione marginale pur essendo interessata quella intermedia o quella regionale.

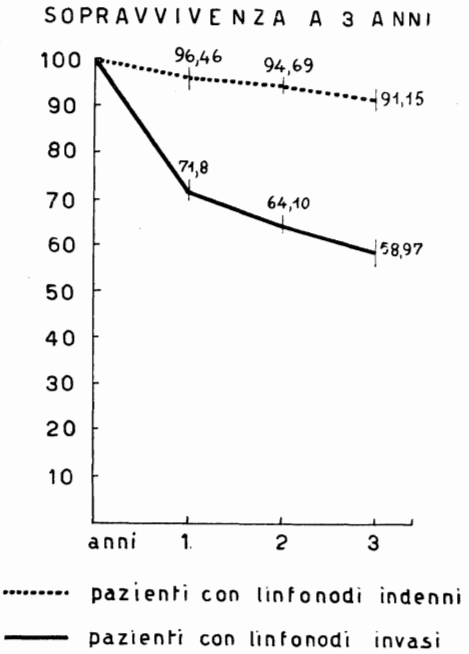


Fig. 2

Tav. 1 – 224 CASI DI CANCRO DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO, SECONDO IL TIPO D'INTERVENTO E LO STADIO DELLA DIFFUSIONE

TIPO D'INTERVENTO	CON INVASIONE LINFONODALE		SENZA INVASIONE LINFONODALE		TOTALE
	N	%	N	%	
Resezione anteriore.	12	*34,3*	23	*65,7*	35
Resezione addomino-anale. . . .	38	*33,0*	77	*67,0*	115
Amputazione	24	*32,4*	50	*67,6*	74
TOTALE . . .	**74**	***33,0***	**150**	***67,0***	**224**

Molto significativi sono i dati ricavati in base al grado di malignità del tumore. Come si vede dalla tavola 3, negli individui in cui il tumore (adeno-carcinoma) presentava una maggiore differenziazione cellulare (grado 1°) la percentuale di sopravvivenza a 3 anni è stata del 78 %; questa cifra scende al 33,33 % nei casi di grado 3°.

Per ultimo diamo un breve cenno sulla sopravvivenza di quei casi in cui il tumore aveva invaso gli organi circostanti e in cui è stato necessario praticare un intervento allargato. I nostri dati non differiscono molto da quelli riportati da altri AA. (Finsterer, Dukes, Bussey, ecc.). 70 pazienti hanno presentato diffusione agli organi vicini (apparato genitale femminile, apparato urinario, intestino, fegato, parete addominale). In 51 casi in cui è stato possibile eseguire un intervento radicale, associando l'asportazione degli organi interessati (isterectomia, istero-annessiectomia, resezione anse ileali, nefrectomia, cistectomia, ecc.), la sopravvivenza a 3 anni è stata del 37 %. Nei rimanenti 19, in cui l'intervento è stato o esplorativo o palliativo, si è avuto in tutti il decesso nei primi 14 mesi.

I risultati a distanza del trattamento radicale allargato presentano valori percentuali più bassi nei confronti di quelli del trattamento radicale, ma in molti casi si ottengono insperate e permanenti guarigioni, per cui è giustificata sempre una terapia radicale almeno chirurgicamente.

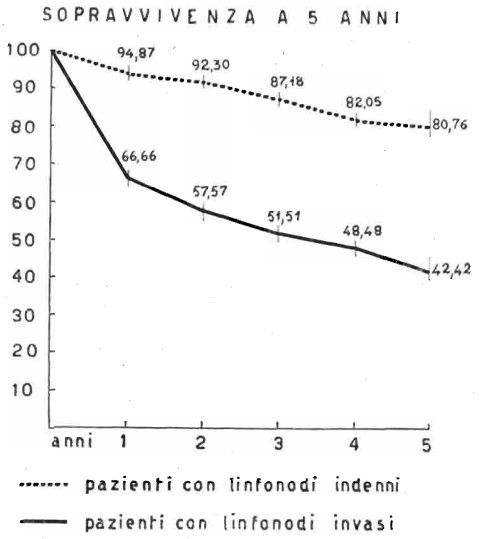


Fig. 3

Tav. 2 – SOPRAVVIVENZA A 3 ANNI, SECONDO LA SEDE DELLA DIFFUSIONE LINFATICA

SEDE DELLA DIFFUSIONE	OPERATI	SOPRAVVIVENZA A 3 ANNI	
		N	%
Linfonodi marginali	33	24	*72,72*
» intermedi	12	5	*41,66*
» regionali	5	1	*20,00*
TOTALE . . .	**50**	**30**	***60,00***

Tav. 3 – SOPRAVVIVENZA A 3 ANNI, SECONDO IL GRADO DI MALIGNITÀ DEL TUMORE (ADENO-CARCINOMA)

GRADO	OPERATI	SOPRAVVIVENZA A 3 ANNI	
		N	%
1°	50	39	*78,00*
2°	26	12	*46,15*
3°	12	4	*33,33*
TOTALE . . .	**88**	**55**	***62,50***

RIASSUNTO

L'indagine statistica è stata condotta su 302 pazienti operati radicalmente per cancro del colon sinistro e del retto presso l'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma.

Nei pazienti (32,5 %) in cui si è avuta ripetizione linfonodale metastatica la percentuale di sopravvivenza a 3 anni e a 5 anni è stata rispettivamente del 58,97 % e del 42,42 %; in quelli con linfonodi indenni del 91,15 % e dell'80,76 %.

La sopravvivenza a 3 anni è stata:

del 72,72 % per i casi con invasione dei soli linfonodi marginali;
del 41,66 % per i casi con invasione dei linfonodi intermedi;
del 20 % per i casi con invasione della stazione linfonodale regionale;
del 78 % per i tumori di 1° grado (tumori più differenziati);
del 46,15 % per il 2° grado;
del 33,33 % per il 3° grado;
del 37 % per gli interventi radicali allargati.

RÉSUMÉ

L'enquête statistique a été effectuée sur 302 malades opérés de cancer du côlon gauche et du rectum auprès de l'Institut de Clinique Chirurgique Générale et Thérapie Chirurgique de l'Université de Rome.

Le pourcentage de survie à 3 et à 5 ans des malades qui ont eu la répétition lymphonodale métastatique (32,5 %) a été 58,97 % et 42,42 % respectivement. Le même pourcentage chez les malades à lymphonodes indemnes a été 99,15 % et 80,76 % respectivement.

La survie à 3 ans a été:

72,72 % pour les cas avec envahissement seulement des ganglions marginaux;
41,66 % pour les cas avec envahissement des ganglions moyens;
20 % pour l'envahissement du ganglion régional;
78 % pour les tumeurs de premier degré (tumeurs plus différenciées);
46,15 % pour les tumeurs de deuxième degré;
33,33 % pour les tumeurs de troisième degré;
37 % pour les interventions radicales élargies.

SUMMARY

A statistical survey was carried out on 302 patients operated on for removal of cancer of the left colon and rectum at the Institute of General Surgery and Surgical Therapy of the University of Rome.

In the patients (32.5 %) where metastatic lymph node repetition occurred, the percentages of survivals, up to 3 and 5 years were 58.97 % and 42.42 % respectively; in those where lymph nodes were undamaged, they were 91.15 % and 80.76 %.

The survival rates up to three years were:

72.72 % for cases where only marginal lymph nodes were attacked;
41.66 % for cases with intermediate lymph nodes;
20 % for cases where regional stations were attacked;
78 % for 1st grade tumours (more differentiated tumours);
46.15 % for 2nd grade;
33.33 % for 3rd grade;
37 % for complete removal with spread.

Prof. Piero Romussi – Prof. Paolo Toschi – Dott. Bruno Maurizio
Dott. Bettino Menegale – Dott. Pietro Dogà
dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre - Divisione Ostetrico-Ginecologica

I TUMORI DEGLI ANNESSI – CONTRIBUTO STATISTICO

Premessa

Questa nostra indagine statistica è stata svolta su tutte le ricoverate ginecologiche durante il periodo 1957-1962 nella Divisione Ostetrico-Ginecologica dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre.

Il materiale casistico riguarda 230 pazienti, portatrici di tumore degli annessi uterini, che rappresentano il 6,8 % di tutte le ricoverate ginecologiche, che sono state complessivamente 3.385.

Abbiamo ritenuto opportuno di suddividere le pazienti in nullipare, pluripare e multipare, considerando in queste ultime quelle con quattro o più parti.

Precisiamo che la classificazione dei tumori dell'ovaio da noi seguita è quella proposta da Novak, che ci sembra la più pratica e quindi la più semplice sia dal punto di vista istogenetico che da un punto di vista clinico. Questa classificazione, che anche Maurizio ha seguito nel suo manuale di clinica ostetrica e ginecologica, ci ha permesso di poter inquadrare in tre gruppi tutti i tumori da noi osservati: *tumori benigni non neoplastici, tumori benigni neoplastici, tumori maligni.* Anche per la nomenclatura abbiamo seguito lo stesso Autore. In nessun campo come in quello dei tumori ovarici la definizione del tumore è varia e molteplici sono le classificazioni, senza che ve ne sia una unitaria e completamente soddisfacente. Così manca una classificazione internazionale istopatologica con distinzione di quei tumori che debbono considerarsi benigni, maligni o al limite fra benignità e malignità, come non esiste una suddivisione clinica seguita da tutti, cosicchè è difficile valutare i nostri risultati e poterli confrontare con quelli di altri AA.

Nella nostra casistica abbiamo raccolto 102 casi di tumori non neoplastici pari al 44,3 % di tutti i tumori degli annessi, 114 tumori neoplastici benigni (49,6 %) e 14 casi di tumori maligni (6,1 %).

Zichella e Barberi, negli anni 1949-1959 presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Roma, hanno riscontrato 870 tumori del-

l'ovaio di cui 579 cisti (66,5 %), 172 tumori ovarici benigni (19,8 %), 119 tumori maligni (13,7 %).

Abbiamo raccolto i dati in tre tavole considerando la frequenza di ciascuna forma tumorale, la lateralità del processo, l'età e la parità delle nostre pazienti.

Tav. 1 – Casi di tumore degli annessi, secondo la lateralità e il tipo

TUMORI	Bilaterali	Monolaterali		Totale		
		Destra	Sinistra	N.	Distribuzione percentuale	Per 100 tumori degli annessi
Tumori benigni non neoplastici (pseudocisti dell'ovaio)						
Cisti follicoliniche	5	22	16	43	*42,1*	*18,7*
Cisti luteiniche	6	21	21	48	*47,1*	*20,8*
Cisti endometriali	3	2	6	11	*10,8*	*4,8*
Totale	**14**	**45**	**43**	**102**	***100,0***	***44,3***
Tumori benigni neoplastici						
Cisto-adenomi sierosi semplici o papilliferi	5	42	33	80	*70,2*	*34,8*
Cisto-adenomi pseudomucinosi o semplici o papilliferi	—	4	2	6	*5,3*	*2,6*
Dermoidi	—	4	7	11	*9,6*	*4,8*
Fibromi ovarici	—	2	—	2	*1,7*	*0,9*
Cisti infralegamentarie	—	8	7	15	*13,2*	*6,5*
Totale	**5**	**60**	**49**	**114**	***100,0***	***49,6***
Tumori maligni						
Carcinomi solidi primitivi dell'ovaio	4	1	—	5	*35,7*	*2,2*
Carcinomi cistici primitivi dell'ovaio	—	2	—	2	*14,3*	*0,9*
Carcinomi metastatici	2	—	—	2	*14,3*	*0,9*
Teratomi	—	2	1	3	*21,5*	*1,3*
Sarcomi polimorfi	—	1	—	1	*7,1*	*0,4*
Carcinomi della tuba	—	—	1	1	*7,1*	*0,4*
Totale	**6**	**6**	**2**	**14**	***100,0***	***6,1***
Totale						
Tumori benigni non neoplastici	14	45	43	102	*44,3*	*44,3*
Tumori benigni neoplastici	5	60	49	114	*49,6*	*49,6*
Tumori maligni	6	6	2	14	*6,1*	*6,1*
Totale	**25**	**111**	**94**	**230**	***100,0***	***100,0***

Tumori benigni non neoplastici

I tumori non neoplastici, cioè le cisti follicoliniche, luteiniche e endometriali, non sono tumori veri e propri ma piuttosto il risultato di alterazioni funzionali del follicolo ovarico o sono dovute allo sviluppo eterotopico di elementi endometriali dell'ovaio. Non abbiamo ritenuto di raccogliere i

casi di pseudocisti infiammatorie ed i casi di distrofia micropolicistica dell'ovaio, riscontrate casualmente nel corso di laparotomie per altre affezioni ginecologiche.

Questo primo capitolo rappresenta quasi il 4,3 % di tutte le ricoverate per tumore degli annessi. Per quanto riguarda la lateralità (tav. 1), abbiamo riscontrato complessivamente solo 14 casi nei quali la pseudocisti era sviluppata bilateralmente (13,7 %); la frequenza maggiore è stata rilevata nelle cisti cioccolato. Zichella e Barberi hanno osservato 101 casi di cisti bilaterali su di un totale di 579 forme considerate, con una percentuale del 17,4 %. Anche Ingiulla e Centaro hanno rilevato una percentuale pressochè analoga, cioè il 16 %.

Tav. 2 – Casi di tumore degli annessi, secondo l'età e il tipo

Classi di età	N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore degli annessi: della stessa classe di età	Per 100 casi di tumore degli annessi: in totale
Tumori benigni non neoplastici (pseudocisti dell'ovaio)				
11-20	3	*3,0*	*37,5*	*1,3*
31-40	34	*33,3*	*49,3*	*14,8*
41-50	47	*46,1*	*61,8*	*20,4*
51-60	14	*13,7*	*31,8*	*6,1*
61-70	4	*3,9*	*21,1*	*1,7*
Totale	**102**	***100,0***	***44,3***	***44,3***
Tumori benigni neoplastici				
11-20	3	*2,6*	*37,5*	*1,3*
21-30	35	*30,7*	*50,7*	*15,2*
31-40	29	*25,4*	*38,2*	*12,6*
41-50	28	*24,6*	*63,6*	*12,2*
51-60	9	*7,9*	*47,4*	*3,9*
61-70	8	*7,0*	*80,0*	*3,5*
Oltre 70	2	*1,8*	*50,0*	*0,9*
Totale	**114**	***100,0***	***49,6***	***49,6***
Tumori maligni				
11-20	2	*14,3*	*25,0*	*0,9*
21-40	—	—	—	—
41-50	2	*14,3*	*4,6*	*0,9*
51-60	6	*42,8*	*31,5*	*2,5*
61-70	2	*14,3*	*20,0*	*0,9*
Oltre 70	2	*14,3*	*50,0*	*0,9*
Totale	**14**	***100,0***	***6,1***	***6,1***
Totale				
11-20	8	*3,5*	*100,0*	*3,5*
21-30	69	*30,0*	*100,0*	*30,0*
31-40	76	*33,0*	*100,0*	*33,0*
41-50	44	*19,2*	*100,0*	*19,2*
51-60	19	*8,1*	*100,0*	*8,1*
61-70	10	*4,4*	*100,0*	*4,4*
Oltre 70	4	*1,8*	*100,0*	*1,8*
Totale	**230**	***100,0***	***100,0***	***100,0***

Per le forme monolaterali si è notata una lieve prevalenza a carico dell'ovaio destro con una percentuale del 51,1 %, mentre Zichella e Barberi riportano valori del 54,8 % a favore del lato sinistro.

La tavola 2 mette in evidenza la maggiore frequenza sia dei tumori non neoplastici, sia di tutti i tumori degli annessi, tra le pazienti di età compresa fra i 31 e 40 anni. Pure elevato ci sembra il numero dei casi nelle donne fra i 21 e i 30 anni: questo tipo di tumore raggiunge una frequenza di quasi il 50 % nelle ricoverate per tumore degli annessi di questa classe di età.

La presenza di tre casi al di sotto dei 20 anni e quella di 4 casi al di sopra dei 50 anni conferma quanto abbiamo già detto in precedenza, e cioè che questi tumori si verificano per alterazioni funzionali dell'ovaio e nel periodo di maturità sessuale della donna.

Zichella e Barberi per quanto riguarda il totale dei casi di cisti ovarica hanno riscontrato la maggiore incidenza nelle classi di età compresa fra i 21 e 50 anni con valori dell'89,9 %.

La frequenza rispetto alla parità (tav. 3) incide sopratutto sulle pluripare che costituiscono il 63,7 %; mentre nelle multipare vi è una percen-

Tav. 3 – Casi di tumori degli annessi, secondo la parità e il tipo

Parità	N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore degli annessi	
			di uguale parità	in totale
Tumori benigni non neoplastici (pseudocisti dell'ovaio)				
Nullipare	27	*26,5*	*45,7*	*11,7*
Pluripare	65	*63,7*	*46,8*	*28,3*
Multipare	10	*9,8*	*31,3*	*4,3*
Totale	**102**	***100,0***	***44,3***	***44,3***
Tumori benigni neoplastici				
Nullipare	26	*22,8*	*44,1*	*11,3*
Pluripare	71	*62,3*	*51,1*	*30,9*
Multipare	17	*14,9*	*53,1*	*7,4*
Totale	**114**	***100,0***	***49,6***	***49,6***
Tumori maligni				
Nullipare	6	*42,9*	*10,2*	*2,6*
Pluripare	3	*21,4*	*2,1*	*1,3*
Multipare	5	*35,7*	*15,6*	*2,2*
Totale	**14**	***100,0***	***6,1***	***6,1***
Totale				
Nullipare	59	*25,6*	*100,0*	*25,6*
Pluripare	139	*60,5*	*100,0*	*60,5*
Multipare	32	*13,9*	*100,0*	*13,9*
Totale	**230**	***100,0***	***100,0***	***100,0***

tuale sette volte inferiore. Invece, studiando la frequenza in rapporto a tutti i casi di tumori degli annessi considerati secondo la parità, le percentuali delle nullipare e delle pluripare sono pressochè uguali (oltre il 45 %), mentre le multipare rappresentano il 31,3 %.

Zichella e Barberi hanno collocato per lo stesso gruppo di tumori ora considerati le seguenti frequenze:

vergini	7,8 %
nubili e nullipare	34,4 %
donne che hanno partorito	57,8 %

Nella nostra casistica le ricoverate per tumori compresi in questo capitolo rappresentano il 3 % di tutte le ricoverate ginecologiche.

Tumori neoplastici benigni

Nel gruppo dei tumori neoplastici benigni abbiamo incluso anche i 15 casi di cisti infralegamentarie o paraovariche cioè quelle sviluppatensi a carico dei residui embrionali (corpo di Rosenmuller, paraooforo, parte alta del dotto di Malpighi-Gartner). La frequenza di questi tumori rappresenta nel materiale da noi raccolto il 6,5 % di tutti i tumori degli annessi, valore che ci sembra elevato anche se inferiore a quello riferito da Moracci, che è dell'11 %.

Per il solo cistoadenoma sieroso dell'ovaio abbiamo riscontrato la bilateralità del tumore e soltanto nel 6,2 % dei casi. Negli altri tipi considerati la neoplasia era sempre monolaterale con una certa prevalenza a favore del lato destro (tav. 1).

L'incidenza maggiore fra questo gruppo di tumori spetta al cistoadenoma sieroso semplice o papillifero, che rappresenta da solo il 70,2 % di tutti i tumori benigni dell'ovaio ed oltre il 34 % di tutti i tumori annessiali del nostro materiale casistico. Tale frequenza è molto superiore a quella riferita da Maurizio (20 %).

Ci sembra di dover rilevare la scarsa incidenza del cistoadenoma pseudomucinoso che è del 2,6 % su tutti i tumori degli annessi nei confronti della casistica di Porzio D. e Porzio R. (7,2 %) e dei valori di Moracci (1/3 di tutti i tumori ovarici). Inoltre risulta evidente la scarsa incidenza del fibroma ovarico la cui frequenza, rispetto a tutti i tumori degli annessi, è di poco inferiore all'1 %, valore che non si discosta molto da quello di Moracci (1-2 %), mentre percentuali notevolmente superiori risultano nella casistica di Porzio D. e Porzio R. (3,6 %) e di Maurizio (5-6 %). Giarola, presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano dal 1909 al 1948, riporta 62 casi di fibroma dell'ovaio pari allo 0,1% del materiale ginecologico e all'1,9 % delle neoplasie ovariche. Dall'ampia casistica di Catta-

neo risulta che su 870 casi di tumori ovarici soltanto 18 erano costituiti da fibroma ovarico con una percentuale del 2,1 %.

Considerando ora il dermoide dell'ovaio, notiamo una frequenza del 4,8 % rispetto al numero dei casi di tumore degli annessi, percentuale analoga a quella di Maurizio, ma inferiore a quella di Porzio D. e Porzio R. (6,3 %), di Cattaneo (7,7 %) e di Moracci (15 %).

A completamento dei rilievi più sopra fatti, riferiamo che delle 80 pazienti ricoverate per cistoadenoma sieroso dell'ovaio 12 avevano subito in precedenza l'annessiectomia controlaterale per tumore ovarico non bene documentabile, in quanto l'intervento era stato praticato prima della istituzione della nostra Divisione che è avvenuta il 25 ottobre 1956.

Come per le altre forme tumorali degli annessi, anche per quelle catalogate nel gruppo dei tumori neoplastici benigni abbiamo raccolto i nostri dati per classi di età studiandone la frequenza sia in senso relativo che assoluto, cioè calcolandone la percentuale su tutte le ricoverate divise per decennio (tav. 2).

Prima di iniziare la disamina dei dati contenuti in tale tavola, riteniamo di riferire alcune percentuali relative all'età delle pazienti portatrici di neoplasie benigne degli annessi. Si è potuto osservare che il cistoadenoma sieroso è stato riscontrato in tutti i gruppi di età, cioè prima dei 20 anni in 2 casi ed oltre i 70 anni in un caso: nei tre decenni compresi fra i 20 e 50 anni l'incidenza è stata analoga e rappresenta oltre il 75 % dei casi della forma tumorale in oggetto.

Zichella e Barberi rilevano come questi tumori incidano nelle classi di età fra i 21 e i 60 anni nella misura del 90,5 %, tra gli 11 e i 20 anni del 2,7 % e oltre i 60 anni del 6,8 %.

Per il cistoma pseudomucinoso l'età di insorgenza invece si sposta di un decennio, dai 30 ai 60 anni. Questi dati collimano con quelli riferiti da Maurizio.

Infine, dalla nostra casistica rileviamo che oltre il 60 % dei dermoidi (7 casi su 11) sono compresi nel decennio 20-30 anni, con una frequenza maggiore di quella citata da Moracci (40%), il quale afferma pure che fra i 35 e 50 anni vi è una incidenza del 60 %. Altri dati sono riferiti da Zichella e Barberi (82 % fra i 21 e i 40 anni e 16,4 % dopo i 40 anni). Il dato che maggiormente ha richiamato la nostra attenzione è costituito dalla elevatissima frequenza delle ricoverate compresa nel gruppo di età 61-70 anni che è pari all'80 % di tutte le ricoverate per tumore degli annessi comprese in questo decennio. Facciamo rilevare inoltre la frequenza assoluta e relativa per le ricoverate del decennio 41-50 anni che è rispettivamente del 24,6 % e del 63,6 %.

Per quanto riguarda la parità, se noi consideriamo le percentuali in senso relativo, cioè la frequenza rispetto a tutte le ricoverate suddivise per parità, pur non avendosi sostanziali differenze, abbiamo notato una maggiore incidenza fra le multipare. Al contrario, tenendo conto della frequenza assoluta,

cioè calcolata sul numero delle ricoverate per tumori neoplastici benigni, vediamo che maggiormente colpite sono le pluripare con una percentuale superiore al 62 %.

Riferiamo anche, per completezza statistica, che le donne comprese in questo secondo gruppo di neoplasie risultano il 3,4 % di tutte le ricoverate ginecologiche.

Tumori maligni

Abbiamo raccolto le neoplasie maligne degli annessi in un terzo gruppo che comprende tutte le forme ovariche ed un solo caso di carcinoma della tuba (pari al 7,1 % di tutti i tumori maligni degli annessi e all'1,1 % di tutti i tumori maligni dell'utero e degli annessi) già descritto da uno di noi.

A proposito del carcinoma della salpinge riportiamo la frequenza ottenuta da Hayden e Potter, che è dell'1,1 % su 1.087 forme maligne dell'apparato genitale prese in considerazione, e da Arenas e Coll., secondo i quali fino al 1959 erano stati descritti in tutto 716 casi di cancro della tuba.

La disamina dei dati qui raccolti (tav. 1) ci permette di osservare come il cancro primitivo dell'ovaio aveva insorgenza bilaterale in 4 casi dei 7 osservati e si presentava cistico in 2 casi e solido negli altri 5. Mayer, secondo un calcolo complessivo eseguito su casistiche riportate dalla letteratura, aveva riscontrato su 344 casi una frequenza notevolmente maggiore per le forme cistiche: 205 casi contro i 139 della forma solida. Inoltre lo stesso Autore, sulla scorta di una casistica ancora più ampia, aveva stabilito che il carcinoma dell'ovaio è bilaterale nel 50,5 %.

In una recente casistica di Porzio D. e Porzio R., eseguita sul materiale della Clinica Chirurgica dell'Università di Roma, la bilateralità della neoplasia è stata riscontrata soltanto in 5 casi su 18 raccolti, in percentuale quindi notevolmente inferiore (27,8 %) e che corrisponde al rapporto di 1 : 3 riportato da Moracci.

I tumori di Krukenberg da noi osservati sono stati soltanto 2 (dei quali uno associato a fibroma del corpo dell'utero), con una percentuale del 14,3 % sui tumori maligni degli annessi e dello 0,9 % su tutti i tumori degli annessi. La frequenza riferita da Cattaneo è rispettivamente dello 0,8 % e dello 0,02 %, mentre quella di Porzio D. e Porzio R. è del 5,3 % e dell'1,2 %. Panella e Grillo, su 37 tumori maligni dell'ovaio, riscontrati nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Catania dal 1950 e 1959, riportano un caso pari al 2,7 %.

Sotto la denominazione teratomi sono compresi uno struma ovarico o tumore colloideo e due disgerminomi. Lo struma ovarico è una neoplasia poco frequente, infatti Rio riferisce che fino al 1950 erano stati descritti soltanto 200 casi del tumore. Questa neoplasia, sempre secondo l'Autore, è più frequente nel 3° e 4° decennio, cioè durante l'età feconda della donna, e colpisce con maggiore incidenza donne nullipare o che abbiano avuto al

massimo una o due gravidanze. Nel nostro caso si tratta invece di una multipara di 50 anni.

Circa la frequenza dei disgerminomi, questa, nel nostro materiale, è del 14,3 % su tutte le neoplasie maligne e dello 0,9 % su tutti i tumori degli annessi.

Porzio D. e Porzio R., su 83 tumori ovarici rilevati nella Clinica Chirurgica dell'Università di Roma nel periodo gennaio 1950 - febbraio 1963, hanno riscontrato 3 teratomi pari al 3,6 %.

Zichella invece, su un totale di 127 casi di neoplasie maligne dell'ovaio, ha osservato un solo caso con una percentuale dello 0,1 %. Anche Pezzoli e Brunelli riferiscono la scarsa frequenza del disgerminoma, avendone riscontrato solo 4 casi in 28 anni di attività del Reparto Ostetrico-Ginecologico e dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Ospedale Civile di Brescia. Infine Niccolò su 86 esami istologici, eseguiti dal novembre 1960 al novembre 1962 presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Roma, ha riscontrato una incidenza del disgerminoma ovarico del 2,4 % sul totale delle forme tumorali dell'ovaio, benigne e maligne, e del 7,6 % sulle sole neoplasie maligne.

Per quanto riguarda la classificazione per età (tav. 2), vediamo che, se si eccettuano i due casi di disgerminoma insorti prima dei 20 anni, la neoplasia maligna dell'ovaio non è mai insorta prima dei 40 anni e che presenta il massimo di incidenza nel sesto decennio di vita. In particolare, dai 41 ai 60 anni è stato riscontrato il maggior numero dei casi (57 %). Salvatore e Zyngier, nella Clinica Ginecologica della Facoltà di Medicina dell'Università di San Paolo, hanno osservato 60 casi di carcinoma primario e secondario dell'ovaio in donne fra i 40 e i 60 anni che corrispondono al 58,3 % della loro casistica. Cattaneo, nella sua casistica di 119 neoplasie maligne dell'ovaio, per la stessa età ha ricavato la percentuale del 60 %.

L'incidenza dei tumori maligni così elevata in questa età, rispetto alle neoplasie benigne che invece insorgono, come abbiamo visto, con maggiore frequenza negli anni fra i 20 e i 50, fa pensare alla possibilità che le forme tumorali benigne dell'ovaio subiscano, nell'evolvere del loro sviluppo, una degenerazione maligna che Shaw ritiene superiore al 5 %.

Come per tutti i gruppi di tumori oggetto della nostra indagine, anche le neoplasie maligne sono state considerate in rapporto alla parità (tav. 3).

Da tale tavola risulta che rispetto al numero dei tumori maligni dell'ovaio sono più colpite le nullipare (42,9 %) che le multipare (35,7 %).

Zichella e Barberi nella loro casistica hanno trovato i seguenti valori: 36,3 % per le nullipare e 63,7 % per le donne che hanno partorito.

Calcolando la frequenza delle neoplasie maligne sul totale delle ricoverate per tumori degli annessi, abbiamo ottenuto una percentuale del 6,1 %, mentre su tutte le ricoverate ginecologiche il valore è dello 0,4%.

Da una ricerca statistica sulla casistica di molti AA., Meyer riporta una incidenza del 14,9 % del carcinoma su tutti i tumori ovarici. Per una

percentuale del 15 % circa sono pure concordi Maurizio e Moracci, mentre Allan e Hertig riportano una incidenza del 15,2 %, Bernstein del 17,3 % e Porzio D. e Porzio R. danno una frequenza più elevata (22,9 %).

Mossetti, sul materiale della Clinica Ostetrica e Ginecologica della Università di Torino, ha riscontrato 59 casi di neoplasie maligne dell'ovaio pari allo 0,7 % sul numero delle ricoverate. Panella e Grillo, nella casistica della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Catania dal 1950 al 1959, riportano 37 tumori maligni dell'ovaio pari al 5,1 % su tutti i tumori maligni genitali e allo 0,4 % sul totale delle ricoverate.

Bartaglia, nella Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Modena dal 1940 al 1959, riporta 54 casi di carcinoma primitivo o secondario dell'ovaio. Infine Fochem e Kofler, nella Iª Clinica Ginecologica di Vienna, hanno osservato 123 casi di cancro primitivo dell'ovaio.

Terapia

Data la varietà dei tumori ovarici abbiamo pensato di trattare la terapia dei tumori benigni in un unico capitolo comprendendovi le pseudocisti e le cisti paraovariche. In queste ultime è stata possibile l'enucleazione del tumore, conservando intatto l'apparato genitale, soltanto in 2 casi.

Dai dati da noi raccolti l'intervento più frequentemente eseguito risulta l'ovarosalpingectomia monolaterale (97 casi, con una percentuale superiore al 44 %). Quando si è resa necessaria l'ablasione bilaterale dell'ovaio è stata associata l'isterectomia complementare, che è stata subtotale in 11 casi e totale in 20. In altri 20 casi è stata praticata l'isterectomia subtotale o totale quando era stata richiesta una ovarosalpingectomia monolaterale. Infine sono state eseguite 36 ovariectomie e 28 resezioni dell'ovaio mono o bilaterale.

Per i tumori maligni dell'ovaio, in 3 casi è stata eseguita la terapia radiante dopo laparotomia esplorativa e biopsia. In 5 è stata praticata l'ovarosalpingectomia e negli altri 5 casi è stata eseguita una isteroannessiectomia bilaterale. Anche nei casi sottoposti a terapia chirurgica è stata fatta seguire l'attinoterapia.

Dalla casistica di Cattaneo sulla terapia dei tumori maligni dell'ovaio ricaviamo i seguenti dati: operazione completa 50 casi (42,7 %); operazione incompleta 37 casi (31,7 %); laparotomia esplorativa 30 casi (25,6 %). Fochem e Kofler, sempre sulla terapia del cancro dell'ovaio, riportano i seguenti dati relativi a 123 casi: operazione radicale 68 casi (55,3 %); laparotomia esplorativa 38 casi (30,9 %); intervento palliativo 8 casi (6,5 %); in altri 2 casi è stato praticato un trattamento sintomatico.

Circa la percentuale di mortalità primaria o secondaria nei casi da noi raccolti, non siamo in grado di riferire in quanto le pazienti sono state trasferite in altro Ospedale per la terapia radiante.

RIASSUNTO

Sono stati presi in esame 230 casi di tumore degli annessi, osservati presso la Divisione Ostetrica-Ginecologica dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre durante il periodo 1957-1962 su un totale di 3.385 ricoverate ginecologiche con una percentuale del 6,8 %. In particolare seguendo la classificazione del Novak sono stati raccolti 102 casi di tumore non neoplastico pari al 44,3 %, 114 di tumore neoplastico benigno pari al 49,6 % e 14 casi di tumore maligno pari al 6,1 %.

È stata presa in considerazione la frequenza dei tumori in base alla lateralità, rispetto all'età e secondo la parità.

Nei tumori non neoplastici la bilateralità è stata osservata nel 13,7 % ; nei tumori neoplastici benigni essa è stata riscontrata soltanto nei cistoadenomi sierosi e più precisamente in 5 casi su 80 (6,2 %). Fra i tumori maligni la bilateralità si è avuta nel 42,8 %.

Per quanto riguarda l'età, pur essendo stati riscontrati tumori degli annessi in tutti i decenni, la maggiore incidenza si è avuta per i tumori non neoplastici fra i 21 e 40 anni (79,4 %); per i tumori neoplastici benigni fra i 21 e i 50 anni (80,7 %); ed infine per i tumori maligni fra i 51 e i 60 anni (42,8 %).

Nei riguardi della parità, nei primi due tipi di tumori considerati la maggiore incidenza è stata riscontrata fra le pluripare (rispettivamente 63,7 % e 62,3 %); per i tumori maligni la frequenza maggiore si è avuta nelle nullipare con il 42,9 %).

RÉSUMÉ

On a examiné 230 cas de tumeur des annexes observés dans la Division Obstétrique-Gynécologique de l'« Ospedale Civile » de Venise-Mestre dans la période 1957-1962 sur 3.385 femmes hospitalisées pour maladies gynécologiques, c'est-à-dire un pourcentage de 6,8 %.

En particulier, selon la classification de Novak, on a observé 102 cas de tumeur non néoplastique (44,3 %); 114 cas de tumeur néoplastique bénigne (49,6 %) et 14 cas de tumeur maligne (6,1 %).

La fréquence des tumeurs bilatérales et monolatérales a été considerée par rapport à l'âge et au nombre des accouchements.

Pour les tumeurs non néoplastiques on a observé la bilatéralité dans le 13,7 % des cas; pour les tumeurs néoplastiques bénignes la bilatéralité a été observée seulement pour les cystadénomes sereux et, plus exactement, dans 5 cas sur 80 (6,2 %). Pour les tumeurs malignes on a eu la bilatéralité dans le 42,8 % des cas.

Pour ce qui concerne l'âge, tout en ayant observé que les tumeurs des annexes se presentent à tous les âges, l'incidence la plus élevée a été observée de 21 à 40 ans (79,4 %) pour les tumeurs non néoplastiques; de 21 à 50 ans (80,7 %) pour les tumeurs néoplastiques bénignes et de 51 à 60 ans (42,8 %) pour les tumeurs malignes.

Pour les deux premiers types de tumeurs, examinés par rapport au nombre des accouchement, on a noté l'incidence la plus élevée chez les pluripares (63,7 et 62,3 % respectivement); l'incidence la plus élevée des tumeurs malignes a été observée chez les nullipares (42,9 %).

SUMMARY

230 cases of tumours of ovaries and surrounding sites observed in the Obstetrical-Gynaecology Department of the Venezia-Mestre Civil Hospital during the period 1957-1962, on a total of 3,385 gynaecology patients, that is 6.8 %, have been examined.

Following the Novak classification, there were 102 cases of non-neoplastic tumours equal to 44.3 %, 114 benign neo-plastic tumours equal to 49.6 % and 14 malignant tumours equal to 6. 1 %.

The frequence of tumours based on laterality according to age and number of births was considered.

In neoplastic tumours bilaterality was observed in 13.7 % ; in benign neoplastic tumours it was encountered only in serous adeno-cysts, to be precise in 5 cases out of 80 (6.2 %). Among malignant tumours bilaterality was found in 42.8 %.

As to age, although tumours were found in all the ten year age groups, the highest incidence for non-neoplastic tumours was in the 21-40 age groups (79.4 %); for benign neoplastic tumours, between 21 and 50 years of age (81.7 %); and finally for malignant tumours the 51-60 group (42.8 %).

As to number of births, the highest incidence for the first two types of tumours was found among those who had given birth more than once (63.7 % and 52.3 % respectively); for malignant tumours the highest incidence was among those who had not given birth at all (42.9 %).

BIBLIOGRAFIA

ALLAN M., HERTIG A. : *Cancro dell'ovaio.* Am. J. Obst. Gyn. 58, 640, 1959.

ARENAS N., PASI P. L. M., DAVISON T. A. : *Carcinoma primitivo della tromba di Falloppio.* Arch. Gin. Obst. 17, 169, 1959.

BARTAGLIA A. : *Cancro dell'ovaio. Studio clinico-statistico.* Riv. It. Ginec. 44, 18, 1961.

BERNESTEIN P. : *Tumori dell'ovaio.* Am. J. Obst. Gyn. 32, 1023, 1936.

CATTANEO L. : *I particolari aspetti della chirurgia dei tumori maligni dell'ovaio.* Min. Gin. 13, 369, 1961.

CATTANEO L. : *La statistica nello studio dei tumori maligni ginecologici.* Ann. di Statistica 91, 45, 1962.

FOCHEM E., KOFLER E. : *I risultati del trattamento del carcinoma ovarico primitivo negli anni 1943-1948 nella Iª Clinica Ginecologica di Vienna.* Krebsarzt 9, 215, 1954.

GIAROLA A. : *I fibromi dell'ovaio (studio anatomo-patologico e clinico).* Am. J. Obst. Gyn. 79, 24, 1960.

HAYDEN G. E., POTTER E. L. : *Carcinoma primitivo della tuba di Falloppio con presentazione di 12 nuovi casi.* Am. J. Obst. Gyn. 79, 24, 1960.

INGIULLA W., CENTARO A. : *Patologia e Clinica dei tumori primitivi ovarici.* Arch. de Vecchi Anat. Pat. 15, I, 1950.

MAURIZIO E. : *Manuale di Clinica Ostetrica e Ginecologica.* Vol. II, Soc. Editrice Universo Roma, 1961.

MEYER R. : Citato da Novak

MORACCI E. : *Ostetricia e Ginecologia.* Vol. II. Ed. Idelson, Napoli 1957.

MOSETTI C. : *Considerazioni sulla diagnosi e la terapia dei tumori dell'ovaio.* Min. Gin. 10, 874, 1958.

NICCOLÒ M. : *Il disgerminoma dell'ovaio su un caso di osservazione personale.* Quad. Clin. Gin. Suppl. al n. 12 17, 1051, 1962.

NOVAK E. : *Patologia Ginecologica ed Ostetrica.* Sansoni Edizioni Scientifiche, Firenze, 1953.

PANELLA I., GRILLO R. : *Studio clinico statistico sui tumori maligni dell'ovaio. (Dati della Clinica Ostetrica e Ginecologica di Catania riguardante il decennio 1950-1959).*

PEZZOLI C., BRUNELLI M. : *Contributo casistico allo studio del disgerminoma.* Riv. Ost. Gin. Prat. 39, 437, 1957.

PORZIO D., PORZIO R. : *Sui tumori ovarici.* Min. Gin. 16, 818, 1963.

RIO F. : *Contributo alla definizione anatomo-clinica dello struma ovarico.* Quad. Clin. Ost. Gin. 14, 1201, 1959.

SALVATORE C. A., ZYNGIER S. B. : *Carcinoma dell'ovaio.* An. Bras. de Gin. 50, 397, 1960.

SHAW : Citato da Cattaneo.

TOSCHI P. : *Carcinoma primitivo della salpinge.* Giorn. Med. Marca Trevig. 16, 292, 1958.

ZICHELLA L., BARBERI M. : *Dieci anni di interventi per patologia dell'ovaio nella Clinica Ostetrica e Ginecologica della Università ai Roma.* Clin. Ost. Gin. 42, 296, 1960.

ZICHELLA L. : *La diffusione nei tumori ovarici maligni.* Clin. Ost. Gin. 63, 60, 1961.

Prof. Piero Romussi - Prof. Paolo Toschi – Dott. Bruno Maurizio
Dott. Bettino Menegale – Dott. Pietro Dogà
dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre - Divisione Ostetrico-Ginecologica

RILIEVI STATISTICI SUI TUMORI DELL'UTERO

Premessa

La presente indagine statistica comprende tutti i tumori dell'utero osservati presso la Divisione Ostetrico-Ginecologica dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre negli anni 1957-1962. Durante tale periodo sono stati riscontrati 664 tumori dell'utero su 3.385 ricoverate ginecologiche, con una percentuale del 19,5 %. Più in particolare 588 casi riguardavano tumori benigni (88,5 %), mentre i tumori maligni sono stati 76 (11,5 %), comprendendovi 75 casi di cancro dell'utero e un caso di sarcoma dell'utero. L'incidenza del cancro dell'utero fra le ricoverate ginecologiche è risultata pari al 2,2 %. Per quanto riguarda la localizzazione della neoplasia, in 62 casi era interessata la cervice uterina (82,7 %) e in 13 casi il corpo dell'utero (17,3 %). Dellepiane, su 204 casi di cancro dell'utero riscontrati presso la Scuola Ostetrica di Novara, ha ottenuto le seguenti frequenze: cancro del collo 68,3 %, cancro del corpo 31,7 %. Traina Rao e Pesce, su una casistica di 699 carcinomi dell'utero, hanno avuto rispettivamente la percentuale del 96,4 % e del 3,6 %.

Nella Clinica Ostetrico-Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano, secondo quanto hanno riferito Goisis e Ferruzzi, negli anni 1928-1952 sono state ricoverate 2.105 pazienti per cancro dell'utero, rilevando una percentuale del 61,6 % del collo e 27,5 % del corpo. Sempre nella stessa Clinica nel quinquennio 1947-1951, Bailo, su 394 casi di carcinoma dell'utero, ne ha osservati 319 del collo, 59 del corpo, 16 del corpo e del collo. Gagliardi, presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Universitá di Padova in 11 anni (1940-1950), ha riscontrato complessivamente 820 casi di cancro (dei quali 735 a carico del collo e 85 del corpo) con una percentuale dell'8,9 per cento su 9.180 ricoverate ginecologiche. Negli anni 1951-1956 nella stessa Clinica, sempre secondo l'Autore, si sono avuti 462 cancri dell'utero di cui 394 del collo e 68 del corpo.

Panella e Grillo, nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Catania dal 1950 al 1956, su 485 carcinomi uterini ne hanno riscontrato 419 del collo (86,4 %) e 66 del corpo (13,6 %). Fusco su 95 casi di cancro dell'utero riporta le seguenti percentuali: collo 61,7 %, corpo 38,3 %.

Papadia e Nardone, nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Bari su un totale di 11.415 ricoverate ginecologiche, hanno rilevato 1.901 casi di cancro della portio (16,6 %), 61 casi del canale cervicale (0,6 per cento) e 163 casi del corpo (1,5 %), per un totale di 2.125 casi (18,7 %).

Rugiati, su 5.775 pazienti ginecologiche ricoverate presso la clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Sassari dal 1953 al 1962, ha accertato 209 casi di cancro dell'utero con una incidenza del 3,6 %; in questa casistica nel 54,5 % la localizzazione della neoplasia era del collo e nel 45,4 % era del corpo. Lo stesso Autore riferisce che nelle casistiche di vari Paesi risulterebbero le seguenti medie percentuali per il cancro del corpo: Germania 13,6 %; Italia 14,5 %; Inghilterra 17,7 %; America 26 %.

Per meglio esaminare le varie affezioni tumorali dal punto di vista statistico, abbiamo ritenuto utile di suddividere il materiale raccolto nei seguenti gruppi, a seconda della forma tumorale e della sede di impianto:

a) *tumori del collo dell'utero*, comprendenti sia i tumori benigni, come i polipi cervicali, che i tumori maligni, (carcinomi della portio e del canale cervicale);

b) *tumori del corpo dell'utero*, comprendenti i polipi dell'endometrio ed i fibromi, fra i tumori benigni, ed il carcinoma ed il sarcoma, fra i tumori maligni.

Tumori del collo dell'utero

Iniziamo la disamina dei nostri dati considerando per primi i tumori benigni del collo dell'utero, che nella nostra casistica sono costituiti esclusivamente dai polipi del canale cervicale, riscontrati in numero di 190 su 3.385 ricoverate ginecologiche.

Tav. 1 – Casi di tumore dell'utero, secondo l'età e il tipo

Classi di età	N.	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore dell'utero (*a*)		Per 100 casi di ricovero ginecologico
			della stessa classe di età	in totale	
		Tumori del collo			
		Polipi			
21-30	11	*5,8*	*34,4*	*1,7*	*0,3*
31-40	53	*27,9*	*33,3*	*8,0*	*1,6*
41-50	72	*37,9*	*20,9*	*10,8*	*2,1*
51-60	39	*20,5*	*42,4*	*5,9*	*1,1*
61-70	12	*6,3*	*41,4*	*1,8*	*0,4*
Oltre 70	3	*1,6*	*42,9*	*0,4*	*0,1*
Totale	**190**	***100,0***	***28,6***	***28,6***	***5,6***

Segue TAV. 1 — CASI DI TUMORE DELL'UTERO, SECONDO L'ETÀ E IL TIPO

CLASSI DI ETÀ	N	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE	PER 100 CASI DI TUMORE DELL'UTERO		PER 100 CASI DI RICOVERO GINECOLOGICO
			della stessa classe di età	in totale	
		Carcinomi			
21-30	2	*3,2*	*6,2*	*0,3*	..
31-40	17	*27,4*	*10,7*	*2,5*	*0,5*
41-50	16	*25,8*	*4,6*	*2,4*	*0,5*
51-60	13	*21,0*	*14,1*	*2,0*	*0,4*
61-70	11	*17,8*	*37,9*	*1,7*	*0,3*
Oltre 70	3	*4,8*	*42,9*	*0,4*	*0,1*
TOTALE	**62**	***100,0***	***9,3***	***9,3***	***1,8***
		TUMORI DEL CORPO			
		Polipi			
21-30	2	*7,2*	*6,2*	*0,3*	*0,1*
31-40	10	*35,7*	*6,3*	*1,5*	*0,3*
41-50	13	*46,4*	*3,8*	*2,0*	*0,3*
51-60	3	*10,7*	*3,3*	*0,4*	*0,1*
61-70	—	—	—	—	—
Oltre 70	—	—	—	—	—
TOTALE	**28**	***100,0***	***4,2***	***4,2***	***0,8***
		Fibromi			
21-30	17	*4,6*	*53,2*	*2,5*	*0,5*
31-40	78	*21,1*	*49,1*	*11,7*	*2,3*
41-50	242	*65,4*	*70,1*	*36,5*	*7,1*
51-60	32	*8,6*	*34,8*	*4,8*	*1,0*
61-70	1	*0,3*	*3,5*	*0,2*	..
Oltre 70	—	—	—	—	—
TOTALE	**370**	***100,0***	***55,7***	***55,7***	***10,9***
		Carcinomi			
21-30	—	—	—	—	—
31-40	1	*7,7*	*0,6*	*0,2*	..
41-50	2	*15,4*	*0,6*	*0,3*	*0,1*
51-60	4	*30,8*	*4,3*	*0,6*	*0,1*
61-70	5	*38,4*	*17,2*	*0,7*	*0,2*
Oltre 70	1	*7,7*	*14,2*	*0,2*	..
TOTALE	**13**	***100,0***	***2,0***	***2,0***	***0,4***
		Sarcomi			
51-60	1	*100,0*	*1,1*	*0,1*	..
TOTALE	**1**	***100,0***	***0,2***	***0,2***	..
		TOTALE			
21-30	32	*4,8*	*100,0*	*4,8*	*0,9*
31-40	159	*23,9*	*100,0*	*23,9*	*4,7*
41-50	345	*52,0*	*100,0*	*52,0*	*10,1*
51-60	92	*13,9*	*100,0*	*13,9*	*2,7*
61-70	29	*4,4*	*100,0*	*4,4*	*0,9*
Oltre 70	7	*1,0*	*100,0*	*1,0*	*0,2*
TOTALE	**664**	***100,0***	***100,0***	***100,0***	***19,5***

Dal rendiconto statistico della Scuola Ostetrica di Brescia, relativo all'anno 1956, su 773 ricoverate ginecologiche i polipi risultano 50, mentre nell'anno 1959 su 1.011 casi ginecologici ne sono stati riscontrati 45. Nell'Ospedale di Bergamo, su 984 ricoverate per affezioni ginecologiche, 36 lo erano per polipo cervicale. A Gorizia negli anni 1959, 1960, 1962, si sono avute rispettivamente le seguenti incidenze: 13 su 382, 21 su 415 e 27 su 486. Infine presso l'Ospedale Civile di Thiene negli anni 1961 e 1962, i casi di polipo del canale cervicale sono stati 27 su 411 ricoverate ginecologiche e 31 su 488. Abbiamo ritenuto interessante rilevare l'incidenza dei polipi cervicali nei riguardi dell'età, suddividendo le pazienti per decenni (tav. 1).

Come si può facilmente rilevare, la maggior frequenza dei polipi in rapporto al numero delle ricoverate per tumore dell'utero per decennio è quella relativa alle ultrasettantenni, nelle quali per altro la frequenza rispetto a tutti i polipi cervicali, a tutti i tumori dell'utero e a tutte le ricoverate ginecologiche ha i valori percentuali più bassi. Come minore frequenza nella incidenza dei polipi cervicali vengono le pazienti più giovani e cioè quelle fra i 21-30 anni. Si può facilmente rilevare come la minore frequenza per decennio appartenga all'età 41-50 anni, mentre tale frequenza è invece più elevata rispetto al numero dei polipi cervicali, dei tumori dell'utero ed a quello di tutte le ricoverate ginecologiche.

Un altro dato interessante da ricercare ci è parso quello riguardante il rapporto fra polipi cervicali e parità (tav. 2). Abbiamo suddiviso le pazienti considerate in nullipare, pluripare (cioè pazienti che avevano avuto in precedenza fino a tre parti) e multipare (cioè pazienti con almeno quattro parti pregressi).

Come si vede il dato più interessante è costituito dalla maggior frequenza dei polipi cervicali nelle pluripare, soprattutto per quanto riguarda la frequenza rispetto a tutti i polipi cervicali (oltre il 71 %), a tutti i tumori dell'utero ed alle ricoverate ginecologiche.

Fra i casi di polipo del canale cervicale da noi considerati abbiamo anche riscontrato due casi di polipo insorto nel moncone residuo ad isterectomia, con una percentuale dell'1,1 % fra tutti i polipi del canale cervicale.

Un altro dato di un certo interesse, che ci pare opportuno riferire, riguarda il numero delle recidive che nel nostro materiale è notevole: 9 casi pari al 4,7 %.

Riguardo al trattamento dei polipi del canale cervicale, per completezza statistica riportiamo che in 42 casi (pari al 22,1 %) è stata eseguita la semplice asportazione del polipo mentre nei restanti 148 (77,9 %) è stato eseguito anche l'esame complementare della cavità uterina.

Circa il riscontro istologico, che è stato eseguito in tutti i 190 casi da noi raccolti, nel 40 % si trattava di polipo ghiandolare cistico, nel 27 % di polipi papillari e nel 33 % di polipi fibrosi o fibroghiandolari. In più della metà dei casi sono stati riscontrati i segni di una flogosi cronica a livello del polipo.

Tav. 2 – Casi di tumore dell'utero, secondo la parità e il tipo

Parità	N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore dell'utero: di uguale parità	Per 100 casi di tumore dell'utero: in totale	Per 100 casi di ricovero ginecologico
Tumori del collo					
Polipi					
Nullipare	16	*8,4*	*14,6*	*2,4*	*0,5*
Pluripare	136	*71,6*	*31,4*	*20,5*	*4,0*
Multipare	38	*20,0*	*31,1*	*5,7*	*1,1*
Totale	**190**	***100,0***	***28,6***	***28,6***	***5,6***
Carcinomi					
Nullipare	6	*9,7*	*5,4*	*0,9*	*0,2*
Pluripare	41	*66,1*	*9,5*	*6,1*	*1,2*
Multipare	15	*24,2*	*12,3*	*2,3*	*0,4*
Totale	**62**	***100,0***	***9,3***	***9,3***	***1,8***
Tumori del corpo					
Polipi					
Nullipare	8	*28,6*	*7,3*	*1,2*	*0,2*
Pluripare	16	*57,1*	*3,7*	*2,4*	*0,5*
Multipare	4	*14,3*	*3,3*	*0,6*	*0,1*
Totale	**28**	***100,0***	***4,2***	***4,2***	***0,8***
Fibromi					
Nullipare	75	*20,3*	*68,2*	*11,3*	*2,2*
Pluripare	234	*63,2*	*54,2*	*35,2*	*6,9*
Multipare	61	*16,5*	*50,0*	*9,2*	*1,8*
Totale	**370**	***100,0***	***55,7***	***55,7***	***10,9***
Carcinomi					
Nullipare	4	*30,8*	*3,6*	*0,6*	*0,1*
Pluripare	5	*38,4*	*1,2*	*0,8*	*0,2*
Multipare	4	*30,8*	*3,3*	*0,6*	*0,1*
Totale	**13**	***100,0***	***2,0***	***2,0***	***0,4***
Sarcomi					
Nullipare	1	*100,0*	*0,9*	*0,2*	..
Totale	**1**	***100,0***	***0,2***	***0,2***	..
Totale					
Nullipare	110	*16,6*	*100,0*	*16,6*	*3,2*
Pluripare	432	*65,0*	*100,0*	*65,0*	*12,8*
Multipare	122	*18,4*	*100,0*	*18,4*	*3,5*
Totale	**664**	***100,0***	***100,0***	***100,0***	***19,5***

Consideriamo ora le forme tumorali maligne che complessivamente comprendono 62 casi di cancro pari al 9,3 % di tutti i tumori dell'utero.

Giarola su 47.558 casi di ricoverate ginecologiche dal 1926 al 1945 presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano ha

riscontrato 1.461 casi di cancro del collo dell'utero con una percentuale del 3,1 %.

Come per i tumori benigni, abbiamo raggruppato i casi di cancro del collo a seconda dell'età, considerata sempre per decennio (tav. 1).

Appare evidente come, considerata rispetto al decennio, l'incidenza del cancro del collo rispetto ai casi di tumore dell'utero sia di gran lunga più elevata nelle ultra-settantenni. Per quanto riguarda la frequenza rispetto al numero totale dei cancri del collo dell'utero, rispetto al numero di tutti i tumori dell'utero ed a quello di tutte le ricoverate ginecologiche, essa è analoga a quella del gruppo delle più giovani (21-30 anni). Il ventennio dai 31 ai 50 anni comprende oltre la metà dei casi da noi considerati.

Secondo Gagliardi l'età più colpita è quella che va dai 41 ai 50 anni con il 33,7 % e dai 51 ai 60 anni con il 26,6 %. Priola, su 300 casi osservati nel periodo 1948-1953 e sottoposti ad intervento operatorio, ha riscontrato le seguenti percentuali: dai 20 ai 30 anni il 3,6 %, dai 30 ai 40 anni il 28 %, dai 40 ai 50 anni il 38,3 %, dai 50 ai 60 anni il 24,6 %, dai 60 ai 70 anni, il 5,3 %. Rugiati, su 114 cancri della portio osservati negli anni 1953-1962 presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Sassari, riporta 19 casi fra i 31 e i 40 anni, 33 fra i 41 e i 50, 34 fra i 51 e i 60, 21 fra i 61 e 70, 7 fra i 71 e gli 80 anni, mentre prima dei 30 e dopo gli 80 anni non ne ha rilevato alcun caso.

Risulta subito evidente come il cancro del collo dell'utero colpisca con maggiore frequenza le donne che hanno partorito rispetto alle nullipare con un rapporto di 9,3 : 1 (tav. 2). Goisis e Ferruzzi danno un rapporto fra pluripare e nullipare di 6,2 : 1; Rugiati di 18 : 1 e Traina Rao e Pesce di 15,6 : 1. Gagliardi nella Clinica di Padova ha ottenuto le seguenti percentuali: unipare 10,7 %, terzipare e quintipare 10,4 %, quartipare 12,3 % e successivamente, negli anni 1951-1956, nullipare, 7,4 %, terzipare 16,5 %, quartipare 11,4 %.

Fra i casi di cancro del collo dell'utero sono compresi due casi insorti sul moncone residuo ad isterectomia con una percentuale del 3,2 % rispetto al numero totale dei cancri della portio. La percentuale riferita da Marinaccio e Giocoli dal 1° gennaio 1943 al 31 dicembre 1954 presso la Clinica Ostetrica Ginecologica di Bari è di 50 casi di cancro del moncone residuo su 1.317 carcinomi del collo e su 791 isterectomie subtotali. Secondo Polo la frequenza del cancro del moncone cervico uterino è difficile stabilire con esattezza; l'Autore ritiene che la percentuale sia dell'1,1 % di tutti i cancri del collo.

Duca e Cossutta riportano la casistica della Scuola Ostetrica di Trieste dal marzo 1947 al settembre 1959 che comprende 31 casi di cancerizzazione del moncone residuo, pari al 2,2 % delle isterectomie subtotali praticate.

Un altro dato che riteniamo opportuno considerare è quello riguardante l'incidenza delle nubili rispetto alle coniugate: nel cancro del collo infatti si è ottenuto un valore percentuale dell'8 % cioè un rapporto 1 : 17.

Secondo Cattaneo risulta che il cancro del collo uterino, considerando le donne nubili e quelle maritate, colpisce queste ultime in percentuale assai più elevata. A questo proposito ricordiamo anche quanto riferito da Gagnon che su 3.280 suore canadesi in un periodo di 20 anni non riscontrò alcun caso di cancro del collo.

Per poter studiare in modo più completo, dal punto di vista statistico, il cancro del collo dell'utero, abbiamo suddiviso i nostri casi secondo la classificazione internazionale (tav. 3).

Tav. 3 – Casi di cancro del collo dell'utero, secondo lo stadio e la sede d'insorgenza

Sede	Stadio					Totale	
	0	I	II	III	IV	Dati assoluti	Dati percentuali
Portio	1	14	20	14	2	51	*82,3*
Canale cervicale	—	3	5	3	—	11	*17,7*
Totale	**1**	**17**	**25**	**17**	**2**	**62**	***100,0***

Un primo dato che ci ha colpito è quello riguardante la notevole frequenza del cancro della portio rispetto a quella del canale cervicale, come punto di insorgenza: 82,3 % contro il 17,7 %, cioè a dire un rapporto di 5 : 1 circa. Questi dati concordano, del resto, con quelli di altri AA.: Maurizio riporta valori dell'85 % e del 15 %, Moracci e Conill Montobbio del 95 % e del 5 %, e Priola del 96 % e del 4 %.

La maggior frequenza del cancro del collo dell'utero si ha al secondo stadio. Pure elevato è il numero delle pazienti giunte all'osservazione già al 3° stadio. Se vogliamo riportare quanto riferito da Belvederi sul materiale della Clinica Ostetrico-Ginecologica di Bologna dal 1936 al 1950, riscontriamo per il 1°, 2°, 4° stadio percentuali analoghe a quelle da noi riferite, mentre per il 3° stadio il valore percentuale del 13,9 % è inferiore al nostro di circa la metà. Closon e Coll., su 1.236 casi di epitelioma cervico-uterino osservati in 20 anni presso il Centro anticanceroso dell'Università di Liegi, hanno riscontrato 365 casi al 1° stadio, 674 al 2° stadio, 177 al 3° stadio, 20 al 4° stadio. Panella e Grillo, nella Clinica di Catania, su 419 casi di cancro del collo dell'utero, ne hanno riscontrati 60 al 1° stadio (14,3 %), 113 al 2° stadio (27,0 %), 224 al 3° stadio (53,5 %), 22 al 4° stadio (5,2 %).

Pappadia e Nardone riportano 278 casi (14,6 %) al 1° stadio, 783 (41,2 %) al 2° stadio, 627 (33,0 %) al 3° stadio, 115 (6,1 %) al 4° stadio.

La terapia del cancro del collo dell'utero è stata chirurgica ed attinica o soltanto attinica a seconda dei casi. Più precisamente i dati in nostro possesso sono i seguenti: 25 casi di terapia chirurgica, alla quale ha fatto se-

guito la terapia radiante eseguita in altro Istituto, e 37 casi di sola terapia radiante. Giarola, su 1.461 casi di cancro di collo dell'utero ricoverati in 20 anni (1926-1945) presso la Clinica « L. Mangiagalli » di Milano, riferisce che il trattamento chirurgico è stato eseguito in 421 casi pari al 28,8 %. Belvederi riferisce che, presso la Clinica di Bologna su 492 pazienti affette da cancro del collo, 55 (11,2 %) sono state sottoposte a terapia chirurgica, 346 (70 %) a terapia radiante e 18 non hanno avuto alcun trattamento.

Per quanto riguarda la mortalità delle donne affette da cancro del collo, riferiamo soltanto quella operatoria che comprende 3 casi pari al 12 % degli interventi poichè, come abbiamo già riferito, per la terapia radiante è stato necessario il trasferimento delle pazienti in altro Istituto Ospedaliero.

Tumori del corpo dell'utero

Come per i tumori del collo dell'utero, anche per quelli del corpo abbiamo distinto le forme benigne e maligne raggruppandole per entità nosologica.

Per quanto riguarda i polipi dell'endometrio, l'esame dei dati della tavola 1 dimostra come questo tumore sia poco frequente al di sopra dei 50 anni (soltanto il 10,7 %) mentre l'82,1 % è comprensivo del ventennio 31-50 anni, cioè del periodo della piena maturità sessuale. Questo dato è confermato anche da Maurizio.

Per quanto riguarda la parità (tav. 2), risulta una percentuale pressochè analoga fra primipare, pluripare, multipare; mentre se la frequenza è calcolata rispetto al numero totale dei polipi, dei tumori dell'utero e di tutte le ricoverate ginecologiche, sono le pluripare che rappresentano quasi i 3/5 dei casi.

La terapia dei polipi dell'endometrio è consistita nell'asportazione del polipo seguita dal curettage della cavità uterina: in 2 casi si è resa necessaria, per il maggior volume del polipo, l'isterectomia totale, che è stata eseguita in un caso per via addominale e nell'altro per via vaginale.

L'esame istologico condotto su tutti i 28 polipi dell'endometrio ha messo in evidenza che nella maggior parte dei casi (68,8 %) si trattava di polipi costituiti da endometrio funzionante, mentre nel 31,2 % dei casi essi erano costituiti da endometrio immaturo.

La raccolta dei dati relativi al fibroma del corpo dell'utero ci ha permesso di osservare che la localizzazione più frequente è quella interstiziale del miometro (318 casi – 86 %), mentre la sede sottomucosa (31 casi – 8,4 %) e sottosierosa (21 casi – 5,6 %) hanno percentuali molto basse ma con netta prevalenza della prima sulla seconda.

I dati da noi rilevati si discostano da quelli riportati da Moracci che ha riscontrato le seguenti frequenze: fibroma sottomucoso 10 %, sottosieroso 20 %, interstiziale 70 %.

Per quanto riguarda la frequenza, per classe d'età delle ricoverate per fibroma del corpo dell'utero, possiamo osservare come oltre la metà delle pazienti fra i 21 e i 30 anni, ricoverate per tumore dell'utero, erano portatrici di fibroma, mentre dopo i 60 anni ne è stato osservato un solo caso (tav. 1).

Perrini, in una rassegna statistica delle Cliniche di Ferrara, Sassari e Catania, su 2.311 fibromiomi uterini ha avuto una percentuale del 2,3 % fra 51 e i 60 anni e dello 0,6 % oltre i 60 anni. La maggiore frequenza assoluta per fibroma, sia per età sia per il numero totale dei fibromi e delle ricoverate ginecologiche, appartiene al decennio 41-50 anni.

Riguardo alla frequenza dei fibromi, ricorderemo come da una statistica di De Marchi e Romagnolo, eseguita nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Padova, la frequenza media risulta dell'8,5 %. Goisis e Ferruzzi, negli anni 1928-1952 presso la Clinica « L. Mangiagalli » di Milano, hanno riscontrato 8.075 casi di fibroma dell'utero. Complessivamente i dati in nostro possesso si possono confrontare con quelli del Moracci che dà una incidenza quasi esclusiva dai 35 ai 40 anni.

L'esame della tavola 2 conferma che la forma tumorale in oggetto è più frequente nelle nullipare che nelle donne che hanno partorito e che fra pluripare la frequenza è maggiore rispetto alle multipare.

La frequenza relativa al numero delle ricoverate per fibroma rispetto alla parità, pur essendo, secondo il Moracci, in rapporto inverso al numero dei figli delle donne che hanno partorito, nelle nullipare è soltanto del 20,3 per cento che corrisponde alla metà della percentuale riportata dallo stesso Autore. Goisis e Ferruzzi, in base al materiale da loro raccolto presso la Clinica di Milano, affermano che il rapporto fra pluripare e nullipare è di 2,3 : 1. Giardinelli, su 182 casi di fibromiomi uterini, ha riscontrato distrofie ovariche polimicrocistiche nel 42,5 % dei casi.

In un solo caso abbiamo riscontrato una associazione tra fibroma dell'utero e fibroma della tuba. È questo un reperto di estrema rarità se si pensa che, secondo quanto riferiscono D'Incerti Bonini e Camera, fino al 1952 ne erano stati descritti soltanto 50 casi.

Riteniamo anche interessante riferire che in un quarto dei casi sottoposti a laparotomia è stata riscontrata o la degenerazione micropolicistica delle ovaie o una pseudocisti (follicolare o luteinica). Pure interessante è anche la percentuale del 70 % di endometrio ispessito, con il quadro istologico della iperplasia ghiandolare cistica, che è circa il doppio di quella riportata dal Moracci.

Per completezza d'indagine riferiamo, inoltre, che delle 370 ricoverate ginecologiche per fibroma, 12 avevano subito in precedenza l'intervento conservatore mediante la semplice miomectomia.

Per la terapia del fibroma del corpo dell'utero ci siamo comportati a seconda dell'età, delle condizioni generali e locali delle pazienti. Pertanto è stato possibile eseguire la terapia chirurgica conservativa in 43 casi,

12 dei quali operati per via vaginale. Riguardo poi all'intervento chirurgico radicale, sono state eseguite 7 colpoisterectomie, 145 isterectomie totali addominali (19 con conservazione degli annessi) e 94 isterectomie subtotali delle quali 56 con ovarosalpingectomia mono bilaterale. Negli altri 91 casi siamo ricorsi alla terapia medica ormonale dopo raschiamento uterino praticato a scopo diagnostico.

I tumori maligni del corpo dell'utero sono costituiti da 13 casi di carcinoma e da un caso di sarcoma.

Breitner e Adler, nella Clinica Ginecologica di Basilea dal 1943 al 1953, hanno riscontrato 179 casi di carcinoma del corpo. Pockrandt, nella Clinica Ginecologica dell'Università di Berlino dal 1944 al 1948, ne ha osservati 208 casi. Bourne e Coll., in una statistica condotta presso l'Ospedale Royal Victoria Montreal Maternity dal 1926 al 1953, riportano 306 casi di carcinoma del corpo. Mossetti e Vischi, nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Torino dal 1949 al 1958, 154 casi; Atlante e Lucisano, nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Roma su 1.521 pazienti cancerose, 347 casi.

Circa la suddivisione dei tumori maligni del corpo dell'utero da noi osservati, abbiamo seguito, come già per quelli del collo dell'utero, la classificazione internazionale: 5 casi appartenevano al 1° stadio, 5 casi al 2° stadio, 3 casi al 3° stadio.

Dalla disamina dei dati della tavola 1 si può osservare come il cancro del corpo dell'utero sia assente nelle pazienti in giovane età e sia rappresentato da un solo caso insorto prima dei 40 anni. Al contrario la precentuale è molto elevata nelle pazienti al di sopra dei 50 anni, sia rispetto al numero delle ricoverate per decennio sia come frequenza assoluta sul numero dei tumori. Questo dato è particolarmente evidente per il decennio 61-70 anni dove rappresenta oltre il 17 % dei casi di tumore dell'utero in quella classe di età. Bourne e Coll. riportano come età più frequente per la comparsa del carcinoma del cancro quella compresa fra i 40 e i 60 anni come pure Dellepiane e Rubiati. Gagliardi nei riguardi dell'età dà una percentuale di cancro del corpo del 7 % fra i 31 e i 40 anni, del 23,5 % fra i 41 e i 50, del 42,3 % fra i 51 e i 60 anni, del 22,3 % fra i 61 e i 70 anni e del 4,7 % fra i 71 e 80 anni. Salvatore e Medina, nella Clinica Ginecologica di San Paolo su 40 carcinomi del corpo dell'utero, rilevano la maggiore incidenza fra i 50 e i 59 anni.

Un dato molto importante che si ricava dalla tavola 2 ci sembra l'incidenza di questa neoplasia nelle nullipare (30,8 %), che concorda con quella riferita da Putignano (30 %) e che con quella del collo è in rapporto di 3 : 1. Porkrant su 208 casi di cancro del corpo dell'utero ne ha riscontrato un terzo nelle nullipare. Gagliardi riporta una percentuale del 26,1 % nelle nullipare e nelle pazienti con 4, 3, 2 parti rispettivamente del 12,9 %, 11,4 %, 11,4 %. In una casistica successiva riporta una percentuale del 13,2 % nelle secondipare, dell'11,8 % nelle terzipare, dell'8,8 % nelle quartipare e del

2,9 % nelle ottipare ed oltre. Atlante e Lucisano danno una percentuale del 13,5 % per le nullipare, del 10,9 % per le unipare e del 56,6 % per le pluripare. Per completezza aggiungiamo che le quattro nullipare erano tutte nubili e rappresentano 1,8 % circa di tutte le nubili ricoverate per tumori dell'utero.

Per quanto riguarda la terapia, tenuto conto delle condizioni delle pazienti e dello stadio di evoluzione della malattia, in 5 casi si è praticata la sola terapia attinica, mentre negli altri 8 casi in precedenza era stato possibile praticare la terapia chirurgica che in 4 casi si è limitata alla semplice isteroannessiectomia totale e in altri 4 casi alla isterectomia secondo Wertheim.

RIASSUNTO

Sono presi in eame 664 casi di tumore dell'utero osservati negli anni 1957-1962 su 3.385 ricoverate ginecologiche con una percentuale del 19,6 %. Di questi, 558 erano benigni (88,6 %) e 76 maligni (11,4 %).

È stata esaminata l'incidenza dei tumori in rapporta all'età per decenni ed alla parità.

I tumori benigni del collo sono risultati più frequenti nelle pazienti comprese fra i 31 e i 40 anni con l'8,0 % rispetto a tutti i tumori dell'utero. Per i tumori benigni del corpo dell'utero la maggiore frequenza si è avuta nelle pazienti fra i 41 e i 50 anni, con una percentuale del 38,4%.

Nei tumori maligni la maggiore incidenza si è avuta, per la portio, nelle pazienti fra i 31 e i 40 anni con il 2,6 %, mentre per il corpo dell'utero le pazienti più frequentemente colpite sono state quelle fra i 61 e i 70 anni con lo 0,7 %.

Nei riguardi della parità l'incidenza maggiore per tutti i tipi di tumore si è verificata nelle pluripare, cioè nelle donne che hanno avuto fino al massimo di tre parti.

Più precisamente la frequenza è stata : per i tumori benigni del collo del 20,5 %, per i tumori benigni del corpo del 37,6 %, per il cancro del collo dell'utero del 6,2 % e per il cancro del corpo dell'utero dello 0,8 %.

RÉSUMÉ

On examine 664 cas de tumeur de l'utérus observés dans la période 1957-1962 sur 3.385 femmes hospitalisées pour maladies gynécologiques, avec un pourcentage de 19,6 %.

Parmi ces cas, 558 étaient bénignes (88,6 %) et 76 malignes (11,4 %).

On a étudié l'incidence des tumeurs suivant l'âge — réparti en classes décennales — et le nombre des accouchements.

Les tumeurs bénignes du col sont plus fréquentes chez les malades de 31 à 40 ans (8,0 %) sur le total des tumeurs de l'utérus).

Les tumeurs bénignes du corps de l'utérus sont plus fréquentes chez les malades de 41 à 50 ans (38,4 %).

L'incidence la plus haute des tumeurs malignes pour ce qui concerne la portio a été observée chez les malades de 31 à 40 ans (2,6 %); et pour ce qui concerne le corps de l'utérus, chez celles de 61 à 70 ans (0,7 %).

L'incidence la plus élevée de tous les types de tumeurs, a été observée chez les pluripares, c'est-à-dire chez les femmes qu'ont eu jusqu'à trois accouchements.

En particulier, la fréquence à été : pour les tumeurs bénignes du col 20,5 %; pour celles du corps 37,6 %; pour le cancer du col de l'utérus 6,2 % et pour le cancer du corps de l'utérus 0,8 %.

SUMMARY

664 (19.61 %) cases of uterus tumours observed from 1957-1962, among 3,385 gynaecology patients have been studied. Of these 558 (88.56 %) were benign and 76 malignant (11.44 %).

The incidence of tumours in relation to age (subdivided in 10 years groups) and pregnancies was examined.

Benign tumours of the neck of the womb were more frequent in the 31-40 age group, a percentage of 7.98 % with respect to all tumours of uterus. For tumours of the womb itself the highest frequency was among the 41-50 age class, with a percentage of 38.40 %.

For malignant tumours, the highest incidence for the neck of the womb was in the 31-40 age group, with a percentage of 2.71 % whereas for the womb itself the highest incidence was in the 61-70 age groups with a percentage of 0.75 %.

Concerning number of births, the highest incidence for all types of tumours, was among women who had given birth more than once, that is, up to a maximum of three times.

More precisely the frequency was: for benign tumours of the neck of the womb 20.48 %, for the womb itself 37.65 %, for malignant tumours of the neck of the womb 6.17 % and for malignant tumours of the womb 0.75 %.

BIBLIOGRAFIA

ATLANTE G. LUCISANO F. : *Il carcinoma dell'endometrio nella Clinica Ostetrica e Ginecologica della Università di Roma.* Atti Soc. It. Ost. Gin. 47, 680, 1959.

BAILO P. : *Rilievi statistici sui carcinomi dell'utero con particolare riferimento al confronto tra gli esiti immediati dell'operazione di Wertheim e quella di Freund – osservati nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Milano durante il quinquennio 1947-1951.* Giorn. Ost. Gin. 19, 117, 1955.

BELVEDERI G. : *Considerazioni cliniche sul carcinoma del collo dell'utero nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Bologna.* Riv. It. Gin. 36, 171, 1953.

BOURNE H. B., LATOUR J. P., PHILPOTT N. W. : *Rassegna su 306 casi di carcinoma dell'endometrio.* Surg. Gyn. Obst. 101, 753, 1955.

BREITNER J., ADLER U. : *Trattamento del carcinoma del corpo dell'utero nella Clinica Ginecologica di Basilea dal 1943 al 1953 (con risultati dopo 5 anni dal 1948 al 1953).* Geburtsh. u. Frauenhk 15, 113, 1955.

CATTANEO L.: *La statistica nello studio dei tumori maligni ginecologici.* Ann. di Statistica 91, 45, 1962.

CLOSON J., DESAIVE P., GOSSELIN O., *Osservazioni relative a 1236 casi di cancro del collo dell'utero.* Bull. Soc. Riy. Belge Gyn. Obst. 23, 47, 1953.

CONILL MONTOBBIO V. : *Trattato di Ginecologia.* Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1959.

DELLE PIANE G. : *Il cancro del corpo dell'utero.* Atti Soc. It. Ost. Gin. 33, 1, 1936.

DE MARCHI A., ROMAGNOLO A. : *Fibromi uterini* e *miomectomia.* Atti Soc. It. Ost. Gin. 46, 905, 1958.

D'INCERTI BONINI L., CAMERA A. : *Il mioma della tuba.* Riv. It. Ginecol. 35, 431, 1952.

DUCA A., COSSUTTA A. : *Rilievi clinico-statistici su problema della cancerizzazione del moncone cervicale.* Attual. Ost. Gin. 6, 587, 1960.

FUSCO T. : *Rilievi clinico-statistici su 96 casi di neoplasie maligne curate nel quinquennio 1950-1954.* Riv. Ost. Gin. Prat. 40, 200, 1952.

GAGLIARDI F. : *La terapia del cancro dell'utero ed esiti a distanza (contributo clinico-statistico dei casi osservati nella Clinica Ostretrica-Ginecologica di Padova dal 1940 al 1950) I Nota.* Attual. Ost. Gin. 4, 631, 1958.

GAGLIARDI F. : *Terapia ed esiti nella cura del cancro del corpo dell'utero nella Clinica Ostetrica-Ginecologica di Padova negli anni 1951-1956.* Attual. Ost. Gin. 6, 1.091, 1960.

GAGLIARDI F. : *Terapia ed esiti nella cura del cancro del collo dell'utero nella Clinica Ostetrica-Ginecologica di Padova negli anni 1951, 1956.* Attual. Ost. Gin. 6, 1.075, 1960.

GAGNON J. : Citato da Cattaneo.

GIARDINELLI M. : *Sui rapporti tra distrofia ovarica polimicrocistica e fibromioma uterino (contributo clinico e di laboratorio).* Atti Soc. It. Ost. Gin. 45, 210, 1956.

GIAROLA A. : *Lo stato attuale della terapia del cancro del collo uterino con particolare riferimento alla casistica operativa di un ventennio (1926-1945).* Ann. Ost. Gin. 74, 1042, 1952.

GOISIS M., FERRUZZI M. : *Rilievi clinico-statistici sui casi di fibroma e carcinoma dell'utero nelle ricoverate presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano negli anni 1928-1952.* Ann. Ost. Gin. 76, 767, 1954.

MARINACCIO L., GIOCOLI G. : *Rilievi clinico-statistici sull'epitelioma del moncone uterino residuo ad isterectomia subtotale.* Quad. Clin. Ost. Gin. 9, 53, 1954.

MAURIZIO E. : *Manuale di Clinica Ostetrica e Ginecologica.* Vol. 2°. Società Editrice Universo, Roma, 1961.

MORACCI E. : *Ostetricia e Ginecologia.* Vol. 2°. Editore Idelson, Napoli 1957.

MOSSETTI C., VISCHI F. : *Sui criteri di valutazione clinica e di terapia del cancro del corpo dell'utero.* Min. Gin. 10, 835, 1958.

PANELLA I., GRILLO R. : *La terapia del carcinoma invasivo del collo dell'utero (Risultati a distanza su 419 casi trattati nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Catania dal 1950 al 1956.* Clin. Gin. 3, 473, 1961.

PAPADIA S., NARDONE G. E. : *Indagine statistica sui carcinomi dell'utero osservati nella Clinica di Bari dal 1943 al 1955.* Min. Gin. 8, 869, 1956.

PERRINI F. : *Il fibromioma uterino nelle donne in menopausa.* Clin. Gin. 3, 60, 1961.

POCKRANDT H. : *Risultati del trattamento del cancro del corpo dal 1944 al 1948 nella Clinica Ginecologica dell'Università di Berlino.* Zbl. Gynak. 77, 1545, 1955.

POLO F. C. : *Il canero del moncone cervico-uterino nell'Istituto di Oncologia di Carabobo.* Rev. Obst. Gin. 16, 37, 1956.

PRIOLA I. : *Su 300 casi di cancro dell'utero trattati chirurgicamente. (Considerazioni e risultati a distanza).* Min. Gin. 9, 986, 1957.

PUTIGNANO C. : *Contributo clinico al carcinoma del corpo uterino.* La Clin. Ost. Gin. 48, 49, 1946.

RUGIATI S. : *Rilievi clinico statistici su 209 casi di neoplasie maligne dell'utero nella Regione Sarda.* Quad. Clin. Ost. Gin. 18, 31, 1963.

SALVATORE C. A., MEDINA J. : *Il carcinoma del corpo dell'utero.* An. bras. de Gin. 50, 65, 1960.

TRAINA RAO G., PESCE V. : *Note clinico-statistiche sul cancro del collo uterino.* La Clin. Ost. Gin. 46, 105, 1944.

Prof. Paolo Toschi – Dott. Bruno Maurizio – Dott. Bettino Menegale
Dott. Pietro Dogà
dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre - Divisione Ostetrico-Ginecologica

GRAVIDANZA E TUMORI DELL'UTERO E DEGLI ANNESSI

Premessa

L'associazione con la gravidanza dei tumori dell'utero e degli annessi, pur non essendo un reperto molto frequente, riveste tuttavia problemi sia di ordine clinico che di ordine terapeutico. Infatti bisogna tener presente sia l'influenza che il tumore può avere sul decorso della gravidanza che l'influenza della gravidanza stessa sulla evoluzione del tumore. È da ricordare, pertanto, che il tumore causa talvolta anomalie dell'annidamento dell'uovo, dell'inserzione della placenta, della presentazione del feto, dei fenomeni dinamici e meccanici del parto ed infine dei processi che presiedono alla emostasi nel post-partum. Non vanno neppure dimenticate la sede e l'estensione del tumore nè l'epoca di gestazione.

Abbiamo quindi preso in esame i casi occorsi nella Divisione Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre, eseguendo la nostra ricerca su tutte le ricoverate di pertinenza ostetrica, dal 1° gennaio 1957 al 31 dicembre 1962. In detto periodo, su 12.875 ricoverate, i parti sono risultati 8.987, mentre le degenze per malattie in gravidanza, per la gravidanza o per affezioni in puerperio assommano a 3.888.

Nel nostro materiale abbiamo osservato 23 casi di tumore degli annessi, con una percentuale dello 0,12 % e 113 casi di tumore dell'utero pari allo 0,9 %. In particolare è stato osservato un solo caso di carcinoma della portio.

Abbiamo riportato i dati desunti dalla nostra casistica in tavole, considerando le affezioni tumorali per gruppi di età e secondo la parità.

Tumori benigni del collo dell'utero

La disamina dei dati compresi nella prima sezione della tavola 1 ci fa rilevare come il polipo del canale cervicale in gravidanza abbia una incidenza maggiore fra i 31 e i 40 anni. Volendo invece considerare la frequenza del polipo del canale cervicale rispetto a tutti i tumori dell'utero, suddivisi per

gruppi di età, vediamo che l'affezione considerata presenta una percentuale più elevata per il decennio 21-30 anni. Questo fatto dimostra che la poliposi cervicale è una modificazione indotta dalla particolare crasi ormonale gravidica su tessuti ed elementi cellulari dotati di un'alta recettività, come del resto afferma Maurizio. Anche per la parità i nostri dati non rivelano differenze sostanziali, se non per le multipare che sono colpite nel 50 % rispetto a tutti i casi considerati secondo la parità, come si può vedere dalla seconda sezione della tavola 1.

Tav. 1 – 42 CASI DI POLIPO DEL CANALE CERVICALE IN GRAVIDANZA

CLASSI DI ETÀ — PARITÀ	TUMORI DELL'UTERO IN GRAVIDANZA	POLIPI DEL CANALE CERVICALE IN GRAVIDANZA				
		N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumori dell'utero: della stessa classe di età o parità	Per 100 casi di tumori dell'utero: in totale	Per 100 casi di tumore in gravidanza
Per classi di età						
21-30	33	15	*35,7*	*45,4*	*13,3*	*11,0*
31-40	59	20	*47,6*	*33,9*	*17,7*	*14,7*
41-50	21	7	*16,7*	*33,3*	*6,2*	*5,2*
TOTALE	**113**	**42**	***100,0***	***37,2***	***37,2***	***30,9***
Secondo la parità						
Nullipare	34	12	*28,6*	*35,3*	*10,6*	*8,8*
Multipare	69	25	*59,5*	*36,2*	*22,2*	*18,4*
Multipare	10	5	*11,9*	*50,0*	*4,4*	*3,7*
TOTALE	**113**	**42**	***100,0***	***37,2***	***37,2***	***30,9***

A conclusione dello studio statistico dei polipi cervicali in gravidanza, riferiamo che la percentuale di detta affezione rispetto a tutti i tumori in gravidanza da noi riscontrati è pari al 30,9 %.

Dei 42 casi di polipo cervicale, 23 sono stati osservati in occasione di un aborto e 19 durante una gravidanza in normale evoluzione. È stata eseguita anche in questi ultimi casi la polipectomia applicando le consuete norme di cautela per prevenire la comparsa di contrazioni uterine, cioè tenendo a riposo le gestanti e somministrando antispastici e progestinici.

TUMORI BENIGNI DEL CORPO DELL'UTERO

Nella nostra casistica i tumori benigni del corpo dell'utero sono costituiti esclusivamente da fibromi. Per quanto riguarda la sede di impianto del fibroma nel miometrio abbiamo notato che la localizzazione di gran lunga più frequente è quella interstiziale (57 casi), seguita da quella sottosierosa (10 casi), mentre è risultata assai rara la sede sottomucosa (3 casi).

Nella prima sezione della tavola 2 sono stati riportati i dati relativi ai fibromi in gravidanza riuniti per classi di età.

Dalla lettura di questa tavola rileviamo come l'età maggiormente colpita risulti essere compresa nel decennio 31-40 anni, sia per frequenza relativa che assoluta. Se prendiamo in considerazione la frequenza del fibroma rispetto al numero dei casi di tumore dell'utero riuniti per gruppi di età, rileviamo che, pur essendo maggiormente colpite le donne fra i 31 e i 40 anni, anche le altre due classi di età da noi studiate presentano una incidenza elevata, superiore al 50 %. Bettocchi, su 14 casi di fibroma del corpo dell'utero in gravidanza sottoposto ad intervento operatorio presso la Clinica Ostetrica-Ginecologica di Roma, ha riscontrato che le pazienti appartenevano tutte al decennio 31-40 anni.

Tav. 2 – 70 CASI DI FIBROMA DEL CORPO DELL'UTERO IN GRAVIDANZA

CLASSI DI ETÀ — PARITÀ	TUMORI DELL'UTERO IN GRAVIDANZA	FIBROMI DEL CORPO DELL'UTERO IN GRAVIDANZA				
		N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore dell'utero: della stessa classe di età o parità	Per 100 casi di tumore dell'utero: in totale	Per 100 casi di tumore in gravidanza
Per classi di età						
21-30	33	18	*25,7*	*54,5*	*15,9*	*13,2*
31-40	59	39	*55,7*	*66,1*	*34,5*	*28,7*
41-50	21	13	*18,6*	*61,9*	*11,5*	*9,6*
TOTALE	**113**	**70**	***100,0***	***61,9***	***61,9***	***51,5***
Secondo la parità						
Nullipare	34	22	*31,4*	*64,7*	*19,5*	*16,2*
Pluripare	69	43	*61,5*	*62,3*	*38,0*	*31,6*
Multipare	10	5	*7,1*	*50,0*	*4,4*	*3,7*
TOTALE	**113**	**70**	***100,0***	***61,9***	***61,9***	***51,5***

Un dato fondamentale che si rileva dallo studio della tavola 2 (seconda sezione) è la frequenza del fibroma nelle pluripare, che rappresenta oltre il 61 % dei casi da noi riscontrati. Molto interessante ci pare d'altro canto l'incidenza del fibroma nelle nullipare, qualora noi la consideriamo in rapporto al numero dei tumori dell'utero in gravidanza secondo la parità, infatti la loro percentuale è superiore al 64 %. Questo dato conferma quanto riferisce Moracci, e cioè che, per quanto riguarda la parità, la frequenza del fibroma dell'utero è in rapporto inverso al numero dei figli. Anche Bettocchi, nella sua casistica, ha riscontrato la maggiore incidenza di fibroma in gravidanza fra le pluripare e addirittura non ne ha rilevato alcun caso nelle multipare. Per completezza statistica riferiamo che la percentuale dei fibromi complicanti la gravidanza è pari allo 0,5 % su tutte le nostre ricoverate ostetriche; la frequenza invece della gravidanza rispetto a tutti i casi di fibroma dell'utero (440) rilevati nello stesso periodo di tempo risulta essere del 15,9 %. De Marchi e Romagnolo in 22 anni, dal 1935 al 1957 presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Padova, hanno riscon-

trato 135 casi di gravidanza complicata da fibromi, con una percentuale dello 0,4 %. Moracci riporta una frequenza dello 0,5-1 %. Da Rocha Pitta, presso la Maternità Fernandez Figueira, su 1.889 gravide ha riscontrato la presenza di un solo caso di fibroma con la percentuale dello 0,1 %. Lo stesso Autore, presso la Clinica Ginecologica I.A.P.C., su 186 fibromiomi ha osservato una contemporanea gravidanza nel 3,2 % dei casi; inoltre su 20 gravidanze ectopiche 2 erano associate ad un fibromioma uterino.

Dei 70 casi di fibroma in gravidanza da noi raccolti 36 erano associati ad aborto nel 1° trimestre di gestazione, con la percentuale del 51,4 %. Septien afferma che nel 20 % dei casi il mioma provoca l'aborto. De Marchi e Romagnolo riferiscono 36 casi di aborto spontaneo su 135 casi di gravidanza complicata da fibroma con una percentuale del 26,7 %.

Sempre nella nostra casistica 10 casi riguardavano una gravidanza in evoluzione nel 1° trimestre: in 4 casi è stata eseguita una laparomectomia con esito favorevole, avendo la gravidanza proseguito regolarmente fino al termine con espletamento spontaneo del parto.

Bettocchi riporta 14 casi di fibromiomi uterini in gravidanza sottoposti a miomectomia; in particolare 10 casi furono operati durante il 1° trimestre, 3 nel 2° ed 1 nel 3°. L'Autore riferisce che una delle pazienti a distanza di un mese ha avuto una interruzione abortiva della gravidanza, concludendo che l'aborto avvenuto dopo un così lungo intervallo di tempo non fosse necessariamente legato all'intervento stesso, ma piuttosto dovuto ad altre cause. De Marchi e Romagnolo su 135 casi di gravidanza complicata da fibroma riferiscono che in 36 casi si è verificato l'aborto spontaneo, in 50 casi è stata praticata terapia medica, in 49 casi è stata eseguita una miomectomia.

Ci sembra utile riferire che in 9 casi di gravidanza extrauterina è stata riscontrata una associazione di fibromi uterini e, considerate le condizioni locali e generali della paziente, sono state eseguite 5 miomectomie ed una isterectomia subtotale. Infine nei 15 casi di parto complicato da fibroma del corpo dell'utero abbiamo rilevato ben 5 casi di posizione anomala del feto, in particolare 4 presentazioni podaliche ed una presentazione di spalla. L'espletamento del parto, compresa una assistenza al parto podalico secondo la tecnica di Bracht, è avvenuto per via vaginale. Negli altri 10 casi per le anomalie della cinesi uterina indotte dalla presenza del fibroma è stato eseguito il taglio cesareo, sempre conservatore, associato in 9 casi a miomectomia semplice o multipla.

Tumori maligni dell'utero

La nostra casistica dei tumori dell'utero in gravidanza comprende anche un caso di carcinoma della portio, al 1° stadio. La paziente, una pluripara di 42 anni, era stata ricoverata per aborto spontaneo nel corso del terzo mese di gestazione. Durante tutto il periodo di tempo oggetto della

nostra ricerca, fra le ricoverate ginecologiche sono stati osservati 62 casi di carcinoma del collo. La frequenza della gravidanza fra le cancerose risulta perciò dell'1,6 %, mentre la frequenza del cancro del collo in gravidanza è dello 0,007 % su tutte le ricoverate ostetriche. Bologna, presso la Clinica Ostetrica-Ginecologica dell'Università di Roma negli anni 1946-1952, ha riscontrato 7 casi di cancro del collo complicanti la gravidanza, riportando le seguenti frequenze: 1,0 % rispetto ai carcinomi cervicali e 0,024 % rispetto al numero totale delle gravide. Zuckermann in una prima nota riportava le seguenti incidenze: un cancro ogni 1.000 gravide ed una gravidanza ogni 350 cancerose. Successivamente l'Autore, da una media eseguita sulle statistiche di vari AA., ha ricavato le seguenti frequenze: un cancro cervicale su 5.000 gravide ed una gravidanza su 600 donne affette da cancro. Gagliardi, nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Padova nel periodo 1940-1955, ha riscontrato 7 casi di cancro del collo associati a gravidanza in atto e 13 in puerperio per un totale di 20 casi; partitamente un caso su 4.636 gravide, se consideriamo solo i primi 7, e un caso su 1.622 gravide, se consideriamo anche quelli in puerperio. Arenas e Votta su 276 carcinomatose hanno riscontrato che 5 di esse erano gravide, deducendone una frequenza dell'1,8 % dello stato gravido-puerperale sul totale del cancro del collo dell'utero. Goisis e Pardi, dal 1934 al giugno 1950 presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano, su 50.100 gravide hanno riscontrato 10 casi di cancro cervicale, cioè un caso su 5.010. Benati, presso la Scuola Ostetrica di Brescia durante il decennio luglio 1950-luglio 1960, su 20.180 gravide ha riscontrato 6 casi di cancro del collo dell'utero cioè un caso ogni 3.363.

A conclusione della disamina dei dati statistici rilevati dalla letteratura, facciamo notare la scarsissima incidenza di questa affezione nel nostro materiale. Riferiamo che la paziente in oggetto è stata sottoposta a panisterectomia secondo la tecnica di Wertheim, con actinoterapia metachirurgica: dopo 3 anni la paziente presentava condizioni soddisfacenti. A proposito della terapia del cancro cervicale in gravidanza, Kinch ha osservato la stessa sopravvivenza oltre i 5 anni sia nei 75 casi di cancro nelle donne gravide che in 402 casi di cancro del collo in donne non gravide di età inferiore ai 35 anni, il che ha fatto concludere all'Autore che la gravidanza non influenza in nessun modo la prognosi del carcinoma.

Tumori degli annessi

Nella tavola 3 abbiamo suddiviso tali tumori secondo il tipo seguendo la classificazione di Novak, studiandone la sede, la lateralità, la frequenza assoluta e relativa a tutti i tumori da noi riscontrati in gravidanza.

Come si può vedere dalla tavola, la nostra casistica, che per altro è limitata (23 casi), non presenta alcun caso di cisti dermoide dell'ovaio in gravidanza nè di tumore bilaterale nè di tumore maligno. Mc Kerron su 862

tumori ovarici complicanti la gravidanza riporta il 32 % di cisti dermoidi; Vozza su 109 tumori ovarici colleziona 29 cisti dermoidi, pari al 26 %; Lomeo e Maggiora-Vergano su 27 casi di tumori ovarici in gravidanza, riscontrati presso la Clinica Ostetrica-Ginecologica dell'Università di Roma nel decennio 1949-1959, riporta 8 cisti dermoidi con una percentuale del 30,2 %. Grimes e Coll. riferiscono una serie di cisti ovariche in gravidanza, delle quali 7 (4 %) erano bilaterali; nel materiale esaminato da Vozza il tumore ovarico è risultato bilaterale nel 4,6 %.

Tav. 3 – 23 CASI DI TUMORE DEGLI ANNESSI IN GRAVIDANZA, SECONDO IL TIPO

TIPO	MONOLATERALI		TOTALE		
	Destra	Sinistra	N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumori in gravidanza
Pseudocisti	2	5	7	*30,5*	*5,2*
Cistoadenoma sieroso	7	6	13	*56,6*	*9,6*
Cistoadenoma pseudomucinoso	1	—	1	*4,3*	*0,7*
Fibroma ovarico	1	—	1	*4,3*	*0,7*
Cisti infralegamentarie	—	1	1	*4,3*	*0,7*
TOTALE	**11**	**12**	**23**	***100,0***	***16,9***

Continuando l'esame dei dati sovraesposti, osserviamo come l'incidenza maggiore del tumore degli annessi riguardi il cistoadenoma sieroso dell'ovaio, che costituisce oltre il 56 % dei casi, mentre le pseudocisti follicoliniche e luteiniche complessivamente raggiungono una percentuale del 30,5 %. La nostra casistica comprende inoltre un cisoadenoma pseudomucinoso, un fibroma ovarico ed una cisti infralegamentaria.

Per confronto con i nostri dati riportiamo le frequenze riscontrate da Bettocchi su 34 casi di tumori ovarici o paraovarici in gravidanza, operati presso la Clinica Ostetrica-Ginecologica della Università di Roma nel periodo 1946-1958. L'Autore presenta:

Cisti dermoidi	7	casi	(20,6 %)
Cisti follicolari	12	casi	(35,3 %)
Cisti luteiniche	4	casi	(11,8 %)
Cisti paraovariche	9	casi	(26,5 %)
Cistoadenoma sieroso	1	caso	(2,9 %)
Carcinoma ovarico	1	caso	(2,9 %)

Vozza, nel materiale della Clinica Ostetrica-Ginecologica « L. Mangiagalli » di Milano dal 1906 al 1931, su 68.887 gravide riporta 109 casi suddivisi come segue:

Cisti dermoidi	29	casi	(26 %)
Cisti paraovariche	27	casi	(24 %)
Tumori cistici in senso lato	52	casi	(49 %)
Tumore maligno (*a*)	1	caso	(1 %)

(*a*) In parte solido, in parte cistico.

A completamento dello studio sulla frequenza dei tumori degli annessi complicanti la gravidanza, riferiamo che essa nel nostro materiale è dello 0,2 % su tutte le ricoverate ostetriche e del 9,1 % su tutti i tumori degli annessi considerati nello stesso periodo di tempo (253 casi). Lomeo e Maggiora-Vergano riportano la frequenza 0,1 % di tumori ovarici fra le gravide e 3,1 % di gravide su tutte le ricoverate per tumori ovarici. Vozza riporta una percentuale dello 0,1 % di tumore ovarico in gravidanza, mentre Colla su 10.000 gestanti ricoverate in un decennio presso la Clinica Ostetrica-Ginecologica dell'Università di Parma riporta 20 casi pari allo 0,2 %. Booth su una analisi di 50 cisti ovariche in gravidanza riporta una incidenza di un caso ogni 591 (0,2 %). Moracci dà una frequenza dello 0,1 %.

Infine, considerando il rapporto fra i tumori complicanti la gravidanza, Roques riferisce 245 casi di fibroma e 63 casi di tumori ovarici, un cioè un rapporto di 4 : 1.

Nella nostra casistica, essendo 70 i fibromi e 23 i tumori ovarici, il rapporto è pure di 4 : 1.

Tav. 4 – 23 CASI DI TUMORE DEGLI ANNESSI IN GRAVIDANZA

CLASSI DI ETÀ — PARITÀ	TUMORI IN GRAVIDANZA	TUMORI DEGLI ANNESSI IN GRAVIDANZA			
		N	Distribuzione percentuale	Per 100 casi di tumore in gravidanza	
				della stessa classe di età o parità	in totale
Per classi di età					
21-30	45	12	*52,2*	*26,7*	*8,8*
31-40	69	10	*43,5*	*14,5*	*7,4*
41-50	22	1	*4,3*	*4,5*	*0,7*
TOTALE	**136**	**23**	***100,0***	***16,9***	***16,9***
Secondo la parità					
Nullipare	40	6	*26,1*	*15,0*	*4,4*
Pluripare	86	17	*73,9*	*19,8*	*12,5*
Multipare	10	—	—	—	—
TOTALE	**136**	**23**	***100,0***	***16,9***	***16,9***

Nella prima sezione della tavola 4 sono raggruppati i tumori degli annessi per classi di età. L'incidenza maggiore si è avuta nel decennio 21-30 anni, che nel nostro materiale rappresenta oltre il 52 %; assai elevato risulta pure il numero dei casi nel decennio 31-40 anni che supera il 43 %. Infine al di sopra dei 40 anni abbiamo riscontrato un solo caso, che rappresenta la percentuale del 4,3 %. Il Bettocchi, su una casistica di 34 tumori ovarici e paraovarici operati in gravidanza, riporta le seguenti frequenze:

21-30 anni	20	casi	(58,8 %)
31-40 anni	12	casi	(35,3 %)
41-50 anni	2	casi	(5,9 %)

Come si vede dalla osservazione dei dati in nostro possesso, l'età più colpita da tumori degli annessi in gravidanza è quella più giovane, come del resto è confermato dalla casistica di Bettocchi. I rapporti fra tumori degli annessi in gravidanza e parità risultano dalla seconda sezione della tavola 4.

Il dato più evidente è l'assenza nella nostra casistica di tumori degli annessi complicanti la gravidanza nelle multipare, cioè nelle donne che hanno avuto più di tre parti, che per altro costituiscono il 7,4 % di tutti i casi di tumori da noi riscontrati in gravidanza. Viceversa le pluripare, cioè le donne che hanno partorito fino a tre figli, costituiscono il 73,9 % delle gravide con tumore degli annessi. Riportiamo per confronto i dati della casistica di Bettocchi, raggruppati secondo la nostra suddivisione per parità: 6 nullipare, 19 pluripare, 8 multipare.

Lo studio della nostra casistica riguardo i tumori degli annessi in gravidanza ci ha permesso inoltre di raccogliere i seguenti dati:

a) su 7 ricoverate per cisti ovarica nel 1° trimestre di gestazione, 6 sono state sottoposte ad intervento. In particolare in 5 casi è stata eseguita l'ovariectomia ed in un caso è stata praticata la resezione ovarica. Di queste operate, soltanto 2 hanno avuto interruzione abortiva della gravidanza, rispettivamente in decima e quindicesima giornata;

b) quattro delle gravide con tumore degli annessi erano state ricoverate con metrorragia da aborto inevitabile e sono state sottoposte ad ovariectomia, appena le condizioni locali e generali lo permisero;

c) in 8 casi vi era una gravidanza ectopica. La laparotomia eseguita in queste pazienti, sopratutto per l'esito della gravidanza extrauterina, ha permesso di praticare contemporaneamente in 5 casi l'ovariectomia, in 2 casi la resezione ovarica ed in un caso l'enucleazione della cisti para-ovarica;

d) infine, nelle quattro gravide ricoverate a termine di gravidanza o nell'imminenza del travaglio di parto, è stato eseguito il taglio cesareo e l'ovariectomia. Per inciso riferiamo che in uno di questi casi vi era un distacco di placenta normalmente inserita. Ci sembra opportuno mettere in evidenza che, anche dopo l'avvenuta interruzione abortiva della gravidanza complicata da tumore ovarico, nei nostri 4 casi è stata eseguita la laparo-ovariectomia. Ciò per evitare la possibile torsione sul peduncolo del tumore, come si verifica frequentemente in puerperio quando sia stato permesso il parto per le vie naturali (un caso su 5 di sindromi addominali acute secondo Conill Montobbio).

Per quanto riguarda l'influenza del trauma operatorio sul destino della gravidanza nelle operate di tumore ovarico, la nostra casistica presenta 2 aborti su 6 operati cioè 33,3 %. Per confronto citiamo le casistiche di Lomeo e Maggiora Vergano, con 3 aborti su 23 operate di cisti ovarica nei primi 6 mesi di gravidanza (13 %), e di Bettocchi, con 9 aborti su 34 tumori ovarici e paraovarici operati in gravidanza (26,5). Quest'ultimo Autore, su 97 interventi eseguiti in gravidanza tra il 1° e il 6° mese per varie

affezioni complicanti la gravidanza e comprendenti anche 34 tumori ovarici, riferisce 12 aborti con una percentuale dell'11,9 %. Quindi l'elevato numero di aborti in seguito ai traumi operatori riscontrati a carico dei tumori ovarici, deve mettersi in relazione all'azione traumatica sul corpo luteo gravidico che ha, come è risaputo, una fondamentale importanza nel mantenimento della gravidanza nei primi mesi.

RIASSUNTO

Sono stati studiati 136 casi di tumore dell'utero o degli annessi in gravidanza riscontrati su 12.875 ricoverate di pertinenza Ostetrica presso la Divisione Ostetrica-Ginecologica dell'Ospedale Civile di Venezia-Mestre durante gli anni 1957-1962.

Di questi casi, 23 (0,2 %) erano a carico degli annessi e 113 (0,9 %) a carico dell'utero (compreso 1 solo caso di tumore maligno, precisamente un carcinoma della portio). Fra i tumori dell'utero la maggiore incidenza è per il fibroma (61,9 %), mentre per i tumori degli annessi la frequenza maggiore risulta per il cistoadenoma sieroso (56,6 %). Fra i vari tipi di tumore ovarico in gravidanza è da rilevare l'assenza delle cisti dermoidi.

Su 136 casi di tumori complicanti la gravidanza 17 casi (12,5 %) erano concomitanti ad una gravidanza ectopica, in 66 casi (48, 5 %) la gestazione fu interrotta nei primi mesi ed infine in 53 casi (39,9 %) la gravidanza è giunta al termine. In questi ultimi il parto è stato espletato per via vaginale in 39 casi, mentre negli altri 14 casi è stato necessario praticare il taglio cesareo.

RÉSUMÉ

On examine 136 cas de tumeur de l'utérus ou des annexes pendant la grossesse, observés dans 12.875 femmes hospitalisées, de ressort obstétrique, chez la division Obstétrique-Gynécologique de l'« Ospedale Civile » à Venise-Mestre dans la période 1957-62.

Parmi ces cas, 23 (0,2 %) concernaient les annexes et 113 (0,9 %) l'utérus (y compris un cas de tumeur maligne, et précisement un carcinome de la portio).

Parmi les tumeurs de l'utérus, le fibrome présente l'incidence la plus haute (61,9 %); parmi les tumeurs des annexes, la fréquence la plus élevée est observée pour le cystadénome séreux (56,6 %). On doit souligner l'absence de kystes dermoïdes parmi les différents types de tumeurs de l'ovaire pendant la grossesse.

Sur 136 cas de tumeurs compliquant la grossesse, 17 cas (12,5 %) accompagnaient une grossesse ectopique; dans 66 cas (48,5 %) la grossesse a été interrompue pendant les premiers mois; en 53 cas (39,0 %) la grossesse a atteint son terme. Pour ce qui concerne ces derniers cas, on a observé 39 cas de couche par voie vaginale et 14 opérations césariennes.

SUMMARY

136 cases of neoplasms of uterus and surrounding sites during pregnancy, have been studied among the 12,875 patients in the Obstetrical-Gynaecology department of the Venezia-Mestre civil hospital, during the years 1957-1962. Of these cases, 23 (0.17 %) concerned surrounding sites and 113 (0.88 %) concerned the uterus itself (including 1 sole case of malignant neoplasm).

Among tumours of the uterus, the most frequent were fibromas (61.94 %) whereas for surrounding sites they were serous adenoma-cysts (56.52 %).

Among the various types of ovary tumours during pregnancy, the absence of dermoid cysts is to be noted. Among the 136 cases of tumours during pregnancy, 17 cases (12.50 %) were together with ectopic gestation, in 66 cases (48.52 %), the pregnancy was interrupted during the first few months and in 53 cases (38.98 %) the pregnancy reached its full term. For the latter, the births were by vaginal passage in 39 cases, whereas the remaining 14 were caesarean.

BIBLIOGRAFIA

ARENAS N., R. A. VOTTA : *Carcinoma del collo uterino e stato gravido-puerperale.* Rev. As. Med. Argent. 72/2, 64-68, 1958.

BENATI R. : *Frequenza, diagnosi e attuali indirizzi terapeutici del cancro del collo in gravidanza.* Riv. Ost. Gin. Prat. 43/1, 3-16, 1961.

BETTOCCHI S. : *Sull'influenza di interventi operatori nel caso della gravidanza (considerazioni su 101 casi.* La Clin. Ost. Gin. 42, 253, 1960.

BOLOGNA U. : *Cancro del collo dell'utero e gravidanza.* Clin. Ost. Gin. 56/6, 350-367, 1954.

BOOTH R. T. : *Tumori ovarici in gravidanza.* Inst. of. Obstet and Gynecol. 21/2, 189-193, 1963.

COLLA L. : *Tumori ovarici in gravidanza.* Quad. Clin. Ost. Gin. 15/8, 541-560, 1960.

CONNIL MONTOBBIO V. : *Trattato di Ginecologia tecnica terapeutica Ginecologica.* Casa Ed.Ambrosiana, Milano 1959.

DA ROCHA PITTA H. : *Alcune vedute sul fibromioma associato alla gravidanza.* Rev. Bras. Cir. 27/1, 67-89, 1954.

DE MARCHI A, ROMAGNOLO A. : *Miomectomia in gravidanza.* Ann. Ost. Gin. 88/11, 1.059-1.079, 1958.

GAGLARDI F. : *Cancro dell'utero in gravidanza e puerperio.* Attual. Ost. Gin. 3/6, 1.177-1.196, 1957.

GOISIS M., PARDI A. : *Cancro cervicale e gravidanza.* Ed. Zuffi, Bologna, 1950.

GRIMES W. H. JE., BARTHOLOMEW R. H., COLVIN E. D., FISH G. S., LESTER W. M. : *Cisti ovariche complicanti la gravidanza.* Am. J. Obst. Gynec. 68, 594, 1954.

KINCH R. A. H. : *Fattori che influenzano la prognosi del carcinoma del collo dell'utero in gravidanza.* Am. j. Obst. Gynec. 82, 45, 1961.

LOMEO A. M., MAGGIORA-VERGNANO T. : *Tumori ovarici e gravidanza nella Clinica Ostetrica e Ginecologica della Università di Roma durante il decennio 1949-1959.* Min. Gin. 13/7, 405-408, 1961.

MAURIZIO E. : *Manuale di Clinica Ostetrica e Ginecologica.* Vol. I. Soc. Editrice Universo, Roma, 1961.

Mc. KERRON : *Gravidanza, travaglio e parto associati a tumori ovarici.* Ed. Rebman Ltd, London, 1903.

MORACCI E. : *Ostetricia e Ginecologia.* Vol. II. Ed. Idelson, Napoli 1957.

ROQUES F. W. : *Gravidanza complicata.* Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Obstet.), 48/1, 512, 1955.

SEPTIEN M. : *Gravidanza, mioma e miomectomia.* Ginec. Obstet. Mex. 9/3, 195-206, 1954.

VOZZA F. : *I tumori ovarici e paraovarici nei loro rapporti con i diversi periodi della fase gravidica.* Ann. Ost. 2, 889, 1932.

ZUCKERMANN C. : *Cancro e gravidanza, Sintesi e osservazioni.* Gin. Obst. Mexico. 8/6, 391-396, 1953.

ZUCKERMANN C. : *Cancro del collo uterino e gravidanza.* Rev. Obst. Gin. 15/2, 777-793, 1955.

D – QUESTIONI TECNICHE E ORGANIZZATIVE

Prof. ENRICO ANGLESIO – Prof. GIACOMO MOTTURA
dell'Istituto di Oncologia e dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Torino

LA REGISTRAZIONE DEI TUMORI

La ricerca statistica come mezzo di studio e di profilassi ha una applicazione sempre più vasta nel campo dei tumori maligni. Essa consente di analizzare le condizioni geografiche, etnografiche e ambientali connesse in qualche modo con le affezioni tumorali e può talora indirizzare l'igienista o il clinico per l'applicazioni di misure profilattiche o di cure tempestive.

Come è noto, la fonte di informazioni più largamente usata è costituita dalle denuncie di morte. I dati sulla *mortalità* offrono una misura assai consueta del cancro come causa di morte in una data popolazione. In Italia questi dati sono raccolti nell'Annuario di Statistiche Sanitarie dell'Istat (1) e sono abbastanza dettagliati perchè indicano: *la causa della morte, l'età, il sesso, la professione, le concause, la residenza.* Notizie assai utili allo statistico e, come si vede, piuttosto numerose, tali da costituire una raccolta di informazioni sufficienti per illustrare la distribuzione delle neoplasie secondo vari parametri come la sede, il sesso, la località geografica di residenza, la posizione anagrafica.

È noto tuttavia che obiezioni sono state sollevate sul valore dei dati della mortalità, che pure sono assai utili per molti impieghi. Secondo Case (2), Evang e Pedersen (7), Pedersen (12), Tuyns (16) ed altri, i dati ufficiali delle statistiche di mortalità peccano di importanti deficienze e di alcune debolezze. Intanto queste statistiche sono pubblicate con un certo ritardo; poi, una delle deficienze più lamentate sta nella provenienza di queste diagnosi di tumore da fonti diverse, cioè dai medici denuncianti, il cui variabile criterio di valutazione è ovviamente comprensibile. Si nota poi che questi dati anagrafici sono per lo più scheletrici, telegrafici; nè va dimenticato il fatto, sottolineato da Case (12), della difficoltà diagnostica di certi tipi di neoplasie, difficoltà che, specialmente per le persone anziane, è facilmente superata con la trascuratezza nella ricerca della vera causa di morte.

La incompletezza delle denuncie di morte è spesso favorita anche dal mancato riscontro di molte diagnosi con la biopsia o con l'autopsia. Il che si può verificare o per una difficoltà intrinseca nella diagnosi (cosa che avviene per alcuni organi), o per mancato collegamento fra Istituti di diversa attività, egualmente interessati al problema dei tumori. L'esempio citato da Smithers (14) di un controllo eseguito su 84 casi di tumore polmonare, in cui la diagnosi risultò errata al controllo autoptico nel 42 % dei casi, è abbastanza significativo. Altri esempi di questo tenore non mancano, anche in casa nostra. Ricordiamo in proposito, che in una revisione di tutti i casi di linfomi seguiti dalla Sezione Istopatologica del nostro Istituto, solo dal confronto con i dati forniti dalle Sezioni Cliniche poteva scaturire un più efficace ed esatto riconoscimento della diagnosi istologica.

Le statistiche della *morbosità* sono più aderenti alla richiesta dello statistico per completezza di dati. In Italia, sempre nell'Annuario di Statistiche Sanitarie dell'Istat (1), noi troviamo i dati riguardanti i dimessi dagli Istituti di cura suddivisi per: *sesso, età, professione, durata della degenza, residenza.* Tutte queste informazioni sono abbastanza soddisfacenti per uno studio generico del problema e offrono già un quadro complessivo della situazione.

Se però esaminiamo da vicino questi elenchi si nota come anche essi presentino dei difetti, particolarmente quanto ai dati di convalida della diagnosi, dello stadio di malattia o del trattamento subito dai pazienti. Inoltre proprio negli elenchi citati non sono inclusi i dimessi dai convalescenziari e dai cronicari, dove convergono la maggior parte delle persone anziane, fra cui si trova appunto un gran numero di neoplasie. Da questi dati mancano inoltre tutti quelli che si riferiscono ai tumori cutanei, che spesso vengono curati ambulatoriamente e non vengono inseriti in nessun'altra statistica.

Va anche notato, a proposito di questi elenchi, cha la differente letalità dei vari tipi di tumore e la morbosità per tumori, più elevata nelle età in cui l'uomo può facilmente soccombere anche per altri processi morbosi, rendono piuttosto difficile un giudizio obiettivo su delle cifre crude.

I dati ricavati dai Centri Oncologici, che ovviamente dovrebbero fornire le garanzie maggiori quanto ad accuratezza nella diagnosi, se pure offrono informazioni di alto valore per lo studio più approfondito dei malati, hanno a loro volta l'inconveniente di disporre di una limitata scelta di tumori. I più numerosi sono indubbiamente utero e mammella nelle donne, polmone, prostrata e stomaco per gli uomini. Altre neoplasie sono meno frequenti e difettano quasi del tutto le neoplasie infantili, i tumori del sistema nervoso e altri tumori che sono campo riservato di altri specialisti. Sarebbe invece importante conoscere la proporzione vera dei tumori in una data popolazione (7, 12).

Maggior precisione, quanto a ricchezza di dati e a notizie complementari, vien fornita dalle cosidette *ricerche ad hoc*, cioè da inchieste parti-

colari su singoli tipi di neoplasie, sulla sopravvivenza (11), sui risultati della terapia, sulla diagnostica e così via.

L'importanza di questi studi non ha bisogno di essere illustrata. A tutti sono note le inchieste americane e britanniche che hanno richiamato l'attenzione sull'importanza del fumo di tabacco nella genesi del cancro polmonare (8, 15), scaturite proprio da ricerche di questo tipo. Contributi di notevole valore, a questo riguardo, sono stati forniti anche da ricercatori italiani.

Lo scopo e la finalità di queste indagini sono limitati ad un settore piuttosto ristretto e non possono ovviamente essere generalizzati, almeno in molti casi, anche se i soggetti studiati possono fungere talora da campione di una popolazione determinata.

Un ultimo tipo di informazione statistica, in questo campo, si è aggiunto ai precedenti in questi ultimi venti anni, con la creazione dei *Registri dei Tumori*, che sono istituzioni destinate a raccogliere in modo permanente i dati informativi di tutte le neoplasie. Lo scopo di queste istituzioni è di fornire un quadro il più possibile completo e preciso della incidenza della malattia tumorale in un determinato distretto geografico. Vi sono anche Registri Ospitalieri, che sono, come il nome ricorda, destinati a raccogliere i dati di un determinato Ospedale. Ma queste ultime istituzioni sono a carattere più ristretto e limitato.

La registrazione permanente dei tumori effettuata nelle istituzioni ricordate rappresenta un sistema moderno, che assolve scopi ben determinati. Innanzitutto dà notizia di tutti i *nuovi casi* verificatisi nella regione o nel territorio, poi raccoglie tutte indistintamente le neoplasie. Dato il carattere di malattia cronica della neoplasia (10), la cui evoluzione è variabile per durata e gravità, la registrazione effettuata in modo rigoroso permette non solo di avere notizie dell'esistenza del caso, ma anche informazioni sulla sua evoluzione e sulla influenza che nel decorso possono avere la terapia, l'età, la razza, la famigliarità, l'ambiente, ecc.

Un Registro dei Tumori deve avere tre principali fonti di informazione:

a) gli *Ospedali*, le *Cliniche* e i *Medici* pratici che forniscono notizie di natura clinica evolutiva;

b) gli *Istituti Patologici*, che ragguagliano sulla diagnosi istologica;

c) gli *Uffici Anagrafici*, che segnalano i decessi.

Nel corso di una malattia tumorale l'evoluzione porta il paziente ad incappare in una delle maglie di questa vasta rete di segnalazioni.

L'esperienza di questi ultimi 10 anni ha insegnato come l'utilità del Registro dei Tumori sia nettamente al di sopra dei dati forniti dalle statistiche crude di mortalità e di morbilità. Mentre infatti queste ultime sono essenzialmente delle visioni retrospettive del fenomeno, che di questo danno una visione statica, la registrazione permanente fornisce non solo

uno studio epidemiologico di maggior precisione, ma anche una sequenza più completa e viva del fenomeno morboso nella sua evoluzione e sotto l'influenza dei più vari fattori. I dati ricavati da questi registri, poichè sono basati su modelli sempre eguali e subiscono un vaglio di controllo attraverso molteplici fonti, permettono di impostare ricerche in numerosi campi della cancerologia e servono egregiamente di base a studi più approfonditi e circoscritti, come le ricerche ad hoc (12).

L'utilità del Registro è sottolineata da Pedersen con l'esempio dei tumori laringei, i quali, secondo le statistiche crude, venivano denunciati come egualmente ripartiti fra maschi e femmine. Dopo la instaurazione del Registro Norvegese dei Tumori, queste cifre sono state corrette ed i tumori laringei sono risultati 10 volte più numerosi nei maschi rispetto alle femmine. I tumori laringei delle donne sono stati riconosciuti quasi tutti come tumori dell'ipofaringe, che sono piuttosto frequenti nel sesso femminile in quelle zone (12).

La registrazione dei tumori ha indubbiamente anche delle limitazioni e dei difetti, ma non vi è dubbio che oggi rappresenti un mezzo di studio basilare e importante della malattia tumorale, specie per quei Paesi che posseggono una organizzazione sanitaria efficiente.

Perchè il sistema di registrazione dia buoni frutti occorre che la ricerca dei tumori venga fatta in modo capillare e sistematico, attraverso medici o personale delle professioni sanitarie appositamente istruito. Bisogna che i formulari di notifica siano chiari, precisi, completi e al tempo stesso non troppo complicati, per soddisfare le molte esigenze e conciliare la praticità con l'efficienza del sistema. L'esperienza insegna che quando la popolazione, su cui si esercita l'indagine, si aggira intorno ai 3-4 milioni di abitanti e non supera questa cifra, il lavoro di registrazione avviene in modo ottimale e con una certa economia di esercizio rispetto ai dati informativi forniti.

I Registri dei Tumori non riescono tuttavia a segnalare *tutti* i casi di tumore di un determinato territorio. Per ragioni che sfuggono, un certo numero di casi, più o meno grande, a seconda dell'efficienza sanitaria del territorio, non viene segnalato. Questo succede per tutti i registri e si verifica anche nei Paesi dove la denuncia dei tumori è obbligatoria per legge, come la Norvegia, la Cecoslovacchia, la Russia (3). Tuttavia l'esperienza di nazioni come la Danimarca (4), la Norvegia (7, 12), alcune regioni del Canadà, dell'Inghilterra (13), degli Stati Uniti hanno fornito prove di buon funzionamento di questi Registri.

Per gli studiosi del problema dei tumori non è possibile, oggi, limitare le informazioni a dei dati crudi e incompleti. Per carpire qualcosa di più del mistero dei tumori oggi è importante avere molti dati d'insieme. Le ricerche epidemiologiche recenti hanno reso nota una ripartizione della malattia tumorale molto diversa fra regioni e popolazioni differenti. Il fenomeno clinico della neoplasia può essere identico nelle manifestazioni ter-

minali, ma sembra diverso nella sua essenza e nella ripartizione in Africa, in Asia o in Europa (5, 6, 9).

La complessità e molteplicità delle cause dei tumori sono tali da rendere necessario un più approfondito sistema di ricerca epidemiologica ed un più vasto filtro di notizie utili. Con tali informazioni riuscirà possibile rendere operanti gli scopi dei Registri dei Tumori che si possono così riassumere:

1) migliorare in futuro la precocità delle cure; 2) aumentare le conoscenze sulla incidenza dei tumori maligni e sui rapporti con lo stato sociale e con l'ambiente; 3) fornire indicazioni per ricerche di nuovo tipo sulla etiologia; 4) dare un prospetto più esatto della sopravvivenza.

Sotto questo profilo la Registrazione dei Tumori rappresenta oggi un mezzo che si affianca a quelli già esistenti, a vari livelli, nella lotta contro i tumori.

RIASSUNTO

Tra le molte obbiezioni che sono state sollevate a proposito di statistiche sui tumori maligni le più significative sono:

1) che si basano soprattutto sui dati della mortalità;
2) che sono raccolte con criteri differenti da ospedale a ospedale;
3) che la mancanza di collegamento fra diverse istituzioni rende imprecisa l'attribuzione diagnostica e la conoscenza della evoluzione di queste malattie.

Le informazioni provenienti dai Centri per lo Studio dei Tumori dovrebbero fornire dei dati più precisi, ma queste istituzioni raccolgono casistiche piuttosto ristrette a determinati settori della malattia tumorale.

Lo studio statistico ideale viene effettuato con i Registri dei Tumori, che devono essere circoscritti ad una popolazione non superiore ai 3 milioni o 4 milioni di abitanti, devono raccogliere dati in modo rigoroso e uniforme e servirsi di tre tipi di informazioni: 1) quelle derivate dai dati clinici; 2) quelle fornite dagli istituti patologici; 3) quelle anagrafiche.

RÉSUMÉ

Parmi les nombreuses objections faites sur les statistiques des tumeurs malignes on énonce les plus remarquables, à savoir:

1) que ces statistiques se basent surtout sur les données de mortalité;
2) que les données sont rassemblées avec des critères divers par chaque hôpital;
3) qu'à cause du manque d'une liaison entre les différentes organisations, une exacte attribution diagnostique et une connaissance de l'évolution de ces maladies ne sont pas possibles.

Les renseignements provenant des Centres pour l'Etude des Tumeurs devraient fournir de données plus précises, mais ces organisations relèvent seulement une casuistique limitée à des secteurs particuliers des maladies tumorales.

L'étude statistique idéale est celle effectuée par les Registres des Tumeurs qui devraient être limités à une population non supérieure à 3 ou 4 millions d'habitants et devraient recueillir des données exactes et uniformes en utilisant:

1) les renseignements dérivés des données cliniques;
2) les renseignements fournis par les Instituts de pathologie;
3) les renseignements des registres de l'état civil.

SUMMARY

Among the many objections that have been raised concerning statistics on malignant tumours, the most significant are the following:

1) that they are based mainly on mortality data

2) that they are collected with different criteria from hospital to hospital

3) the lack of liason between the various hospitals makes diagnosis unprecise and also the knowledge on the evolution of such diseases.

The information supplied by Centres for study of tumours should be more precise, but case histories collected by such are of a rather restricted nature concerning specific sectors of cancer forms.

The ideal statistical study is by Cancer Registers, each of which should be limited to a population of 3 or 4 million. The data should be collected in a strictly uniform manner and concern three types of information : 1) that from clinical data; 2) that supplied by pathological institutes; 3) that from population registers.

BIBLIOGRAFIA

1) ISTAT: *Annuario di Statistiche Sanitarie 1956*. Roma, 1959.

2) R. A. M. CASE : *Cohort analysis of mortality rates as an historical or narrative technique*. Brit. J. Prev. Soc. Med. 1956, *10*, 159.

3) A. V. CHAKLIN : *Geographical differences in the distribution of malignant tumours*. Bull. Org. Mond. Santé 1962, *27*, 337.

4) J. CLEMMESEN : *The Danish Cancer Register*. Dan. Med. bull. 1955, *2*, 124.

5) P. F. DENOIX : *Documents statistiques sur la morbidité par cancer dans le monde*. Monogr. nº 1 Inst. Nat. Hyg. Paris, 1952.

6) Edit.: *Cancer research and epidemiology*. Med. Off. 1962, *58*, 198.

7) K. EVANG a. E. PEDERSEN : *Public health aspects of cancer control*. J. Chron. Dis. 1960, *11*, 49.

8) E. C. HAMMOND a. D. HORN : *Smoking and death rates - Report on forty-four months of follow up of 187,783 men*. J. A. M. A. 1958, *166*, 1159.

9) J. LEGUERINAIS, P. F. DENOIX, et L. MAUJOL : *A propos de l'évolution de la mortalité par cancer dans le monde*. Bull. Inst. Nat. Hyg. 1958, *13*, 621.

10) J. J. MORTON a. J. H. MORTON : *Cancer as a cronic disease*. Ann. Surg. 1953, *137*, 68.

11) A. M. PANDOLFI : *Contributo allo studio della sopravvivenza dei pazienti cancerosi*. Tumori 1960, *46*, n. 1.

12) E. PEDERSEN : *Some uses of the cancer registry in cancer control*. Brit. J. Prev. Soc. Med. 1962, *16*, 105.

13) P. M. PAINE : *Cancer registration – planning and policy*. Postgrad. Med. J. 1961, *37*, 350.

14) D. W. SMITHERS : *A clinical prospects of the cancer problem*. E. & S. Livingstone Ltd. Edimburgo 1960.

15) *Smoking and Health* – Pitman Med. publ. Co. Ltd. 1962, London.

16) A. J. TUYNS : *La mésure du cancer dans une collectivité*. Comun. Pers. O. M. S. 1962.

Prof. Luciano Balli
Presidente della Sezione provinciale di Forlì della Lega italiana per la lotta contro i tumori

L'ISTITUZIONE DI UN REGISTRO ITALIANO DEL CANCRO

La mia lunga esperienza pratica in servizi cancerologi, unita all'attività eminentemente sociale svolta nella Lega italiana per la lotta contro i tumori, mi hanno convinto sulla necessità che sia migliorato il rilevamento dei dati inerenti alla morbosità e alla mortalità per tumori in Italia.

Convinto della reale utilità di tale rilevamento, che deve distinguersi da quello di ogni singolo Istituto od Ospedale per fini a se stanti, ritorno sul concetto che occorre migliorare la preparazione tecnica e formativa dei nostri organi sanitari al fine di rendere moralmente cosciente la categoria dei medici sulla necessità che tutti i casi di tumore siano denunciati.

Per giungere a questo, occorrono anzitutto due condizioni:

— che la classe medica sia più convinta della importanza della statistica in genere e di quella oncologica in particolare; a questo riguardo la inclusione di un eventuale insegnamento di statistica durante i corsi universitari o qualche corso di aggiornamento negli anni successivi non saranno che auspicabili;

— che negli Istituti mutualistici e negli Ospedali sia convenientemente potenziata la figura dell'oncologo, al quale deve spettare la responsabilità dell'impostazione diagnostica e del trattamento nei vari casi oncologici, con l'ausilio, di volta in volta, dei vari collaboratori, medici, chirurghi, specialisti; tale deficienza si nota, ad esempio, nei poliambulatori Inam con grave disguido nell'impostazione del piano terapeutico.

Qualora si arrivi alla obbligatorietà, anche solo morale, della denuncia di ogni caso di tumore, da parte di ogni medico che ne venga a conoscenza, si farà in modo che tutti i moduli, distinguibili secondo la provenienza (dai medici generici, dai luoghi di ricovero, dai laboratori, dagli uffici anagrafici dei Comuni, ecc.), debbano essere inviati ad un apposito Ufficio (che potrebbe chiamarsi Registro Italiano del Cancro o qualche cosa di analogo), che li unisca per ogni nominativo. In tal caso ogni canceroso dovrebbe avere una sola pratica, che lo segue nel suo iter e che è desunta da attestazioni provenienti dalle fonti più disparate.

Per giungere a questo, si faccia anzitutto un ristretto Comitato di studio, cui debbono esser chiamati, secondo la logica, accanto agli organi dello Istat, tecnici qualificati della Sanità pubblica, della Scuola, degli Ospedali, delle Mutue, e si dia ad un Istituto altamente qualificato, quale è la Lega italiana per la lotta contro i tumori, il compito di alta consulenza, come gli compete per la intima conoscenza del problema e per la dotazione di una rete capillare, che potrà essere ulteriormente perfezionata.

Unendo poi gli sforzi di quanti si stanno occupando di statistica dei tumori, con un frazionamento inutile di energie e uno sperpero finanziario non giustificato dai risultati, potremo dare al problema una soluzione facile, che non inciderà in modo sensibile sul bilancio dello Stato.

RIASSUNTO

Premesso che il rilevamento attuale dei casi di morbosità e di mortalità per tumori in Italia è ora del tutto insufficiente, in gran parte per mancanza di una coscienza oncologica nella classe medica italiana e negli Enti preposti (Ospedali, Mutue, ecc.), l'A. consiglia la istituzione di un Registro Italiano del Cancro, sotto la guida della Lega italiana per la lotta contro i tumori, al quale ogni medico debba inviare, almeno per convinzione personale, ogni notizia riguardante i malati comunque osservati e affetti da tumore.

Solo la consultazione di dette cartelle oncologiche, veramente complete, potrebbe permettere all'Istat di dire una parola esatta sulla morbosità e sulla mortalità per tumori in Italia.

RÉSUMÉ

Ayant d'abord souligné que le relevé des cas de maladie et de décès par tumeurs en Italie est à present insuffisant sourtout par le manque d'une conscience oncologique de la part des médecins et des organismes compétents, l'Auteur propose d'établir un Registre Italien du Cancer par les soins de la « Lega italiana per la lotta contro i tumori ». Chaque médecin devrait communiquer à ce Registre, au moins par convinction personnelle, les renseignements concernant les malades atteints d'une tumeur.

L'Institut Central de Statistique, par moyen de ces fiches oncologiques, pourrait être a même d'élaborer des données complètes sur la morbidité et sur la mortalité par tumeur en Italie.

SUMMARY

The Author is of the opinion that present enquiries on actual cases and deaths from cancer in Italy are wholly insufficient, largely due to the lack of an oncology conscience on the part of the medical profession and the various hospitals, clinics etc. He advises the establishing of an Italian Cancer Register under the auspices of the Italian Anti-Cancer League, where every doctor should send — at least voluntarily — all information on patients afflicted with cancer.

Only consulting such complete documentation would enable Istat to give precise information concerning cancer morbidity and mortality in Italy.

Prof. LUIGI BIANCALANA

Direttore dell'Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica dell'Università di Torino

DIFFICOLTÀ DELLA INDAGINE STATISTICA SUI TUMORI IN ITALIA

I buoni risultati che oggi la chirurgia può ottenere nella terapia dei tumori non sono esclusivamente dovuti ai più perfezionati mezzi di indagine e alle ardite soluzioni tecniche, ma anche alle più esatte indicazioni terapeutiche che provengono da una migliore conoscenza del comportamento dei tumori. Tale comportamento può essere valutato solo attraverso lo studio di casistiche molto numerose, che oramai possediamo, applicando ad esse una rigorosa analisi statistica.

L'indagine statistica rappresenta attualmente un importante e insostituibile mezzo di studio per un accertamento dei risultati conseguiti a varia distanza di tempo, specie in rapporto con il tipo istologico, sede, età, sesso, ecc. del paziente. La ricerca statistica si vale di molti mezzi, anche meccanografici, che consentono una rapida e completa revisione dei dati in nostro possesso: in una recente esposizione sui reperti clinico-radiologici del carcinoma bronchiale ne abbiamo potuto valutare e confermare l'importanza.

Tuttavia perchè l'indagine possa risultare fruttuosa per gli scopi che ci prefiggiamo è indispensabile che la raccolta delle notizie sia sempre completa ed esauriente anche dopo la dimissione del malato dalla clinica. Purtroppo constatiamo come sovente vi siano notevoli difficoltà per tale accertamento: spesso mancano notizie dei viventi, per incuria da parte del paziente a rispondere ai nostri questionari o per difficoltà a reperire un nuovo recapito; dei deceduti è spesso arduo o impossibile stabilire esattamente la causa di morte (recidiva?; metastasi?; causa estranea a quella tumorale?).

È ovvio come queste lacune o incertezze su dati di estrema importanza riducano notevolmente le possibilità di raggiungere risultati significativi in una ricerca statistica.

Ci riferiremo, per esempio, ad alcune nostre importanti casistiche di tumori a varia localizzazione:

1) *Carcinoma bronchiale* – Ad oggi sono stati esaminati oltre 1.300 casi. Degli operati nel 12 % circa, nonostante ripetute richieste di notizie,

non si sono ottenute esaurienti risposte; tra i deceduti mancano nel 30 % dei casi elementi per stabilire se la causa di morte è dovuta al tumore o ad altra patologia.

2) *Carcinoma dell'esofago* – Su 150 casi osservati, di cui una cinquantina operati, nel 35 % non si sono potute avere notizie a distanza di tempo; tra i deceduti nel 46 % circa mancano notizie atte a stabilire la esatta causa di morte.

3) *Carcinoma del grosso intestino* – Su 361 casi osservati, 260 sono stati operati: del 47 % circa non si sono più avute notizie, tra i deceduti nel 65 % dei casi (!) mancano sicure notizie al riguardo.

4) *Carcinoma della mammella* – Osservati 252 casi: mancano notizie del 38 % delle pazienti operate; nel 15 % dei deceduti non si è potuta stabilire l'esatta natura della malattia terminale.

Evidentemente per la incompletezza di questi dati i giudizi prognostici non risultano sempre rispondenti alla realtà pregiudicando così le stesse impostazioni terapeutiche.

Ad ovviare a tale inconveniente, su cui richiamiamo l'attenzione delle Autorità Sanitarie, diverse soluzioni possono essere proposte. A nostro avviso potrebbe risultare sufficiente il rilascio di una tessera sanitaria ad ogni paziente in uscita da un ospedale — qualche cosa di simile su piccola scala è già stato fatto da qualche ente mutualistico — con la segnalazione al sanitario curante, con opportune precauzioni, della natura della malattia, dell'intervento eseguito e della necessità di ripetuti controlli. Nel caso di affezione tumorale dovrebbe quindi essere fatto obbligo al medico curante di comunicare a scadenza fissa sulle condizioni del malato o ad un centro sanitario preposto alla raccolta dei dati statistici o allo stesso ospedale. Inoltre, in caso di morte, dovrebbe essere richiesta al sanitario la compilazione di una scheda, da allegarsi alla tessera sanitaria che sarà restituita all'ente o all'ospedale, con tutte le possibili notizie utili, soprattutto se non si è effettuata l'autopsia, per stabilire la esatta natura della malattia terminale e la causa del decesso. In tal modo, anche in Italia, si potrebbero ottenere risultati ancor più significativi nella lotta contro i tumori.

RIASSUNTO

Vengono riferite le difficoltà incontrate nella raccolta dei dati indispensabili per una indagine statistica sui malati operati e dimessi dall'Ospedale per affezioni tumorali.

RÉSUMÉ

On expose les difficultés qu'on a rencontré à recueillir les données indispensables pour une enquête statistique sur les malades operés d'une tumeur et congédiés de l'hôpital.

SUMMARY

The difficulties encountered in the collecting of data necessary for a statistical enquiry on patients operated on and discharged for tumours from the Hospital, are discussed.

Prof. Giovanni Alberto Canaperia – Dott. Irpino Fracasso
del Ministero della Sanità

LE STATISTICHE DEL CANCRO NEL QUADRO DELLA COLLABORAZIONE SANITARIA EUROPEA

La necessità di statistiche sul cancro

È noto che l'impostazione dei programmi di lotta contro i tumori maligni e la valutazione dei risultati hanno come presupposto fondamentale la conoscenza dei dati statistici sulla loro incidenza e prevalenza nei diversi gruppi di popolazione e nelle diverse età e sulla distribuzione ed andamento delle diverse forme.

Le statistiche del cancro hanno quindi una importanza primordiale per le Amministrazioni sanitarie nazionali, alle quali incombe la responsabilità di predisporre, coordinare e pianificare i servizi per la protezione medico-sociale delle popolazioni.

Esse sono altresì di grande utilità dal punto di vista clinico, offrendo un quadro più esatto della frequenza delle varie forme tumorali di quello che può desumersi dalle casistiche personali e fornendo dati preziosi sulla sopravvivenza dei pazienti in rapporto ai diversi interventi. Per il ricercatore i dati statistici sulla frequenza e distribuzione dei tumori nella popolazione ed i loro rapporti di relazione coi differenti fattori ambientali e sociali sono una sorgente preziosa di ipotesi di lavoro, facilitano l'interpretazione di esperimenti eseguiti in laboratorio su popolazioni animali, consentono lo studio epidemiologico delle diverse forme di tumori.

Statistiche di mortalità e morbosità

Fino a poco tempo fa la nostra conoscenza dell'incidenza del cancro nella popolazione era basata principalmente sull'analisi delle statistiche ufficiali di mortalità. Tali statistiche sono state fino al momento attuale la fonte più importante per gli studi sull'andamento dei tumori ed hanno di volta in volta riflesso importanti cambiamenti nell'incidenza delle varie

forme di cancro. L'aumento della mortalità per tumore del polmone, ad esempio, fu già notato sin dal periodo precedente l'ultima guerra mondiale, con le caratteristiche differenze in rapporto all'età, al sesso, all'ambiente urbano o rurale. Ci sono voluti più di 10 anni perchè queste caratteristiche epidemiologiche fossero prese in considerazione dando luogo ad una serie di studi e discussioni sulle cause dell'aumento della mortalità per cancro del polmone. Le statistiche sulla mortalità hanno altresì messo in luce variazioni geografiche e le variazioni di incidenza secondo le classi sociali e permesso di calcolare il rischio di contrarre una specifica forma di cancro insito in alcune professioni (come ad esempio, il cancro della vescica nei lavoratori dell'industria della gomma e il cancro del polmone tra i lavoratori dell'asbesto). È quindi ovvio che le statistiche ufficiali di mortalità siano state e siano tuttora del più grande valore per lo studio del cancro come problema di sanità pubblica. I continui miglioramenti della classificazione delle malattie neoplastiche, grazie a dati più dettagliati, aprono poi nuove vie per l'utilizzazione delle statistiche di mortalità.

Indubbiamente, però, per molti scopi le statistiche della mortalità sono inadeguate, in parte perchè esse mancano di coprire importanti aspetti del problema, in parte perchè non riflettono esattamente l'incidenza della malattia nella popolazione.

Le varie forme di tumori hanno una diversa letalità; mentre alcune conducono invariabilmente alla morte, altre come i tumori della pelle possono guarire fino ad oltre il 95 %. Inoltre la maggior parte dei morti di cancro appartiene ad un gruppo di età nel quale il rischio di morire per cause diverse è molto elevato. Molti malati di tumore muoiono infatti per altre malattie in una fase nella quale il tumore sta avanzando oppure è temporaneamente arrestato ed in queste circostanze la forma cancerosa può non essere menzionata nel certificato di morte. Il certificato di morte dà quindi una rappresentazione deformata dell'incidenza del cancro e non contiene poi informazioni sugli esami o accertamenti diagnostici eseguiti, nè notizie sugli interventi effettuati. Considerando le caratteristiche del cancro ed i problemi che si riferiscono alla sua eziologia, patogenesi e cura, è invece della più grande importanza che lo studio venga diretto sulle primissime fasi del processo morboso. Vi è quindi una necessità assoluta di materiale statistico che dia un quadro più dettagliato, completo e corretto del problema, il che si può solo ottenere per mezzo delle statistiche sulla morbosità. Il materiale statistico sulla morbosità dovrebbe comprendere tutti i nuovi casi di cancro diagnosticato a partire da un determinato periodo in una popolazione ben definita. L'analisi statistica potrebbe così basarsi su tutti i casi conosciuti, sempre restando la possibilità di condurre studi più dettagliati su campioni tratti dall'insieme dei casi stessi. Ciò vale sia se lo studio sia diretto ad indagare la diagnosi, la cura ed il risultato di essa oppure semplicemente ad avere una valutazione correttamente approssimata sulla incidenza e prevalenza della malattia. Premesso che la rac-

colta dei dati possa essere organizzata efficacemente, l'accuratezza di essi dipenderà soltanto dalla qualità e distribuzione dei servizi diagnostici.

Le informazioni sul numero e distribuzione dei casi di cancro nella popolazione possono essere ottenute per mezzo di speciali inchieste o per mezzo di un registro permanente del cancro. Ambedue questi metodi possono essere completati da indagini di massa sulla popolazione. Mentre i primi due metodi consistono nel raccogliere dati su casi già diagnosticati, gli esami di massa sono rivolti a scoprire il massimo numero possibile di casi ignorati in un gruppo definito della popolazione.

Nelle indagini campionarie vengono intervistati componenti della popolazione in modo da ottenere notizie sul numero di casi manifestatisi o esistenti in un periodo di tempo stabilito. L'intervista è di solito limitata ad un certo numero di gruppi familiari selezionati con il metodo del campione, in modo da valutare l'incidenza e la prevalenza della malattia sul totale della popolazione dal quale è stato derivato il campione stesso. Lo scopo di queste inchieste è di solito quello di ottenere informazioni su tutte le malattie e non soltanto sul cancro, e quindi non si possono avere da esse informazioni accurate e dettagliate.

Un metodo più appropriato di inchiesta, per quel che riguarda il cancro, è quello di basarsi su una « rete » a strette maglie di medici e ospedali in una data circoscrizione geografica, onde ottenere informazioni su tutti i casi di cancro scoperti, curati o controllati da essi in un determinato periodo di tempo (per esempio 1 anno). Questo metodo è stato usato con successo in inchieste eseguite negli Stati Uniti d'America.

Il registro centrale del cancro è invece un organismo al quale vengono notificati tutti i casi di tumore e che può definirsi come un Istituto di Ricerca che ha per programma di andare incontro ai bisogni fondamentali dell'Amministrazione Sanitaria, degli Istituti di cura per malati di cancro, e di coloro attivamente impegnati nella ricerca. La notificazione continuativa dei casi di cancro ad un registro permanente migliora l'accuratezza della classificazione nosologica e provvede il materiale di base per gli studi sulla terapia e sulla sopravvivenza. La registrazione continuativa dei tumori offre poi la possibilità di studiare l'andamento nel tempo della loro incidenza e fornisce indicazioni epidemiologiche preziose per l'adozione eventuale di misure di prevenzione per alcune forme della malattia. Occorre infatti rammentare che soltanto pochi ospedali possono raccogliere, in un ragionevole numero di anni, un numero sufficiente di casi di una specifica forma di tumori per intraprenderne un'analisi differenziata.

Il Comitato di Sanità Pubblica del Consiglio d'Europa e le statistiche sul cancro

Il Comitato di Sanità Pubblica dell'Unione dell'Europa Occidentale (U. E. O.), che funziona oggi nel quadro del Consiglio d'Europa e che

comprende i sei Paesi della Comunità Europea più la Gran Bretagna, si era occupato già da tempo del problema della lotta contro il cancro procedendo ad uno scambio di informazioni sulla organizzazione di lotta nei singoli Paesi. Nel 1958 il Comitato stesso, nella sua settima Sessione, decise di iniziare uno studio organico e coordinato sulle statistiche del cancro, al fine, anzitutto di stabilire se i diversi sistemi di raccolta, elaborazione e presentazione dei dati erano tali da consentire un utile confronto delle statistiche stesse e di trarre, in seguito, gli elementi necessari per un perfezionamento ed una uniformizzazione dei servizi statistici sulle neoplasie.

Fu perciò convocato un Gruppo di Lavoro, costituito da esperti rappresentanti le varie amministrazioni nazionali, per studiare la situazione esistente nei vari Paesi e le possibilità di adottare misure intese a migliorare i rilevamenti statistici. Il Gruppo di Lavoro ha tenuto finora cinque riunioni ed ha svolto un lavoro assai interessante sotto diversi aspetti. Durante la prima parte dei lavori sono state riunite le notizie sui mezzi di raccolta dei dati ed i criteri secondo i quali essi venivano elaborati nei sette Paesi, orientando l'esame comparato sulle statistiche della mortalità. I dati sulla morbosità, giudicati di grande importanza e dei quali si è auspicato subito il potenziamento, presentano dei grandi problemi per il loro raffronto, perchè i criteri di raccolta variano troppo da un Paese all'altro.

Lo studio comparativo delle statistiche sulla mortalità fu invece ritenuto subito attuabile tenendo conto delle variazioni nazionali dei metodi di raccolta, dovute alle differenze esistenti nella classificazione clinica delle malattie e nei metodi di codificazione dei certificati di morte. Nel giudicare l'attendibilità delle diagnosi riportate nel certificato di morte, si sono stabiliti diversi criteri di massima: la proporzione dei morti per i quali era stata praticata l'autopsia, l'essere o meno il certificato di morte un certificato confidenziale, la disponibilità dei letti ospedalieri e di metodi diagnostici e la frequenza con la quale questi ultimi vengono impiegati. È stato rilevato che, per alcuni Paesi, i dati non si prestavano a raffronti internazionali ad eccezione degli anni più recenti e fu deciso di limitare lo studio comparativo agli anni successivi al 1954. Fu proposto di raccogliere le statistiche di mortalità secondo le suddivisioni amministrative quali regioni, provincie, distretti urbani o rurali, anche se non pubblicate, essendo questo aspetto dello studio di primaria importanza ai fini epidemiologici.

Notevoli differenze nella mortalità per tumori si riscontrano infatti spesso nelle diverse circoscrizioni, tenendo sempre conto della attendibilità e disponibilità dei dati del censimento e previa standardizzazione per compensare la differente composizione per sesso e gruppi di età.

Il Gruppo di Lavoro ritenne che localizzazioni cancerose che meritavano priorità assoluta fossero quelle del polmone e bronchi, dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino crasso e retto.

Fu intrapreso poi un lungo studio preliminare, con lo scopo di riportare in un formulario i dati sulla mortalità, pubblicati o no, esistenti nei sin-

goli Paesi e di paragonarli traducendoli in un codice per l'elaborazione finale a mezzo di cartoline perforate. Lo studio avrebbe dovuto compiersi in cinque tappe: compilazione del questionario e traduzione in cartoline perforate, confronto delle cartoline per stabilire i dati comuni a tutti i Paesi, tabulazione dei dati comuni in cifre assolute e percentuali, apprezzamento critico delle divergenze statistiche esistenti tra i dati dei singoli Paesi ed esame e studio dei risultati. Il questionario consisteva di tre parti. Nella parte A dovevano essere codificati i dati disponibili o facilmente ottenibili sia come cifre assolute che come quozienti grezzi, quozienti standardizzati, numeri indici, ecc. La parte B conteneva informazioni di carattere generale su alcuni aspetti della situazione sanitaria nei singoli Paesi, quali numero dei medici, numero delle autopsie praticate per il controllo diagnostico, numero dei letti ospedalieri ed impiego dei mezzi diagnostici nel dépistage dei tumori. La parte C del questionario si riferiva a possibili sorgenti di errori, come piccole divergenze nel sistema di codificazione di alcuni Paesi e nella compilazione del certificato di morte.

Il questionario era assai complesso e fu perciò ristudiato e furono anche avanzati dubbi sulla opportunità di codificare i dati disponibili. Come soluzione di compromesso, si propose la compilazione di uno schema indicativo per ogni tabella, l'invio di fotocopie delle testate di varie tabelle, e così via.

Considerando però la necessità di avere dati codificati da poter elaborare rapidamente con sistema meccanografico senza rischiare errori di interpretazione personale, si concordò tuttavia di rielaborare i questionari e di compilarli. I questionari revisionati furono preparati dalle diverse Delegazioni con le annotazioni ed i commenti sulle metodiche nazionali in uso per la raccolta e la pubblicazione dei dati. Furono raccolti così 100 questionari che analizzati hanno fornito 650 cartoline perforate con 95 diverse intestazioni. Le tavole fornirono per la prima volta ai 7 Paesi un'idea sulle statistiche del cancro disponibili con le limitazioni relative e diede indicazioni precise per il lavoro da effettuare per presentare dati uniformi e comparabili.

La documentazione raccolta circa la situazione delle statistiche di mortalità disponibili in Belgio, Francia, Italia, Olanda, Regno Unito, Irlanda, Svezia e Grecia (anche questi due ultimi Paesi avevano compilato i questionari, benchè non facenti parte dell'U. E. O.), con particolare riguardo alle localizzazioni cancerose di speciale interesse per il Gruppo di Lavoro (bronco-polmoni, esofago, stomaco, intestino crasso e retto), mostrava che dette statistiche, per l'intero territorio dei Paesi sopramenzionati, presentavano:

1) la classificazione delle morti come minimo nella categoria della lista intermedia (o lista A) della nomenclatura internazionale. La maggior parte dei Paesi pubblicano però o classificano le morti anche secondo la lista dettagliata (3 o 4 voci);

2) la suddivisione per sesso e per gruppi quinquennali di età;

3) una serie statistica completa, comprendente le localizzazioni cancerose, il sesso e l'età, dal 1954.

Le statistiche per suddivisioni territoriali sono compilate dai vari Paesi seguendo le unità amministrative proprie ad essi (per esempio Contea in Inghilterra, Dipartimento in Francia, Provincia in Italia) con raggruppamento in unità regionali. Per queste unità amministrative le liste sono sufficientemente dettagliate per mostrare le localizzazioni cancerose già menzionate e comprendono anche la suddivisione in gruppi di età variabili da 5 a 20 anni. Le serie statistiche utilizzabili iniziano in generale a livello locale dal 1958.

In alcuni Paesi viene fatta una distinzione nelle statistiche sulle cause di morte tra zone a popolazione urbana ed a popolazione rurale. Una suddivisione grafica sufficientemente dettagliata può però portare allo stesso risultato negli altri Paesi.

Le statistiche sulla morbosità apparivano troppo frammentarie per una prima comparazione. In seguito i questionari in codice sarebbero stati abbandonati e per gli studi da intraprendere sarebbero state preparate delle tavole standard riempite chiaramente. Si propose anche di iniziare studi specifici a carattere propriamente medico sulla morbosità per tumori in gruppi di popolazione. Ricerche comuni ai vari Paesi sulla etiologia dei tumori maligni e più semplicemente sulla relazione tra incidenza dei tumori e diversi fattori professionali, alimentari e familiari avrebbero potuto essere intraprese successivamente.

Si raccomandò anche che un Centro internazionale di documentazione sulle statistiche di morbosità e di mortalità dei tumori fosse stabilito presso il Consiglio d'Europa.

Si raccomandò inoltre che gli Uffici statistici ed altri Istituti competenti in ogni Paese adottassero in futuro sottodivisioni più dettagliate ed omogenee, restringendo i gruppi di età e che inoltre si facesse sempre maggior uso dei mezzi meccanografici ed elettronici; si ritenne che si sarebbe dovuto incoraggiare in futuro studi specifici sulla morbosità e mortalità da tumori su campioni rappresentativi comparabili tra vari Paesi e raccomandare la pubblicazione tempestiva di dati dettagliati dei censimenti.

Fu sottolineato che due principi in ogni aspetto delle attività future dovevano comunque essere rispettati e cioè:

1) tenere sempre in debito conto i sistemi amministrativi nazionali;

2) rimanere aderenti alle raccomandazioni dell'O. M. S., senza interferire con la prassi seguita dagli Uffici nazionali.

Si discusse e si raccomandò, con documento che illustrava le metodiche da seguire, la standardizzazione dei quozienti per gruppi di età ed eventualmente per gruppi professionali. Si raccomandò anche che fossero prese misure perchè fosse possibile ottenere informazioni sulle cause concomitanti di morte maggiori di quel che non fosse già possibile dall'esame del solo

certificato di morte che a volte in alcuni Paesi è anonimo e contenente scarse notizie.

Recentemente è stato preparato un documento sulle procedure seguite nei vari Paesi per la certificazione della morte e sulle notizie contenute nei certificati stessi. Tenendo conto dei limiti delle statistiche di mortalità, questo rapporto costituisce un raffronto estremamente interessante anche ai fini della adozione di nuovi modelli di certificato di morte.

È stata esaminata la possibilità di condurre inchieste campione in quelle suddivisioni geografiche nelle quali si riscontra una più elevata mortalità; a questo proposito è stata emessa una raccomandazione perchè un'inchiesta sulla morbosità sia condotta, sotto gli auspici del Consiglio d'Europa, a mezzo di un questionario di tipo unico per i vari Paesi.

Infine fu pure proposto di rendere il cancro malattia a denuncia obbligatoria. Questa proposta è stata poi modificata in una raccomandazione perchè vengano istituiti sistemi di registrazione efficienti nei singoli Paesi.

Come studio parallelo e comparabile è stato preparato un rapporto contenente tavole statistiche sulla distribuzione geografica delle morti per cancro bronco-polmonare nei rispettivi Paesi, con dati sulla popolazione per gruppi di età e sesso per gli anni 1959-61.

Per le statistiche di morbosità si è discusso anche dei vari tipi di inchiesta che potevano essere condotti e si è accennato all'applicazione del metodo statistico per lo studio dei risultati terapeutici.

Per ultimo è stato affrontato il problema della registrazione dei tumori. Attualmente nessun Paese ha raggiunto uno stadio tale da poter affermare di aver un sistema di registrazione del cancro perfetto. Dopo aver menzionato le sorgenti di informazione sulla morbosità da tumore disponibili nei vari Paesi, il Gruppo di Lavoro ha deciso di preparare un questionario sui diversi metodi di registrazione dei tumori e sulle possibilità di istituire un registro nei vari Paesi. Le risposte al questionario dovranno costituire la base per un rapporto collettivo che sottolinei un metodo uniforme di registrazione del cancro per tutti i Paesi facenti parte dell'accordo parziale del Consiglio d'Europa.

Conclusioni

Gli scopi delle statistiche dei tumori sono già stati accennati nella introduzione. Il breve riassunto delle attività svolte in questo campo dal Gruppo di Lavoro del Comitato di Sanità Pubblica del Consiglio d'Europa mette in rilievo le difficoltà esistenti per il raffronto e la comparazione delle statistiche di morbosità e di mortalità, che sono dovute alla diversa organizzazione sanitaria ed al diverso sistema di raccolta nei vari Paesi.

I lavori del gruppo di studio indicano le metodiche da seguire, oltre che per il confronto dei dati anche per migliorare la raccolta delle statistiche

di mortalità; i vari tipi di certificati di morte in uso sono stati esaminati e riassunti ed è stata raccomandata l'elaborazione successiva dei dati per mezzo della standardizzazione della composizione per gruppi di età della popolazione, a livello nazionale ed a livello regionale.

La pubblicazione congiunta di dati sulla mortalità per suddivisioni territoriali e per vari tipi di tumore offre la base per ulteriori studi epidemiologici. È stata già iniziata la pubblicazione di dati sulla mortalità per cancro bronco-polmonare.

Per quel che concerne le statistiche di morbosità, oltre ad esaminare le varie fonti utilizzabili, quali statistiche delle ammissioni ospedaliere, degli Istituti di assicurazione malattie, dei centri anti-cancerosi, o le possibilità offerte dalle inchieste campionarie specialistiche (quelle rivolte al dépistage della particolare malattia tumorale), il Gruppo di Lavoro ha affrontato il problema base della completa registrazione dei nuovi casi di tumore. Per questa registrazione si sta studiando l'organizzazione ed il funzionamento dei Registri già esistenti, allo scopo di produrre uno schema generale che dei diversi sistemi riassuma le principali caratteristiche e presenti soprattutto considerevoli miglioramenti necessari per l'ulteriore analisi ed utilizzazione dei dati raccolti.

Informazioni dettagliate sono infatti necessarie per gli studi epidemiologici e per l'organizzazione dei servizi medici preventivi e curativi.

Occorre qui ricordare come anche in questo campo delle statistiche sui tumori, come negli altri campi che vanno dalla legislazione sulle sostanze alimentari, sugli additivi alimentari e sull'impiego delle sostanze tossiche in agricoltura, all'istituzione di una zona sanitaria franca ed all'elaborazione di una farmacopea europea, il Comitato di Sanità Pubblica del Consiglio d'Europa svolga un'attività pilota di grande importanza, suscettibile di migliorare gli ordinamenti nazionali nei diversi settori.

RIASSUNTO

Si espone la fase attuale di sviluppo delle statistiche di mortalità e di morbosità e viene riferito brevemente sull'attività svolta in questo campo dal Gruppo di Lavoro per le statistiche del cancro del Comitato di Sanità Pubblica del Consiglio d'Europa.

RÉSUMÉ

On expose la phase actuelle de développement des statistiques des décès et de la morbidité et on décrit brièvement l'activité développée dans ce domaine per le Groupe de travail sur le statistiques du cancer établi par le Comité de Santé Publique au sein du Conseil d'Europe.

SUMMARY

The present stage of development of statistics on morbidity and mortality is dealt with and the activities carried out in such fields, by the working group on cancer statistics, of the Public Health Committee of the European Council are discussed briefly.

Prof. Franco Caravaglios
L. D. di Statistica Sanitaria

ENTI MUTUO-PREVIDENZIALI E RICERCHE SUI TUMORI

Il problema dei tumori è certo quello che più affanna oggi in campo medico le menti degli studiosi e dei ricercatori di tutto il mondo.

E le ragioni sono note: mentre da un lato la terapia dei tumori ha fatto lenti progressi, di contro dall'altro i tumori sono in costante progressivo aumento e rappresentano una delle più gravi cause di malattia e di morte.

Le cifre sono purtroppo assai eloquenti in proposito e non mi permetterò di ricordarle in questa riunione tanto altamente qualificata.

Mi sia consentito, però, di rammentare a me stesso che le cifre delle quali possiamo disporre sull'andamento del fenomeno non sono complete: se abbiamo, infatti, dati di notevole importanza per lo studio della mortalità, non abbiamo peraltro dati di pari significatività per quanto concerne la morbosità.

D'altra parte non vi è chi non veda che il fenomeno della morbosità nel settore dei tumori esige ormai una particolare attenzione essenzialmente nei grandi Enti che svolgono compiti di assistenza sanitaria.

Noi siamo del parere che in tali Enti, nel quadro più vasto di una migliore organizzazione dello studio della morbosità in generale, debbano essere istituiti efficienti settori di ricerche statistiche sui tumori, che abbiano soprattutto il carattere della continuitá di lavoro e che siano affidati a personale chiaramente qualificato ed esperto.

Ciò a nostro avviso è possibile realizzare sin d'ora negli Enti mutuo-previdenziali.

Essi, infatti, hanno già una struttura di organizzazione idonea e rispondente alle principali esigenze di un servizio di ricerche statistiche, provvedono all'assistenza sanitaria di oltre 43 milioni di persone, si servono di attrezzature e di personale distribuiti in tutto il territorio nazionale, posseggono sperimentati servizi statistico-attuariali.

Cade qui opportuno ricordare che siamo alla vigilia della attuazione nel nostro Paese di un programma di medicina preventiva. In tali sensi si sono

unanimemente espressi Enti e studiosi; fra gli altri, favorevolmente ha deliberato il recente Convegno indetto dalla Democrazia Cristiana sui problemi sanitari (30 marzo 1963) che ha concluso i suoi lavori auspicando l'attuazione della prevenzione delle malattie e il rinnovamento delle strutture sanitarie del Paese.

Nel quadro delle suddette prospettive, dunque, ben si inquadra la organizzazione di ricerche statistiche con il fine di accrescere la conoscenza dell'andamento del fenomeno della morbosità.

D'altra parte sullo studio della morbosità in Italia ci richiama anche un recente dato statistico che ci fa vedere che il numero dei morti nel 1962 è aumentato di 40 mila unità nei confronti dell'anno precedente, e ciò è tanto più importante se si pensa che il 1962 fa parte di un periodo di benessere economico largamente riconosciuto e che un importante Convegno, soffermandosi sui progressi sanitari degli ultimi anni, ha indicato a 90-100 anni l'età della morte naturale (vedi Convegno dell'Opera Nazionale Pensionati d'Italia).

A conforto di quanto abbiamo esposto, ci piace rilevare che alcuni Istituti di Assicurazione Malattie, di propria lodevole iniziativa, hanno istituito nelle sedi centrali Centri e Commissioni di consulenza per ricerche nel campo della morbosità e noi stessi abbiamo avuto l'onore di prender parte all'INAM al lavoro di programmazione e compilazione di una scheda destinata proprio ad una ricerca statistica sui tumori.

Di questa iniziativa e dei suoi risultati sarà d'altra parte certamente riferito con maggiori dettagli in altri interventi.

Si tratta, dunque, di passare alla organizzazione di specifici settori con programmi ordinati di ricerche, che mantengano, Ente con Ente, i necessari rapporti di collaborazione e che si avvalgano dei suggerimenti delle istituzioni che già esistono nel campo delle ricerche statistiche sanitarie.

RIASSUNTO

Nel quadro di uno studio più vasto ed organizzato della morbosità e nella auspicata realizzazione di un programma di politica sanitaria basato sulla prevenzione delle malattie e sul rinnovamento delle strutture sanitarie del Paese, l'A. illustra la opportunità, la possibilità e la utilità che negli Enti mutuo-previdenziali vengano istituiti ordinati settori di ricerche medico-sociali in generale e di ricerche sui tumori in particolare.

RÉSUMÉ

Dans le cadre d'une étude plus ample et plus organique sur la morbidité et dans l'espoir qu'il soit réalisé un programme de politique sanitaire fondé sur la prévention des maladies et sur le renouvellement des structures sanitaires du pays, l'Auteur examine l'opportunité, la possibilité et l'utilitè que dans les Organismes de sécurité sociale des secteurs spéciaux soient chargés des recherches médico-sociales en général et des tumeurs en particulier.

SUMMARY

In order to have a wider and better organised study of morbidity and in the hope of forming a health policy programme, based on the prevention of disease and a renewal of the health service system of the Country, the Author discusses the possibility and suitability of establishing social-medical general research sectors, in Social welfare concerns and in particular research on cancer.

Dott. Aldo Ceci
Direttore del Servizio Studi e Statistica dell'ENPAS

CRITERI DELL'ENPAS PER LA RILEVAZIONE STATISTICA DEI TUMORI

È noto che gli Istituti previdenziali in conseguenza dell'attività che svolgono nel settore dell'assicurazione malattia vengono in possesso di una quantità rilevantissima di dati sulla morbosità. A volte nell'ambiente degli studiosi costituisce oggetto di critica il fatto che solo qualche indagine e pochi risultati di rilevazioni statistiche vengono pubblicati e resi noti.

Personalmente penso che questa avarizia nell'esporre i dati sia un bene. Difatti, se è vero che si ha disposizione di moltissimi dati sulle malattie, è anche vero che la giusta utilizzazione di essi è limitata, perchè i dati che vengono rilevati non rispondono che solo in parte ai requisiti indispensabili richiesti dalle indagini sulla morbosità, generalmente molto complesse e difficoltose. È una prudenza, perciò, che mi pare positiva, in quanto l'uso indiscriminato e non critico dei dati che vengono rilevati potrebbe condurre a falsi orientamenti del fenomeno ovvero a deduzioni inesatte.

Fra i maggiori Istituti Previdenziali collettori di dati statistici sulla morbosità va certamente incluso l'Enpas per la notevole consistenza numerica degli assicurati (4.183.000) e dei casi di malattia assistiti nell'anno (4.700.000).

Nel campo dei « tumori », l'Ente già da tempo ha sentito l'importanza di utilizzare i dati statistici di cui viene in possesso al fine di trarre risultati in certo qual senso indicativi del fenomeno neoplastico.

In questa breve nota informativa, oltre a portare a conoscenza il materiale statistico di cui l'Ente dispone e le rilevazioni statistiche effettuate e in programma nel settore dei tumori, svolgerò alcune osservazioni sull'attendibilità di tali rilevazioni e sulla retta interpretazione dei risultati delle indagini.

Le rilevazioni statistiche che l'Ente conduce in tale settore sono di tre specie: una s'inquadra nella rilevazione generale dei casi di malattia, la seconda si basa sui decessi, la terza è quella specifica condotta attraverso le schede NeMa, istituite nel 1961 in accordo all'iniziativa ed alle direttive del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale.

Quanto alla rilevazione generale dei casi di malattia dalla quale è tratta l'indagine particolare dei tumori, l'Ente ha condotto per i casi « non spedalizzati » indagini campionarie per il 1957 (10 %) e per il 1958 (33 %) ed una indagine completa per il 1959. Per i casi « spedalizzati » per ciascuno dei tre anni considerati l'indagine è stata viceversa completa. Indagini campionarie si stanno conducendo anche per gli anni 1960, 1961, 1962 e 1963, mentre è stata programmata una rilevazione completa per il 1964.

Il metodo di campionamento attualmente adottato è quello ottimale del Newman. La nomenclatura nosologica adoperata è quella analitica di 999 voci, alla quale si giunge in elaborazione per il complesso dei casi e per alcune modalità (titolari e familiari, sesso, età, importi medi documentati e rimborsati, giorni di durata), mentre per altre modalità la classificazione si limita ai gruppi o settori nosologici.

Dalle rilevazioni generali campionarie del 1957 e del 1958 e da quella completa del 1959 sono stati tratti i dati statistici per tre distinte indagini particolari sui tumori. Queste indagini hanno fornito i dati sul numero dei casi di tumore, classificati secondo la nomenclatura analitica, con distribuzione degli assistiti per classi di età, sesso e categoria (personale in servizio e personale in quiescenza) e per tipo di assistenza (spedalizzata e non spedalizzata).

In base ai pochi dati disponibili sugli esposti al rischio sono state calcolate alcune frequenze ed i dati per settore nosologico sono stati rilevati anche per singole regioni.

In appendice sono stati esposti alcuni risultati tratti dalle indagini predette con sommarie note di commento. Della notevole quantità di dati risultanti dalle numerosissime selezioni e classificazioni effettuate è stato riportato nell'allegato soltanto un numero molto limitato di dati, perchè si è preferito escludere gli indici ed i dati tecnici che per la scarsa attendibilità avrebbero potuto condurre a falsi orientamenti sulle caratteristiche del fenomeno.

Le rilevazioni generali sulle malattie assistite dagli Enti previdenziali presentano, infatti, alcuni aspetti negativi che vanno segnalati e tenuti presenti nell'esame dei dati e nella formulazione delle conclusioni.

In primo luogo, gli elementi sono tratti da procedimenti amministrativi, essendo la rilevazione del « caso di malattia » connessa all'apertura di una « pratica di malattia », cioè alla istituzione di un dossier: ciò comporta eventuali disguidi, inesattezze ed omissioni che si ripercuotono inevitabilmente sui dati statistici. Inoltre sussiste una discordanza che è all'origine della rilevazione stessa: infatti, poichè i « casi di malattia » rilevati si identificano con le « pratiche di malattia » che vengono istituite, per le malattie di lunga durata spesso si verifica chiusura ed apertura di più di una pratica per una stessa malattia (*a*), per cui il numero dei casi rilevati risulta

(*a*) Ciò avviene pur esistendo presso l'ENPAS la possibilità di ottenere anticipazione di rimborsi nel corso della malattia.

superiore agli effettivi casi di malattia. Questa osservazione assume particolare rilevanza nel caso dei tumori, notoriamente malattie a lungo decorso.

In secondo luogo, per il calcolo delle frequenze, mentre è possibile avere dati anagrafici sufficientemente precisi per i singoli assistiti, traendoli dalle pratiche di malattia, e quindi effettuare classificazioni di malattie secondo l'età, il sesso, la categoria di appartenenza dell'ammalato, non altrettanto è possibile per la determinazione degli esposti al rischio per le difficoltà che incontra l'Ente nel reperire i dati anagrafici degli assicurati e specialmente per i famigliari a carico, che rappresentano un numero molto fluttuante. In effetti, è agevole la determinazione dei numeratori dei rapporti di frequenze, mentre non lo è affatto la determinazione dei denominatori. Si è in presenza, difatti, non di collettività di assicurati chiuse, bensì di collettività aperte.

Altra rilevazione riguardante i tumori è quella relativa ai decessi. Questa rilevazione ha il suo fondamento nell'erogazione da parte dell'Ente degli assegni e dei sussidi funerari. Ha la sua importanza in considerazione che la malattia purtroppo ha esito quasi sempre fatale.

Le due rilevazioni, quella dei casi di malattia e dei casi di decesso, risultano, tuttavia, per esigenze di procedure amministrative, distinte tra loro anzichè collegate e la nosologia presa in considerazione per i decessi è soltanto quella per settori o gruppi nosologici. Ai fini conoscitivi delle frequenze di morte per tumori, sussiste l'inconveniente più sopra citato della mancanza di dati anagrafici attendibili sugli esposti al rischio e per conseguenza i risultati dell'indagine assumono interesse limitato.

La terza indagine è stata iniziata il 1° ottobre 1961 e contempla tutti i casi di neoplasia maligna in corso a quella data ed i casi denunciati successivamente. L'Ente conduce con questa rilevazione un'indagine specifica, attraverso la scheda NeMa, istituita su suggerimento del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale concordemente con gli altri Istituti Previdenziali.

La scheda NeMa raccoglie per ciascun caso di tumore numerosi dati analitici. Infatti la scheda contiene ben 72 informazioni ed è compilata sotto la diretta responsabilità del medico capo dell'Ufficio provinciale dell'Ente. La fonte dei dati contenuti nella scheda deriva in parte dalla documentazione anagrafica e sanitaria contenuta nel fascicolo personale dell'ammalato ed in parte dalle interviste appositamente effettuate da parte dei medici ispettivi dell'Istituto ai familiari dell'infermo.

Le informazioni riportate nella scheda riguardano anzitutto i dati anagrafici dell'ammalato (età, sesso, luogo di nascita, residenza, ordine di nascita, stato civile, ecc.), poi alcune notizie circa l'occupazione, il luogo ed il tipo di lavoro ed infine una serie di dati di natura prettamente sanitaria riguardanti la malattia in atto (data di manifestazione, sede e tipo di tumore, mezzi di cura, trattamento terapeutico, ecc.), le malattie pregresse

e connesse, le tossicosi ed i fattori alimentari ed infine alcune notizie sui precedenti tumorali in famiglia.

Data l'importanza dell'indagine il Servizio sanitario centrale cura particolarmente la precisa compilazione delle schede, esaminando attentamente i dati trascritti nelle schede, la loro concordanza e attraverso i rapporti d'ufficio con i vari medici capi periferici vengono colmate in buona parte le lacune e corretti gli eventuali errori di compilazione della scheda.

Data la mole dei dati a disposizione, attraverso le Schede NeMa è possibile:

1) rilevare il numero effettivo dei nuovi malati per tumore in ciascun anno;

2) conoscere le caratteristiche personali anagrafiche ed anamnestiche del malato e dei famigliari;

3) seguire il decorso della malattia dal momento dell'insorgenza fino all'exitus, attraverso i trattamenti terapeutici praticati.

In teoria le 72 informazioni contenute in ciascuna scheda permettono una elaborazione dettagliata che può dare luogo a numerose rilevazioni ed indagini ed allo studio delle varie connessioni e correlazioni che eventualmente intercorrono fra la malattia e le condizioni ambientali, di lavoro, di alimentazione dell'infermo. Così pure le informazioni sui precedenti tumorali in famiglia potrebbero far luce su qualche aspetto del discusso problema dell'ereditarietà.

Poichè si tratta di una rilevazione statistica in corso di espletamento presso tutti gli Istituti di assicurazione contro le malattie, è da ritenere che anche le indagini da espletare vengano stabilite in modo uniforme e serio, coordinate dal Ministero del Lavoro che ha suggerito la rilevazione.

Mi sembra opportuno a tale scopo suggerire che, nella determinazione delle elaborazioni da effettuare, siano posti da parte propositi troppo ambiziosi ed in ciò mi richiamo alla già citata cautela che deve presiedere e prevalere in questi tipi di indagini di natura squisitamente sanitaria e clinica.

Va ricordato cioè, ancora una volta, che i dati contenuti nella scheda NeMa, per quanto tratti con cura e revisionati con attenzione, provengono o da fatti procedurali amministrativi (certificato medico, prescrizioni ecc.), che risentono ovviamente dei vari fattori soggettivi insiti nello svolgimento di una pratica amministrativa, o da interviste, sovente incomplete ed imprecise a causa delle condizioni particolari in cui si svolge l'inchiesta (suscettibilità dei famigliari, tendenza a tacere o ad interpretare soggettivamente alcune circostanze, ecc.).

Due tipi di indagini, tuttavia, mi sembrano particolarmente idonee a fornire risultati positivi dal punto di vista della attendibilità e sono quelle sulla durata delle varie forme di tumori e sulla determinazione dei tassi di letalità.

Per le durate della malattia è possibile con la scheda NeMa determinare la durata effettiva secondo tutte le modalità contemplate (sede, età,

sesso, categoria ecc.), evitando gli errori che vengono attualmente commessi con le rilevazioni generali a causa della già accennata non corrispondenza fra pratica di malattia e caso effettivo di malattia.

Sarà possibile cioè determinare la durata dei tumori secondo la sede dall'insorgenza all'esito, permettendo il calcolo delle durate medie di malattia su dati omogenei e completi.

Circa la determinazione dei tassi di letalità, è da ricordare, anzitutto, l'importanza che la conoscenza della letalità assume nello studio delle malattie. Assieme alla conoscenza degli elementi che concorrono a determinare la gravità di una malattia va senz'altro posta la frequenza secondo la quale la malattia conduce alla morte. Ed appunto la percentuale dei morti per tumori, sul numero iniziale di malati, ci può dare la misura della letalità e cioè la probabilità che un individuo colpito dalla malattia venga da questa portato a morte indipendentemente dalla durata della malattia.

La determinazione dei predetti quozienti di letalità, che L'Eltore ha definito come rapporti fra il numero dei morti e il numero dei casi da cui questi derivano, presenta non poche difficoltà. Infatti, quando trattasi di malattie di breve decorso, è noto, il rapporto fra i deceduti nell'anno ed i malati dell'anno ci dà dei tassi sufficientemente esatti, ma quando trattasi di malattie a lungo decorso il rapporto non è più rappresentativo perchè i decessi possono riferirsi a malati di periodi precedenti, a meno che la morbosità non si mantenga stazionaria nei vari periodi. Occorre, allora, poter disporre di dati analitici che permettano di costruire, per ciascuna generazione di ammalati, una tavola di eliminazione ed è necessario seguire continuamente gli individui dallo stadio iniziale della malattia. Non è possibile ottenere tutto questo dalle rilevazioni generali, mentre con la scheda NeMa si può effettuare l'indagine sulla letalità secondo le regole contenute nella corretta definizione che è stata data.

La costruzione di tavole di eliminazione per le malattie tumorali, iniziate in ciascun anno e tenute in osservazione anche per gli anni successivi, consentirà di porre in evidenza non solo l'eliminazione per morte per tumore, bensì tutte le altre cause di eliminazione dal gruppo dei malati in osservazione, come la guarigione, la morte causata da fattori diversi dai tumori o l'uscita dalla collettività assicurata per ragioni amministrative (cessazione dal servizio senza trattamento pensionistico statale, passaggio ad altro datore di lavoro ecc.).

Sarà altresì possibile determinare le probabilità di eliminazione *relative* o *dipendenti* e le probabilità di eliminazione *assolute o indipendenti* per morte, guarigione ecc., nell'ipotesi per questo ultimo tipo di probabilità che l'ammalato sia stato sottoposto ad una sola causa di eliminazione.

Tenendo presente, infine, le modalità contenute nella scheda si potrebbe procedere a distinte determinazioni dei tassi di letalità secondo la natura del tumore nonchè secondo il trattamento terapeutico instaurato: è evidente che l'indagine assumerebbe un interesse ancora più notevole.

Ritengo che le osservazioni contenute in questa comunicazione, anche se necessariamente generiche e frammentarie, siano però utili per chiarire il mio pensiero e cioè che della grande massa di dati statistici in possesso degli Istituti Previdenziali è bene utilizzare per le delicate e complesse rilevazioni statistiche di natura clinica e sanitaria solo quei dati che possono garantire una positiva attendibilità dei risultati ad evitare conclusioni o deduzioni che possono alterare o mutare le effettive caratteristiche del fenomeno.

APPENDICE

Vengono esposti nelle tavole da 1 a 5 alcuni risultati delle indagini sui tumori maligni, effettuate dall'ENPAS per gli anni 1957-1958 e 1959, sulla base delle rilevazioni generali sulla morbosità. La scelta dei dati riportati nelle tavole è stata effettuata tenendo presente le osservazioni contenute nella comunicazione. Nella tavola 1 sono riportati i dati sui casi di tumore denunciati all'ENPAS nel triennio 1957-1959, in valori assoluti, per fornire un'idea dell'andamento della malattia nella collettività assicurata. È significativo l'aumento dei casi spedalizzati nei confronti di quelli non spedalizzati ed il maggior incremento, nei casi spedalizzati, per la categoria degli statali in quiescenza.

Tav. 1 – CASI DI TUMORE MALIGNO DENUNCIATI NEL TRIENNIO 1957-1959

CASI DENUNCIATI	1957			1958			1959		
	Pers. in servizio	Pers. in quiescenza	Totale	Pers. in servizio	Pers. in quiescenza	Totale	Pers. in servizio	Pers. in quiescenza	Totale
Spedalizzati	4.460	2.562	7.022	4.176	4.273	8.449	4.232	4.851	9.083
Non spedalizzati . .	8.200	6.740	14.940	7.965	6.237	14.202	6.647	7.229	13.876
TOTALE . . .	**12.660**	**9.302**	**21.962**	**12.141**	**10.510**	**22.651**	**10.879**	**12.080**	**22.959**

Non sono state riportate le frequenze per l'imprecisione del numero degli esposti al rischio e la poca attendibilità del numero dei casi di malattia rilevati.

Nella tavola 2 sono riportati i dati percentuali sui tumori maligni, per i casi spedalizzati e per i casi non spedalizzati e distintamente per i 6 gruppi nosologici e secondo il sesso e la categoria assistita.

Sono evidenti le differenze fra le varie distribuzioni percentuali per i maschi e le femmine, secondo la sede del tumore (per es. per i tumori maligni dell'apparato respiratorio : 15,47 % per i maschi, 4,92 % per le femmine — per i tumori maligni della mammella e degli organi genitali : 21,78 % per i maschi e 48,61 per le femmine).

Nella tavola 4 è riportata la distribuzione percentuale dei tumori, secondo la sede e l'età.

È possibile conoscere per ciascuna classe di età quale è la sede di tumore più frequente. I dati hanno un notevole interesse perchè le distribuzioni percentuali dei tumori secondo la sede riguardano gruppi omogenei di ammalati a riguardo dell'età.

Nelle tavole 3 e 5 sono riportate le frequenze dei tumori, secondo la sede e per ciascuna regione.

I dati, malgrado le riserve da fare sul numero degli esposti al rischio di ciascuna regione — ovviamente trattasi di numeri approssimativi — e sulla rilevazione dei casi, possono avere un interesse se si conduce l'esame dei dati non sui valori effettivi delle frequenze, ma sulla comparazione delle distribuzioni di frequenze delle singole regioni.

Nella tavola 3 i casi di tumori riguardano sia i casi spedalizzati che quelli non spedalizzati e sono distinti per le due categorie di assistiti. Nella tavola 5 invece, sono riportati, per il complesso degli statali (in servizio ed in quiescenza), solo i casi spedalizzati, ovviamente più attendibili.

Tav. 2 – DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI CASI DI TUMORE MALIGNO, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO ED IL SESSO - Anno 1958

GRUPPI NOSOLOGICI	PERSONALE IN SERVIZIO			PERSONALE IN QUIESCENZA			IN COMPLESSO		
	M	F	Totale	M	F	Totale	M	F	Totale
Casi spedalizzati									
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe . .	12,03	4,49	7,92	7,82	2,87	5,36	9,80	3,71	6,63
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	22,01	15,76	18,61	29,00	24,94	26,98	25,72	20,19	22,84
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	19,43	3,12	10,56	18,58	3,91	11,28	18,98	3,50	10,92
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	15,49	55,59	37,31	21,93	50,87	36,32	18,90	53,31	36,81
Tumori maligni di altre sedi non specificate	18,12	13,03	15,35	16,62	13,18	14,91	17,32	13,10	15,13
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	12,92	8,01	10,25	6,05	4,23	5,15	9,28	6,19	7,67
TOTALE . . .	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**
Casi non spedalizzati									
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe . .	7,34	4,01	5,50	7,94	4,94	6,30	7,61	4,42	5,85
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	16,63	14,42	15,40	27,72	20,81	23,95	21,55	17,20	19,16
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	12,91	6,12	9,15	13,65	5,20	9,04	13,24	5,72	9,11
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	24,05	46,60	36,54	23,07	45,15	35,11	23,61	45,97	35,91
Tumori maligni di altre sedi non specificate	13,67	11,77	12,62	17,14	15,17	16,07	15,21	13,25	14,13
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	25,40	17,08	20,79	10,48	8,73	9,53	18,78	13,44	15,84
TOTALE . . .	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**
In complesso									
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe . .	8,98	4,18	6,33	7,89	4,14	5,92	8,46	4,16	6,14
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	18,50	14,87	16,51	28,28	22,40	25,19	23,17	18,28	20,53
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	15,18	5,10	9,64	15,76	4,71	9,95	15,47	4,92	9,78
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	21,07	49,66	36,80	22,58	47,35	35,60	21,78	48,61	36,25
Tumori maligni di altre sedi non specificate	15,22	12,20	13,56	16,92	14,40	15,59	16,03	13,20	14,50
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	21,05	13,99	17,16	8,57	7,00	7,75	15,09	10,83	12,80
TOTALE . . .	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**

Tav. 3 – MORBOSITÀ PER TUMORI MALIGNI NEI

(*Quozienti per*

GRUPPI NOSOLOGICI	PIEMONTE VALLE D'A.	LOMBARDIA	TRENTINO-ALTO A.	VENETO	FRIULI-V. G.	LIGURIA	EMILIA-R.	TOSCANA
								Personali
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	20,41	23,09	48,60	22,36	25,91	28,43	44,64	26,68
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	89,59	76,53	84,52	71,15	61,96	81,26	132,81	98,17
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	48,74	49,17	12,68	27,96	41,68	48,76	53,58	52,28
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	186,43	176,58	232,45	170,77	166,72	218,59	236,60	205,96
Tumori maligni di altre sedi non specificate	81,69	58,57	40,15	52,85	52,94	91,01	82,03	97,64
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	47,44	75,67	84,52	104,19	48,45	68,25	104,36	89,64
TOTALE	**474,30**	**459,61**	**502,92**	**449,28**	**397,66**	**536,30**	**654,02**	**570,37**
								Personali
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	74,52	81,43	87,44	68,84	48,96	131,19	76,65	73,55
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	355,19	403,26	337,29	350,91	310,08	519,59	487,23	409,0
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	137,86	139,60	118,68	142,71	163,20	224,41	182,48	100,6
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	490,57	394,21	443,47	458,36	346,80	631,80	682,48	451,6
Tumori maligni di altre sedi non specificate	293,09	183,53	212,37	189,72	142,80	162,27	160,58	171,6
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	98,11	91,76	93,69	85,62	65,28	94,94	114,96	96,7
TOTALE	**1.449,34**	**1.293,79**	**1.292,94**	**1.296,16**	**1.077,12**	**1.764,20**	**1.704,38**	**1.303,2**

(*a*) In base ai casi spedalizzati e a quelli non spedalizzati.

1958, PER REGIONE E GRUPPO NOSOLOGICO (*a*)
100.000 assistibili)

Umbria	Marche	Lazio	Abruzzi e M.	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	Totale
in servizio										
27,76	19,90	52,80	28,14	25,81	15,89	4,18	3,83	14,49	11,00	27,46
41,65	64,99	106,06	32,16	53,04	35,32	25,10	35,43	33,31	45,12	71,57
4,63	49,07	61,88	28,14	39,43	32,23	83,70	10,54	26,26	31,91	41,79
97,18	148,57	195,88	93,79	102,15	95,36	150,65	129,28	108,93	115,55	159,58
25,45	49,08	56,62	29,48	48,03	25,61	33,48	48,84	70,53	38,51	58,78
62,47	107,47	93,40	52,26	75,99	63,13	29,29	58,42	39,97	49,51	74,43
259,14	**439,08**	**566,64**	**263,97**	**344,45**	**267,54**	**326,40**	**286,34**	**293,49**	**291,60**	**433,61**
in quiescenza										
34,26	100,04	71,13	51,02	28,52	35,31	—	35,97	43,81	78,60	64,36
365,50	204,86	253,46	171,61	95,34	139,60	220,05	119,90	93,61	138,32	273,88
45,69	147,69	80,94	102,05	61,48	77,02	—	43,97	73,69	40,87	108,23
336,95	338,26	391,63	278,30	254,83	274,38	440,10	275,78	275,85	103,73	387,19
125,64	219,15	155,34	125,23	90,00	117,14	48,90	135,89	217,09	160,32	169,59
171,34	152,45	98,11	69,57	71,28	30,49	342,30	83,93	50,78	22,01	84,22
1.079,38	**1.162,45**	**1.050,61**	**797,78**	**601,45**	**673,94**	**1.051,35**	**695,44**	**754,83**	**543,85**	**1.087,47**

Tav. 4 – DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI CASI DI TUMORE MALIGNO NEL 1958, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E L'ETÀ

Personale in servizio e in quiescenza

GRUPPI NOSOLOGICI	CLASSI DI ETÀ (anni)							TOTALE
	fino a 12	13-25	26-40	41-65	66-80	oltre 80	non indicata	
Casi spedalizzati								
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	23,00	16,92	8,76	5,46	5,55	17,02	6,17	6,63
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	10,16	4,10	11,26	21,52	31,31	28,72	21,34	22,84
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	2,14	5,64	5,26	13,73	9,05	21,28	9,70	10,92
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	10,69	25,13	38,42	39,76	34,85	12,77	38,27	36,81
Tumori maligni di altre sedi non specificate	23,00	23,59	20,40	12,98	15,13	15,96	17,64	15,13
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	31,01	24,62	15,90	6,55	4,11	4,25	6,88	7,67
TOTALE	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**
Casi non spedalizzati								
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	6,00	6,58	7,29	4,67	6,92	10,43	4,03	5,85
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	12,18	18,42	11,40	16,94	29,06	21,74	16,78	19,16
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	5,09	4,82	9,53	10,63	9,36	6,96	7,38	9,11
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	29,09	35,97	35,89	40,14	31,40	37,39	44,29	35,91
Tumori maligni di altre sedi non specificate	10,55	14,47	14,21	14,32	15,74	14,78	10,07	14,13
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	37,09	19,74	21,68	13,30	7,52	8,70	17,45	15,84
TOTALE	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**
In complesso								
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	7,73	8,87	7,78	5,00	6,39	13,40	5,23	6,14
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	11,98	15,24	11,36	18,83	29,94	24,88	19,33	20,53
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	4,79	5,01	8,11	11,91	9,24	13,39	8,68	9,78
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	27,22	33,56	36,73	39,98	32,75	26,32	40,93	36,25
Tumori maligni di altre sedi non specificate	11,81	16,50	16,26	13,77	15,50	15,31	14,30	14,50
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	36,47	20,82	19,76	10,51	6,18	6,70	11,53	12,80
TOTALE	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**	**100,00**

Tav. 5 – MORBOSITÀ PER TUMORI MALIGNI NEL 1959, PER REGIONE E GRUPPO NOSOLOGICO (*a*)

(*Quozienti per 100.000 assistibili*)

GRUPPI NOSOLOGICI	PIEMONTE VALLE D'A.	LOMBARDIA	TRENTINO-ALTO A.	VENETO	FRIULI-V.G.	LIGURIA	EMILIA-R.	TOSCANA	UMBRIA	MARCHE	LAZIO	ABRUZZI E M.	CAMPANIA	PUGLIA	BASILICATA	CALABRIA	SICILIA	SARDEGNA	TOTALE
Tumori maligni della cavità boccale e del faringe	14,63	14,46	15,79	14,44	20,30	13,26	16,24	16,61	14,82	9,34	26,44	17,67	8,95	12,81	3,57	7,72	7,59	13,86	14,87
Tumori maligni dell'apparato digerente e del peritoneo	80,92	65,22	67,89	64,76	62,68	93,92	90,17	80,40	60,92	42,54	48,99	29,11	26,07	23,54	21,44	14,68	17,43	30,16	51,24
Tumori maligni dell'apparato respiratorio	33,14	34,05	34,74	34,72	30,90	45,30	33,76	24,53	11,53	36,32	22,92	13,52	16,61	18,00	28,58	5,41	10,97	14,67	24,51
Tumori maligni della mammella e degli organi genito-urinari	126,55	101,52	110,53	99,49	91,81	125,42	132,05	103,43	57,63	68,48	82,08	38,47	55,47	49,85	75,04	50,99	49,77	44,01	82,57
Tumori maligni di altre sedi non specificate	54,24	41,44	36,32	39,01	37,96	40,89	29,92	49,07	9,88	39,43	26,81	16,63	26,33	20,43	14,29	30,90	36,84	33,42	33,93
Tumori maligni dei tessuti linfatico ed ematopoietico	18,51	18,96	44,21	14,44	20,30	18,79	27,35	19,25	29,64	14,53	17,93	15,59	14,82	11,43	64,32	7,73	7,59	15,49	17,20
TOTALE	**327,99**	**275,65**	**309,48**	**266,86**	**263,95**	**337,58**	**329,49**	**293,29**	**184,42**	**210,64**	**225,17**	**130,99**	**148,25**	**136,06**	**207,24**	**117,43**	**130,19**	**151,61**	**224,32**

(*a*) In base ai casi spedalizzati (personale in servizio e in quiescenza).

RIASSUNTO

Vengono descritte succintamente le diverse rilevazioni statistiche che un importante Istituto previdenziale (ENPAS) effettua nel settore dei tumori, sia nel quadro delle rilevazioni generali sulla morbosità che attraverso indagini specifiche con la compilazione della scheda « neoplasie maligne ». Alcuni risultati sono esposti in allegate tavole statistiche. Quindi vengono posti in evidenza sopratutto gli aspetti negativi dal punto di vista dell'attendibilità delle predette rilevazioni essendo i dati, quasi sempre, tratti da documenti amministrativi e sconoscendosi, nella maggior parte dei casi, le distribuzioni degli esposti al rischio secondo le modalità considerate nelle statistiche dei malati. È auspicabile, pertanto, una cauta utilizzazione dei dati in possesso degli istituti per evitare conclusioni e deduzioni che possono alterare o mutare le effettive caratteristiche del fenomeno. A tal fine, viene posta in evidenza la buona possibilità che offrono i dati rilevati con le schede « neoplasie maligne » per la determinazione dei tassi di letalità e della durata dei tumori tenendo presente le varie modalità considerate.

RÉSUMÉ

On décrit brièvement les divers relevés statistiques effectués par un organisme de sécurité sociale (ENPAS) dans le secteur des tumeurs, soit dans le cadre des enquêtes générales sur la morbidité, soit dans celui des enquêtes particulières effectuées au moyen du bolletin « néoplasies malignes ». Les résultats figurent, en partie, dans les tableaux annexes. On souligne les aspects négatifs du point de vue de la crédibilité des enquêtes susdites, car les données proviennent presque toujours de documents administratifs et, dans la plupart des cas on ne connaît pas les répartitions des personnes exposées au risque suivant les modalités considerées dans les statistiques des malades. On pense, par conséquent, qu'il soit opportun d'utiliser avec la plus grande prudence les données recueillies par les instituts, pour éviter des déductions et des conclusions qui peuvent altérer ou changer les caractéristiques effectives du phénomène. Dans ce but, on souligne la possibilité d'utiliser les données contenues dans les bulletins « néoplasies malignes » afin de déterminer les taux de mortalité et de durée des tumeurs en tenant compte des différentes modalités considerées.

SUMMARY

The various surveys on cancer carried out by an important Social Welfare Institute(ENPAS) are described, both from general surveys on morbidity and from specific surveys with the compilation of « malignant neoplasms » records. Some results are given in statistical tables.

The negative aspects from the viewpoint of reliability of such surveys are then discussed, the data of such being almost always taken from administrative documents. In the majority of cases therefore the distribution of those exposed to the risk, according to the ways such are considered in statistics on afflicted persons, is not known. It is hoped therefore that cautious use will be made of data in the possession of Institutes etc., so as to avoid conclusions and deductions that may alter or change the real characteristics of the phenomenon.

Concerning such, the possibilities offered by the data obtained from the « malignant neoplasms » records, for the determing of lethal rates and duration of tumours, are discussed.

Dott. Ugo Cucinotta
del Centro per la diagnosi e la cura dei tumori di Messina

OSSERVAZIONI SULL'ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI STATISTICI PRESSO IL CENTRO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DEI TUMORI DI MESSINA

Più che una esposizione dei sistemi impiegati presso il nostro Centro nell'organizzazione dei servizi statistici, la presente breve nota vuole sottolineare quelle che appaiono, allo stato attuale, le difficoltà più sostanziali ai fini di un corretto rilievo dei dati delle malattie neoplastiche per compiti statistici.

L'organizzazione dei servizi statistici si svolge presso il Centro secondo la normativa prescritta dagli Uffici Sanitari Centrali.

Ogni infermo viene schedato nell'Archivio del Centro servendosi di una cartella clinica che, sino a questo momento, ricalca lo schema consigliato dalla Lega Italiana per la lotta contro i tumori.

Ad ogni cartella numerata progressivamente corrisponde una cartolina-tessera (destinata all'infermo) ed una cartolina-questionario (da servire per l'eventuale inchiesta a domicilio).

Allo scopo di completare la cartella con i risultati clinici-terapeutici conseguiti, l'infermo — quando egli non si presenta spontaneamente al controllo nei periodi successivi — viene controllato a domicilio dal personale del Centro. Ove ciò non possa essere eseguito per la sua residenza — si pensi che il Centro esplica la sua attività in una Provincia molto estesa — le notizie dell'infermo vengono richieste tramite la cartolina-questionario all'Ufficiale Sanitario del Comune di residenza.

In pratica solo il 30 % dei casi viene controllato direttamente nell'ambulatorio del Centro e circa il 20 % può essere controllato a domicilio. Dell'altra metà dei casi solo una percentuale ridotta (non più del 20 %) risponde alla nostra inchiesta tramite gli Uffici Sanitari e ciò in parte per la mancata evasione, in parte per la non corretta rilevazione dei dati.

Di solito — e quando ragioni particolari non facciano disporre diversamente — il rilievo statistico viene condotto annualmente.

Un primo elemento negativo ai fini dell'esame del materiale oncologico di un Centro è rappresentato, a nostro giudizio, dal fatto che il Centro non

può raccogliere tutto il materiale oncologico della zona in cui svolge la sua attività. Infatti, al Centro non viene convogliato tutto il materiale passato per tutti i luoghi di cura. Questo fatto importa una valutazione statistica parziale del materiale oncologico di una certa zona dal punto di vista epidemiologico e nosologico. Naturalmente l'osservazione vale ammettendo che al Centro spetti, come ci pare dovrebbe essere, il compito di rappresentare una determinata Regione a fini statistici.

Nel piano, quindi, di una migliore organizzazione dei servizi sanitari, assieme al potenziamento dei Centri, dovrebbe associarsi la formulazione di quel complesso di norme legislative che possono consentire al Centro di raccogliere effettivamente, per fini statistici, tutta o almeno la maggior parte del materiale oncologico di una determinata zona.

Un secondo elemento negativo nell'inchiesta è dato dal fatto che per condurre una corretta rilevazione statistica occorrerebbe servirsi sempre di personale altamente qualificato (preferibilmente medici), il che spesso non può farsi nell'inchiesta domiciliare, che viene spesso effettuata dalle assistenti sanitarie. Naturalmente può capitare anche di peggio; nella nostra inchiesta ci siamo rivolti agli Uffici Sanitari di centri anche importanti ed abbiamo visto qualche volta affidata la ricerca degli elementi richiesti financo al vigile sanitario. In ogni caso, a parte questi estremismi, occorre che si disponga di un sufficiente numero di personale sanitario, che deve possedere quella competenza necessaria al rilievo dei dati utili all'inchiesta.

Un terzo elemento, molto importante, ci pare sia infine rappresentato dalle modalità dell'inchiesta.

Secondo noi l'inchiesta deve essere condotta in maniera uniforme, su piano nazionale. Il sistema di valutazione del materiale oncologico deve essere infatti eguale presso tutti gli enti destinati alla raccolta dei dati ed il sistema dovrebbe essere conosciuto agli inizi della attività e non, come capita spesso (vedi questionari inviati ai Centri), quando tali dati sono stati già raccolti di modo che non si possono rilevare gli elementi richiesti.

In linea di massima riteniamo che, ove fosse possibile, bisognerebbe attenersi ad un sistema uniforme, che tenga conto della epidemiologia e del tipo del tumore, delle cure effettuate e del risultato terapeutico. Il consulente statistico potrebbe proporre — sulla scorta degli elementi segnalati — i parametri più indicati, cui attenersi.

Anche la cartella clinica relativa all'ammalato di tumore dovrebbe essere uniforme su piano nazionale.

E siamo del parere che debba essere presa in considerazione una cartella la più completa quanto a dati epidemiologici, anamnestici e clinici.

In conclusione, se si vuole che l'inchiesta statistica periferica presso i centri possa essere adeguata, ci pare occorra:

1) obbligare il convogliamento statistico al Centro di tutti i tumori passati all'osservazione o almeno di quelli controllati presso tutti gli Enti Pubblici;

2) avere la possibilità di effettuare l'inchiesta anche a domicilio tramite personale medico specializzato;

3) stabilire sul piano nazionale uniformi modalità di rilevamento statistico.

RIASSUNTO

L'A. riferisce sull'organizzazione dei servizi statistici presso il Centro per la diagnosi e la cura dei tumori di Messina.

Dopo l'esposizione dei sistemi impiegati presso il Centro, l'A. sottolinea quelle che appaiono allo stato attuale le difficoltà più sostanziali ai fini di un corretto rilievo dei dati delle malattie neoplastiche per compiti statistici.

In particolare l'A. ritiene che, se si vuole che l'inchiesta statistica periferica presso i Centri possa essere adeguata, occorre:

1) obbligare il convogliamento statistico al Centro di tutti i tumori passati all'osservazione o almeno di quelli controllati presso tutti gli Enti pubblici;

2) avere la possibilità di effettuare l'inchiesta anche a domicilio tramite personale medico specializzato;

3) stabilire sul piano nazionale uniformi modalità di rilevamento statistico.

RÉSUMÉ

L'Auteur décrit l'organisation des services statistiques chez le Centre pour le diagnostic et le traitement des tumeurs à Messina. Après avoir illustré les systèmes employés par le Centre, il souligne les principales difficultés pour recueillir des données exactes sur les maladies tumorales pour des buts statistiques.

En particulier l'Auteur pense que pour obtenir que les enquêtes statistiques accomplies par les Centres atteignent leur but il soit nécessaire:

1) transmettre au Centre la déclaration statistique obligatoire de toutes les tumeurs observées ou au moins de celles contrôlées par les organismes publics;

2) effectuer une enquête, même à domicile, au moyen de personnel médical spécialisé;

3) établir sur le plan national des modalités uniformes pour le relevé statistique.

SUMMARY

The Author discusses the statistical services at the Centre for diagnosis and treatment of tumours at Messina.

After dealing with systems used at the Centre, the Author emphasizes what he believes at the present stage, to be the most serious difficulties in obtaining correct data on neoplasms, for Statistical work.

In particular, the Author holds, that if statistical enquiries at the Centres are to be adequate, the following are necessary.

1) All information on tumours observed by public concerns or at least that checked by such, should be sent to the Centre.

2) Making it possible to carry out enquiries at the homes of patients by means of specialized medical personnel.

3) To establish national uniformity as to the ways statistical enquiries are carried out.

Prof. Franco Fossati
Direttore dell'Istituto di Radiologia e Medicina dell'Ospedale Maggiore di Milano

IL COLLEGAMENTO FUNZIONALE TRA « SCHERMOGRAFIA TORACICA DI ACCETTAZIONE » E « CENTRO MECCANOGRAFICO » NELL'OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO

Nell'Ospedale Maggiore di Milano è in esercizio da alcuni anni un servizio di schermografia toracica di accettazione il cui funzionamento è affidato all'Istituto di Radiologia ed il cui compito è quello di accertare le condizioni toraciche dei malati al loro ingresso in ospedale. Vengono schermografati circa 50.000 soggetti l'anno.

Le caratteristiche di tale servizio, i suoi scopi, i suoi risultati e la sua importanza sociale sono già stati illustrati altrove da me e dai miei collaboratori: basti qui ricordare, per quanto ha maggiore interesse in questa sede, che la percentuale di tumori toracici ignorati, scoperti nel nostro servizio, su di un campione di 50.000 casi, è stata dell'1 $^{0}/_{00}$. circa. Su questo particolare argomento riferirà oggi stesso la mia assistente, Dottoressa Valsecchi.

Uno dei problemi che ci sono stati posti dal servizio schermografico di accettazione è stato quello della raccolta, della registrazione e della elaborazione dei dati desumibili dall'indagine schermografica di ciascun malato al suo ingresso in ospedale, nonchè della loro possibile comparazione con quelli desumibili dalla cartella clinica alla fine della degenza.

A questo fine è stata da noi predisposta una *scheda schermografica cosidetta iniziale*, la quale, oltre ad avere alcune caratteristiche comuni a molte schede schermografiche, è atta a consentire che le informazioni da essa fornite siano traducibili mediante un codice su di un nastro perforato, grazie ad una macchina Audit Olivetti.

La nostra scheda (fig. 1) è divisa in quattro parti:

la *prima parte*, che viene compilata prima dell'esecuzione dello schermogramma, comprende le generalità del malato, il numero di matricola e la divisione di degenza alla quale il malato sarà inviato;

la *seconda parte*, che viene compilata dopo l'esecuzione dello schermogramma, comprende la diagnosi di accettazione (formulata dal medico di guardia che ha visitato il malato al suo ingresso in ospedale) ed i dati

Cognome	Nome	Anni	N° di matricola
	REPARTO:		

A - Diagnosi di accettazione			
B - Affezioni dell'apparato respiratorio pregresse o in atto (compresi gli esiti di interv. chirurg.)	1	2	3
C - Affezioni dell'app. cardiovascolare pregresse o in atto	1	2	3
D - Affezioni dello scheletro toracico pregresse o in atto (comprese quelle traumatiche).	1	2	3
E - Affezioni neoplastiche pregresse o in atto	1	2	3
F - Anamnesi lavorativa (esposizione a polveri)		1	2

CODICE

N° di matricola	A	B	C	D	E	F	G_1	G_2	G_3	H

G_4	G_5	G_6				H

G - REPERTO SCHERMOGRAFICO:

IST. OSPITALIERI MILANO O M

Dati Anamnestici (B, C, D, E, F) 1=NO; 2=SI, remote; 3=SI, in atto (*sbarrare la voce che interessa*).

Fig. 1 - *Scheda schermografica iniziale*

anamnestici più importanti, indispensabili al radiologo per una corretta valutazione dell'immagine schermografica, e riguardanti le precedenti affezioni dell'apparato respiratorio e cardiovascolare e dello scheletro toracico, le eventuali pregresse affezioni neoplastiche, nonchè l'amamnesi lavorativa (esposizione a polveri). Le caselle indicate con i numeri 1, 2, 3, da sbarrare, indicano rispettivamente se le affezioni suddette sono assenti, sono state presenti in passato o lo sono al momento dell'indagine;

la *terza parte* comprende una serie di caselle destinate ad accogliere in codice tutte le informazioni contenute nella scheda: A, numero della nomenclatura nosologica internazionale corrispondente alla diagnosi di accettazione; B, C, D, E, F, informazioni relative all'anamnesi; G, informazioni relative al reperto schermografico, espresse mediante il codice in vigore nel nostro Istituto per la classificazione dei quadri radiologici; H, indica se è necessario un controllo radiografico.

La terza parte è l'ultima che viene compilata in ordine di tempo: essa serve soprattutto alle elaborazioni statistiche;

la *quarta parte* comprende il reperto schermografico: essa viene compilata dall'impiegata, sotto dettatura del radiologo, allorchè lo schermogramma è stato elaborato in camera oscura, fino all'asciugamento.

La macchina Audit Olivetti esegue simultaneamente la scrittura in chiaro e la codificazione dei dati, grazie a speciali dispositivi che permettono la perforazione automatica di un nastro di carta. Questo costituisce dunque il supporto sul quale vengono registrate le informazioni destinate alla successiva elaborazione statistica.

Mentre la scheda schermografica iniziale resta nell'archivio del servizio schermografico, il nastro perforato viene inviato al centro meccanografico dell'ospedale che, per ogni degente, compila già sistematicamente, con macchine Olivetti-Bull, due schede perforate, una di entrata ed una di uscita. Tutte le schede relative a ciascun malato sono caratterizzate dal suo numero di matricola.

Nel centro meccanografico un convertitore-traduttore elettronico legge le perforazioni esistenti sul nastro fornito dalla macchina Audit e provvede a trasferirle su di una nuova scheda, questa volta perforata, che si chiama *scheda schermografica A*.

Quando si voglia, una macchina inseritrice e comparatrice può accoppiare e comparare le schede schermografiche A con le schede di uscita dei malati e una macchina riproduttrice può trasferire sulle prime i dati delle seconde. Si ottengono così le schede schermografiche definitive, pure esse perforate, che chiamiamo *schede schermografiche B*, nelle quali possono essere contenuti tutti i dati che possono interessare e siano desumibili dalla degenza in ospedale.

Per la eventuale raccolta di dati statistici, le schede schermografiche B vengono poi ordinate da una macchina selezionatrice, secondo il parametro prescelto di volta in volta, e vengono poi immesse in una macchina tabulatrice che è una unità di lettura, di calcolo e di stampa dei dati ricavabili dalle schede perforate sotto forma di tabulati.

Il film che ora proietto illustra le singole fasi in cui si articola la nostra organizzazione.

RIASSUNTO

Vengono descritte le modalità con le quali nell'Ospedale Maggiore di Milano sono raccolte ed elaborate le informazioni fornite dal servizio di schermografia toracica di accettazione e come tali informazioni sono comparate nel centro meccanografico con quelle desumibili dalla scheda di uscita di ciascun malato.

RÉSUMÉ

On décrit les modalités pour recueillir et exploiter les données fournies par le Service de schermographie thoracique d'acceptation auprès de l'Ospedale Maggiore de Milan. Dans le centre mécanographique ces données sont comparées avec celles obtenues du bulletin de sortie de chaque malade.

SUMMARY

The ways are described in which information supplied by the chest x-rays of the reception department, are collected and processed and how such information is compared by mechanical processing, with those obtained from discharge records of each patient.

BIBLIOGRAFIA

FOSSATI F.: *Schermografia di accettazione : problemi generali e tecnici.* (Correlaz. 2° Congr. Naz. Schermogr., Genova, 1961). Bollett. Schermografico, XV, 23 (1962).

FOSSATI F.: *Importanza sociale della schermografia di accettazione.* La Ca' Granda, IV, 26 (1963).

LUZZATTI G.: *Schermografia di accettazione : problemi clinico-diagnostici.* (Correlaz. 2° Congr. Naz. Schermogr., Genova, 1961). Bollett. Schermografico, XV, 55 (1962).

LUZZATTI G, PAPAGNI L.: *Ordinamento e selezione della casistica diagnostica nell'istituto radiologico di un grande ospedale.* Min. Med. 51, 820 (1960).

PEROTTI V.: *Schermografia di accettazione : problemi organizzativi e statistici.* (Correlaz. 2° Congr. Naz. Schermogr., Genova, 1961). Bollett. Schermografico, XV, 69 (1962).

SOLLAZZO G.: *Schermografia di accettazione : Introduzione.* (Correlaz. 2° Congr. Naz. Schermogr., Genova, 1961). Bollett. Schermografico, XV, 17 (1962).

Dr. Irpino Fracasso – Dr. Renato Guarini
del Ministero della Sanità e dell'Istituto Centrale di Statistica

IL REGISTRO DEL CANCRO NELLA LOTTA CONTRO I TUMORI

Premessa

È ben noto che in tutto il mondo sono avvenuti e stanno avvenendo dei cambiamenti notevoli nella parte svolta dai diversi gruppi di malattie come cause di morbosità e di mortalità. Uno degli aspetti che attualmente più colpisce delle statistiche di mortalità, a parte l'aumento delle morti dovute ad incidenti, è che alcune malattie croniche non contagiose, ed in particolare le affezioni del sistema cardiovascolare ed i tumori, hanno preso il posto delle malattie infettive come principale causa di morte. Questo andamento è più marcato nei Paesi con uno standard di vita relativamente elevato e con servizi sanitari efficienti, ma può tuttavia osservarsi anche nei Paesi in via di sviluppo. Non è comunque soltanto il ruolo crescente svolto dal cancro come causa di morte e di invalidità che ha stimolato l'interesse delle autorità sanitarie come quello del pubblico nel problema del cancro. Progressi incoraggianti compiuti nella conoscenza della eziologia dei tumori maligni hanno aperto la strada alla prevenzione di alcuni tipi di cancro ed i perfezionamenti delle terapie chirurgiche, radiologiche e cliniche della malattia hanno fornito dei nuovi mezzi per combatterla.

Il tempo nel quale il trattamento dei pazienti affetti da tumori maligni poteva essere lasciato ai singoli medici è passato da molto: la lotta contro i tumori, nel senso più ampio della parola « lotta », è diventata negli anni più recenti una parte integrale ed importante dei servizi sanitari di alcuni Paesi. La lotta contro il cancro consiste di una serie di misure basate sullo stato attuale della scienza medica nei campi della prevenzione, dépistage, diagnosi, cura, riabilitazione, con lo scopo di ridurre in modo significativo il numero dei nuovi casi, aumentare il numero delle terapie disponibili e ridurre l'invalidità dovuta ai tumori. Ogni programma di lotta contro il cancro dovrebbe essere pianificato a livello centrale, da un organismo

in grado di stabilire una politica idonea, coordinare gli sforzi in tutti i campi della lotta contro il cancro, integrandoli ove necessario. Un programma di lotta contro il cancro, per modesto che sia, non può essere concepito e condotto senza l'organizzazione di detti servizi di prevenzione, diagnosi e cura.

Per detta organizzazione è, tuttavia, necessario conoscere l'ampiezza del problema che si vuole affrontare e a ciò può provvedere soltanto un efficiente servizio di statistiche del cancro. Le statistiche ci forniscono infatti i dati sull'incidenza e sulla prevalenza del cancro anche per i vari sottogruppi della popolazione, come i gruppi professionali, o per differenti ripartizioni geografiche del Paese, il che rende possibile inoltre assicurare una razionale distribuzione ed utilizzazione dei servizi medici diagnostici e curativi. Le statistiche indicano anche quei particolari gruppi della popolazione per i quali occorre programmare misure preventive o programmi di dépistage di massa. Lo studio dei dati sull'incidenza, il loro andamento nel tempo e le loro variazioni tra i diversi gruppi della popolazione possono spesso servire come punto di partenza per ricerche sull'eziologia dei tumori. I dati statistici sull'attività dei servizi anti-tumorali permettono inoltre di valutare l'adeguatezza dei servizi diagnostici, i risultati di speciali programmi di dépistage, l'utilizzazione dei vari tipi di ospedali, i metodi di cura (compresi i risultati a lunga scadenza), l'impiego e l'efficienza dei servizi di riabilitazione e post-terapeutici e l'effetto sulle popolazioni dei programmi di educazione sanitaria.

I dati sull'incidenza e prevalenza dei tumori possono grossolanamente dividersi in statistiche di mortalità e statistiche di morbosità. Le statistiche di mortalità non sono una misurazione effettiva dell'incidenza e prevalenza del cancro, a causa dei diversi quozienti di sopravvivenza per i vari tipi di tumori. Solo per certi tipi di cancro che hanno un'elevata letalità, quali i tumori del polmone e dello stomaco, i dati sulle mortalità danno una indicazione approssimativa della grandezza del problema, ed anche questo limitatamente al grado di accuratezza delle diagnosi riportate sul certificato di morte.

Come è noto infatti da numerose inchieste condotte sulla base di autopsie, la diagnosi di localizzazione del tumore può essere errata oppure può essere ignorata la presenza di un tumore ed il decesso essere ascritto ad altra causa.

Le statistiche di mortalità sono comunque una utile sorgente di informazioni, specialmente se valutate secondo l'età, il sesso, le razze ed altre caratteristiche demografiche, ed esse sono state estesamente impiegate per descrivere la nosografia del cancro nelle comunità.

Le statistiche sulla morbosità possono essere ottenute in vari modi: uno di questi modi è l'impiego di inchieste speciali, nell'ambito di una zona dalla popolazione ben definita, raccogliendo informazioni sia dagli ospedali che dai medici specialisti o no, come è stato fatto, per esempio, negli Stati Uniti ed in Francia. Lo svantaggio di queste inchieste ad hoc,

a meno che non vengano ripetute nel tempo, è che forniscono solo un quadro statico della situazione e che la standardizzazione dei dati risulta difficile.

Dati sulla morbosità possono essere ottenuti dalle inchieste campione sulla morbosità globale, dalle statistiche ospedaliere (con lo svantaggio dovuto al ripetersi dei ricoveri dello stesso malato), dagli Istituti assicurativi, dai medici privati. Ognuna di queste fonti è di per sè insufficiente e incompleta.

Una soluzione che è stata riscontrata di grande utilità in un crescente numero di Paesi, per ottenere una maggiore completezza dei dati della morbosità, è l'istituzione di un sistema di registrazione del cancro. Se ben organizzati, i registri del cancro possono fornire molte delle informazioni necessarie per la pianificazione dei servizi anti-tumorali.

Gli scopi della registrazione del cancro sono espressi chiaramente nel rapporto presentato alla 3ª Assemblea Mondiale del Comitato di Esperti dell'OMS sulle statistiche sanitarie. Il Comitato sottolineò il valore della registrazione e del « follow-up » dei malati di cancro:

a) per migliorare le possibilità che i malati di cancro ricevano in futuro il più tempestivo e miglior trattamento possibile;

b) per aumentare la conoscenza sulla morbosità da tumori anche in relazione ai fattori sociali ed ambientali;

c) per fornire indicazioni per gli studi scientifici su particolari punti dell'eziologia del cancro;

d) per stabilire la reale sopravvivenza e guarigione apparente, allo scopo di misurare in futuro l'efficacia dei provvedimenti presi per assicurare una cura migliore e più tempestiva.

Registri del cancro per raccogliere informazioni su malati di tumori da parte di un particolare ospedale o gruppi di ospedali hanno funzionato sin dal secolo scorso. La possibilità di raccogliere informazioni è grandemente aumentata grazie al miglioramento dei mezzi diagnostici e sistemi centralizzati di registri del cancro sono stati introdotti in numerosi Paesi.

Il Registro Danese del Cancro fu iniziato nel 1942. L'attuale sistema di registrazione dei tumori in vigore in Inghilterra e Galles, basato sugli ospedali, è in funzione dal 1945, mentre in Francia « un'inchiesta permanente » sui tumori fu iniziata nel 1943 dall'Istituto Nazionale d'Igiene, con lo specifico proposito di condurre studi longitudinali sui malati di cancro. In Norvegia la registrazione del cancro, a denuncia obbligatoria, fu introdotta nel 1951, in Svezia nel 1958. In Finlandia, a denuncia volontaria, la registrazione fu introdotta nel 1953, in Islanda ed in Olanda nel 1954. Al di fuori dell'Europa, un registro del cancro fu istituito in Nuova Zelanda nel 1948. Negli Stati Uniti d'America diversi Stati hanno introdotto la registrazione dei tumori, come ad esempio il Massachusetts nel 1927, il Connecticut e la zona extraurbana dello Stato di New York nel 1940, la

California nel 1947 e la Pennsilvania nel 1948. Un centro di registrazione dei tumori fu stabilito in Israele nel 1954.

In Inghilterra e Galles, in Francia e nella Nuova Zelanda il Registro è stato creato ed è finanziato dall'Amministrazione Centrale. Il Registro Olandese è operato dall'Associazione Nazionale contro i tumori. Nei Paesi Scandinavi il funzionamento del registro avviene attraverso gli sforzi congiunti delle Associazioni Nazionali contro i tumori e le autorità sanitarie. I registri negli Stati Uniti sono operati dai Servizi di Sanità Pubblica.

Tipi di registro del cancro

Registro locale ospedaliero

All'inizio della scala si trova il registro locale del cancro che serve un solo ospedale. Questo tipo di registro, che si ritrova in un numero sempre crescente di ospedali nel mondo, ha come elemento base uno schedario di tutti i pazienti visti ed il suo scopo maggiore è quello di assicurare che le cartelle dei vari casi contengano informazioni sufficientemente dettagliate sulla localizzazione, tipo e stadio della malattia e sulla terapia istituita, in modo che i casi stessi vengano classificati correttamente, il follow-up sia completo e infine, siano preparate di volta in volta statistiche dettagliate sulla sopravvivenza che raccolgano tutti i casi visti in un determinato periodo di tempo. Un servizio ospedaliero con queste funzioni non è sempre chiamato registro del cancro, ma può essere anche descritto come reparto statistico o semplicemente schedario.

Il valore di questo tipo di raccolta dei dati per guidare le attività dell'ospedale è stato riconosciuto da molto tempo.

Il registro locale ospedaliero di regola non contribuisce molto alla nostra conoscenza dell'epidemiologia del cancro. Ad eccezione di circostanze molto particolari, non è possibile dai dati del registro arrivare a calcolare quozienti delle varie forme di cancro della popolazione circostante, nè è possibile ottenere elementi sulla diffusione della malattia nella popolazione.

I mutamenti nella frequenza del tipo di cancro che appaiono dalle statistiche di un tale registro possono essere completamente indipendenti dall'andamento dell'incidenza del cancro nella popolazione circostante.

Nel caso di ospedali specializzati dei tumori, le disponibilità di determinate tecniche terapeutiche, l'apertura di un nuovo reparto portano ad un aumento di un particolare tipo di tumore. Così, per esempio, il funzionamento di un reparto di chirurgia toracica può richiamare dei casi di tumore polmonare che altrimenti si sarebbero diretti altrove per la terapia. I mutamenti che sopravvengono nelle statistiche ospedaliere sono ovviamente di notevole interesse per l'epidemiologo.

Un registro ospedaliero esiste nella maggior parte degli ospedali specialistici per i tumori. I dati raccolti sono di regola dettagliati; essi includono, per esempio, elementi della storia clinica del paziente prima dell'inizio del tumore, fattori eziologici sospetti, sintomi e loro durata, dove e quando i controlli diagnostici furono eseguiti.

Registro centrale ospedaliero

Un ulteriore sviluppo della registrazione dei tumori è il registro centrale che raccoglie i dati di un determinato numero di ospedali opportunamente scelti in una regione (città o stato). Esso ha in generale la stessa funzione del registro ospedaliero locale, ma il suo scopo principale è quello di organizzare il controllo degli ammalati e di condurre studi statistici sulla sopravvivenza. Da un punto di vista dell'epidemiologia questo tipo di registro ha le stesse limitazioni del registro locale ospedaliero perchè il gruppo di ospedali dai quali i dati vengono raccolti non coprono completamente alcuna popolazione definibile. Esempi di questo sviluppo nella registrazione dei tumori possono aversi negli Stati Uniti (California) ed in Europa (Inghilterra e Galles).

Negli ultimi anni si è visto l'inizio di una cooperazione tra registri centrali, specialmente negli Stati Uniti, ma anche in Paesi Europei. Tuttavia il solo proposito è stato quello di studiare la sopravvivenza del cancro, usando una procedura statistica altamente standardizzata. Due concetti fondamentali sembra che indirizzino questo tipo di cooperazione (*a*):

1) riunendo i dati da parecchi registri può essere raccolto rapidamente un gran numero di casi, il che permette una dettagliata suddivisione in sottogruppi per l'analisi;

2) il materiale che proviene da diversi centri che coprono un'area estesa può essere più variato e con maggiori contrasti per uno studio analitico che il materiale di un solo registro centrale e sarà più spesso possibile paragonare i risultati finali in centri che usano metodi terapeutici sostanzialmente diversi. Per esempio, può essere possibile paragonare i risultati ottenuti con la terapia radiologica del cancro dell'utero con i risultati ottenuti in altri centri nei quali si pratica la terapia chirurgica. In studi in cooperazione di questo genere sorgono spesso dei gravi problemi di comparabilità. La mancanza di comparabilità può creare delle differenze apparenti dove in pratica queste differenze non esistono e può mascherare o nascondere delle differenze realmente significative. Queste differenze traggono origine tanto dalle diverse tecniche e dalle diverse abilità nei vari ospedali, quanto dalla diversa selezione dei malati ammessi per il trattamento.

Dovrebbe essere chiaramente compreso, perciò, che le differenze riscontrate in raffronti di questo genere impediscono di giudicare sul valore rela-

(*a*) Cfr. Pedersen.

tivo di diversi metodi terapeutici. Tutto quello che si può sperare è che tali raffronti esplorativi possano servire per sottolineare la necessità di uno studio propriamente pianificato del problema.

Registro centrale basato sulla popolazione

A differenza degli altri tipi di registro, che raccolgono esclusivamente il materiale ospedaliero, il registro centrale basato sulla popolazione raccoglie le informazioni più dettagliate possibili di tutti i nuovi casi di cancro diagnosticati in una popolazione di grandezza e composizione conosciute. La popolazione potrebbe essere quella di un intero Paese o di una suddivisione di esso. Per ottenere ciò è necessario raccogliere le informazioni da diverse sorgenti, come reparti medico-chirurgici, laboratori ed Istituti di istologia ed anatomia patologica, medici privati e certificati di morte.

In alcuni Paesi la registrazione dei tumori è basata sulla denuncia obbligatoria, in altri sulla cooperazione volontaria dei medici.

L'introduzione della denuncia obbligatoria può essere di grande aiuto in quanto serve a sottolineare la grande importanza che Autorità di Sanità Pubblica ripongono nel problema. Per quel che concerne l'efficienza della registrazione, è opinione comune che non vi sia molto da scegliere tra le denuncie volontarie e quelle obbligatorie. Quel che importa è che la classe medica, chiaramente comprendendo gli scopi ed i vantaggi della registrazione, fornisca la collaborazione più ampia e completa per la registrazione dei casi di cancro. D'altra parte è necessario che i risultati delle elaborazioni statistiche e degli studi condotti dal registro siano divulgati e che venga fornita tutte l'assistenza richiesta dagli studiosi della materia.

Registri per l'intero Paese, come è già stato visto, esistono in Finlandia, Olanda, Paesi Scandinavi, ecc. Un esempio classico è anche quello dello stato del Connecticut (USA). Essi costituiscono le prime serie iniziative per provvedere ad una copertura completa di una popolazione ben definita, registrando sia i casi dei ricoverati in ospedale che quelli dei non ricoverati, sia che siano o no sottoposti a terapia.

Il registro basato sulla popolazione è generalmente un Ente di notevole ampiezza che richiede personale, apparecchiature e finanziamenti. Se organizzato efficientemente costituisce un'iniziativa altamente retribuitiva. Infatti il materiale raccolto è entro certi limiti non selezionato, il che riveste una notevole importanza per gli studi clinici e per gli studi epidemiologici.

Le principali funzioni e caratteristiche del registro del cancro, nonchè i vantaggi, possono riassumersi nei seguenti punti:

1) permette di studiare l'incidenza del cancro. Infatti in base ai dati registrati, che non sono selezionati, possono essere calcolati i quozienti di morbosità separatamente per le varie forme di cancro, per ogni sesso, per i vari gruppi di età, per le persone occupate nelle diverse professioni,

e per ogni altro sottogruppo della popolazione del quale sia conosciuto non soltanto il numeratore ma anche il denominatore.

Come risultato emerge un quadro più o meno dettagliato dell'andamento del cancro nei vari gruppi della popolazione. Ogni qualvolta si dispone di dati di questo genere, possono essere indicati e valutati i problemi rappresentati dal cancro nella popolazione e possono conoscersi meglio le variazioni della morbosità nel tempo, nei diversi luoghi e secondo le caratteristiche individuali, oltre ad un numero di altri fattori.

Del resto, mentre viene generalmente riconosciuto che lo studio di queste variazioni della morbosità permette di formulare ipotesi circa la loro causa, e può fornire così degli spunti e delle idee nella ricerca delle cause dei tumori, il valore potenziale del materiale raccolto a questo scopo dal registro del cancro non è stato ancora esplorato completamente. Questo è dovuto in parte alla insufficienza di personale e mezzi della maggioranza dei registri già esistenti;

2) fornisce, non solo per l'intera popolazione ma anche per i sottogruppi più importanti, dati sulla proporzione delle diagnosi confermate dall'esame istologico, sul numero dei trattamenti radicali eseguiti e sui tipi di terapia istituiti, nonchè sulla sopravvivenza in generale. Queste informazioni sono fondamentali per la valutazione statistica più dettagliata che viene condotta negli ospedali specialistici per studiare la sopravvivenza dei malati trattati;

3) permette di integrare e perfezionare i dati delle statistiche ufficiali della mortalità da tumori e sapere fino a qual punto esse diano affidamento. Le statistiche ufficiali della mortalità risultano infatti dalla rilevazione fatta sui certificati di morte e non permettono in genere di approfondire quelle caratteristiche eziopatologiche e di sede rilevabili invece in una osservazione di tipo sperimentale quale è quella che può aversi in base alle schede raccolte nel registro.

Quando tutti e due i tipi di statistiche sono disponibili, si può spesso controllare che le statistiche di mortalità sono infide, o perchè non sono corrette o perchè sono incomplete;

4) fornisce dati più attendibili sulle conseguenze di un ritardo nella diagnosi e nella terapia (sia il ritardo dovuto al malato o al medico) e sullo stadio della malattia nel quale la terapia viene eseguita.

Dati di questo tipo sono indispensabili anche nella formazione dei medici e degli specialisti, nell'educazione sanitaria e, come vedremo, nella programmazione dei servizi diagnostici;

5) rende possibile la valutazione di nuove iniziative nella lotta contro i tumori. Quando si conducono, per esempio, delle inchieste di dépistage di massa (tumori della mammella, esame di citologia esfoliativa, tumori polmonari), il registro fornisce i termini di misurazione necessari per stabilire il valore del progetto che si ha in animo di intraprendere. Conoscendo le percentuali di nuovi casi di un determinato tumore che sono

abitualmente diagnosticati in ogni gruppo definibile della popolazione, il loro stato di avanzamento, la loro distribuzione, il grado di sopravvivenza in rapporto alla terapia, il registro permette di stabilire quello che è il numero di nuovi casi che si « aspettano » in teoria e la fase di avanzamento al momento delle diagnosi, per paragonarli con i dati ottenuti per mezzo dell'indagine di massa. Permette perciò di impostare con criteri metodologici anche le indagini campionarie rivolte a studiare particolari aspetti sociali e clinici della morbosità e della mortalità. Negli ultimi anni sono state effettuate indagini del primo e del secondo tipo, i risultati ottenuti sono però molto discutibili perchè, in assenza di un registro, esse erano condotte con metodologia semplicistica e spesso per il semplice desiderio di « fare qualcosa »;

6) fornisce un quadro completo degli interventi svolti per curare ed individuare i casi di cancro. Infatti presso il registro sono catalogati e classificati gli ospedali pubblici e privati, specialistici o no, i centri antitumorali, i gabinetti radiologici, gli ambulatori che diagnosticano e curano i malati di tumore, con una valutazione della loro attività settoriale e globale. Anche l'attività dei medici privati in questo campo può essere valutata;

7) permette, sulla base dei servizi già esistenti e dei dati sulla morbosità in generale ed in particolare, di valutare i bisogni e di progettare l'espansione e l'incremento dei servizi sanitari diagnostici e terapeutici, con le indicazioni sul personale medico e paramedico occorrente per detti servizi. Questa parte è una delle funzioni fondamentali del registro.

Suggerimenti per l'istituzione in Italia del registro centrale del cancro basato sulla popolazione

Il registro centrale del cancro dovrebbe essere istituito in Roma congiuntamente dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Centrale di Statistica.

La responsabilità amministrativa sarebbe del Ministro della Sanità che dirigerebbe e sopraintenderebbe al lavoro del registro con l'ausilio di un comitato direttivo formato da rappresentanti del Ministero della Sanità, dell'Istituto Centrale di Statistica e da un segretario.

Il Registro avrebbe un Direttore e due capi-servizio, uno sanitario e l'altro statistico.

Le spese di esercizio del registro dovrebbero essere sostenute dal Ministero della Sanità, mentre l'Istituto Centrale di Statistica provvederebbe all'elaborazione statistica dei dati raccolti.

La registrazione del cancro dovrebbe aver luogo dal 1° gennaio 1965 per tutti i casi di cancro diagnosticati nel territorio nazionale.

I casi di cancro dovrebbero essere notificati al registro del cancro con apposita scheda di rilevazione che potrebbe essere l'attuale scheda nosolo-

gica ospedaliera (mod. ISTAT/D/90) adottata dall'ISTAT per la rilevazione statistica dei ricoverati negli istituti di cura, opportunamente modificata (*a*).

Sarebbero da notificare tutte le condizioni classificabili nelle categorie da 140 a 205 della classificazione internazionale analitica ed inoltre tutti i tumori del sistema nervoso centrale ed i papillomi delle vie urinarie.

I tumori carcinoidi del tratto gastro-intestinale sono da includersi, sia se specificati come maligni o no.

La scheda di rilevazione dovrebbe essere compilata: 1) dagli ospedali; 2) da tutti gli Istituti e Laboratori di istologia ed anatomia patologica; 3) da tutti gli Istituti, Reparti ed Ambulatori di Radiologia.

Il Direttore dell'Ospedale, dell'Istituto ed il Titolare del Gabinetto di Radiologia sarebbero i responsabili delle notifiche.

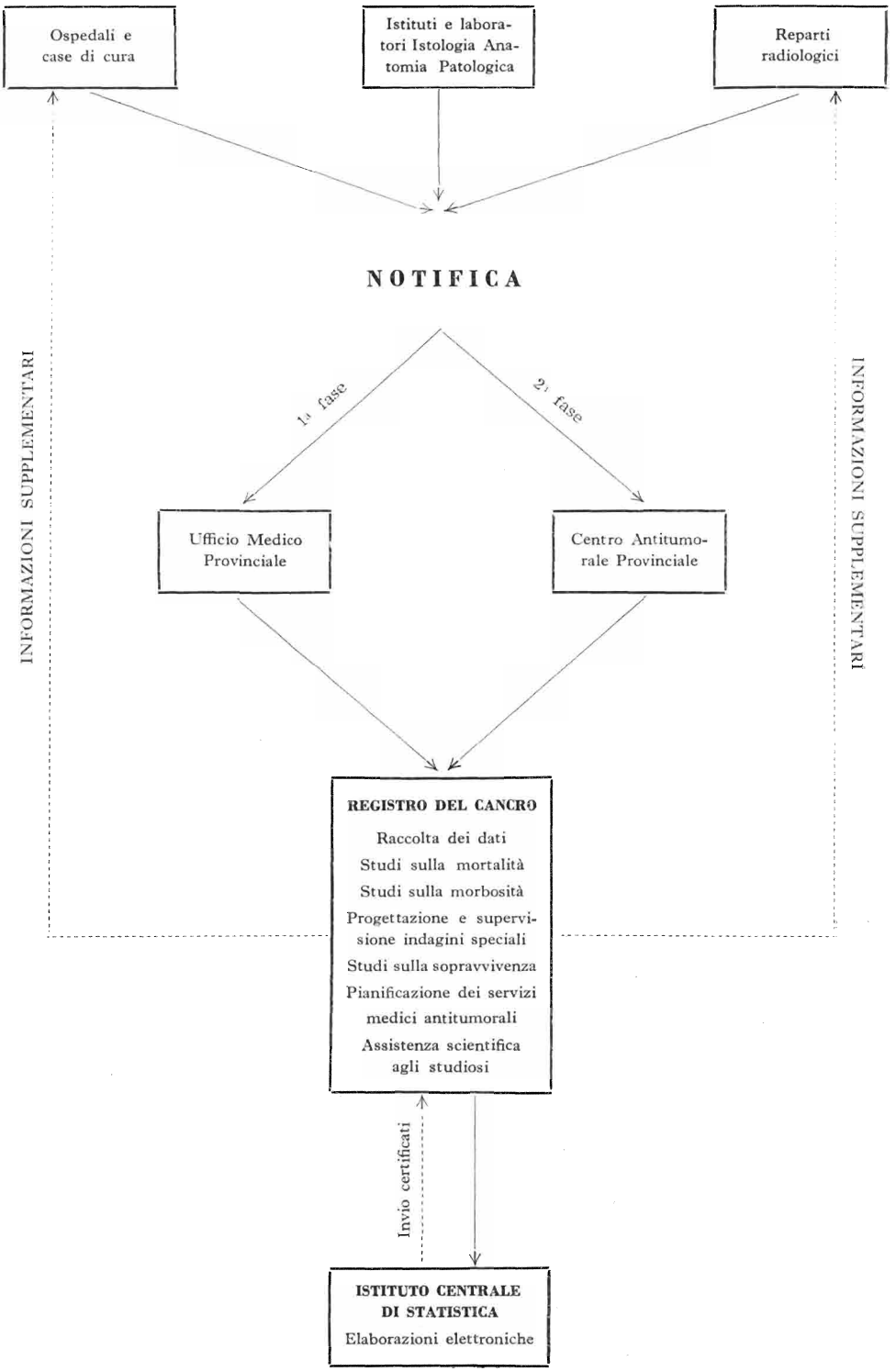
La notifica verrebbe ripetuta ogni qualvolta un malato di cancro è ammesso in ospedale per la sua malattia. La notifica da diverse fonti che a prima vista potrebbe sembrare un inutile aggravio di lavoro dà la certezza che tutti i casi prima o dopo siano noti ed inoltre permette di ottenere notizie più dettagliate di quelle che il registro avrebbe da una sola fonte.

Per esempio, la diagnosi istologica è di solito riportata più accuratamente dall'anatomo-patologo che dal reparto ospedaliero, in quanto questo ultimo può essere portato ad interpretare la diagnosi istologica ricevuta dal laboratorio o di riportarla abbreviata o addirittura in una forma più categorica.

---

a) NOTIZIE DA AGGIUNGERE ALLA SCHEDA NOSOLOGICA DELL'ISTAT PER LA REGISTRAZIONE DEI CASI DI CANCRO:

1) Generalità del malato
2) Malattia attuale
3) Data inizio dei sintomi (mese, anno)
4) Sintomi
5) Data della prima visita medica (mese, anno)
6) Data della diagnosi (mese, anno)
7) Il malato è ammesso per una ripresa del processo [si] [no]
8) Diagnosi; diagnosi istologica; localizzazione primitiva; metastasi [si] [no], se sì specificare dove
9) Base della diagnosi: solo clinica; raggi X; chirurgia esplorativa; istologica; autopsia; Istituto di Anatomia e Ist. Pat. o laboratorio (nome e numero); altri esami specifici
10) Terapia
    data inizio della terapia (mese, anno)
    — chirurgica (specificare) radicale [si] [no]
    — radioterapia (specificare) preoperatoria, postoperatoria, incompleta
    — altre terapie (specificare)
    — nessuna terapia
11) Dimesso: casa privata, altro ospedale (specificare)
12) Morte: [si] [no] - Data di morte; causa concomitante di morte
13) Per le donne: numero dei parti, degli aborti;
    menopausa: inizio (età)
    premenopausa



Schema di una eventuale organizzazione del registro del cancro in Italia.

La notifica ripetuta fornirebbe inoltre utili informazioni sul decorso della malattia, necessarie per gli studi sulla sopravvivenza.

La notifica dovrebbe pervenire al Registro Centrale per tramite degli Uffici dei Medici Provinciali. Quando la rete dei Centri di lotta contro i tumori fosse completa, la notifica potrebbe essere fatta per il loro tramite; i Centri curerebbero la sorveglianza dei cancerosi per mezzo del loro servizio di assistenti sociali.

Un'ulteriore ed indispensabile fonte di informazione per il registro dovrebbero essere i certificati di morte.

Ad intervalli regolari tutti i certificati di morte che fanno menzione o che solo vagamente suggeriscano la presenza di un tumore verrebbero trasmessi dall'Istituto di Statistica al Registro del Cancro, per essere raffrontati con lo schedario esistente.

Tale confronto oltre a permettere un controllo di alcune notizie come luogo e data di nascita, stato civile, anno di matrimonio, professione ed ultima residenza, permetterebbe di individuare i casi che non sono stati preventivamente notificati al registro del cancro e di stabilire i decessi tra i casi registrati ma che figurano ancora in vita.

RIASSUNTO

Nella presente comunicazione vengono riassunte le finalità delle statistiche dei tumori e sono menzionati i diversi tipi di registro del cancro. Del registro centrale basato sulla popolazione sono definiti i compiti e viene accennato all'uso che viene fatto del materiale statistico raccolto. Sono riportati anche alcuni suggerimenti per l'istituzione in Italia del registro centrale del cancro.

RÉSUMÉ

On résume les buts des statistiques des tumeurs et on décrit les différents types de régistres du cancer. Ayant d'abord indiqué les tâches du régistre central basé sur la population, on mentionne après l'utilisation du matériel statistique recueilli. On donne enfin des suggestions pour établir en Italie un régistre central du cancer.

SUMMARY

In the present work, the aims of cancer statistics are summarized and different types of cancer registers are mentioned.

The tasks of the central register based on population registers are defined and also the use made of the statistical material collected.

Certain suggestions for the establishing of a central cancer register in Italy are made.

BIBLIOGRAFIA

1) World Health Org. techn. Rep. ser. 1950, 25.
2) World Health Org. techn. Rep. ser. 1952, 53.
3) World Health Org. techn. Rep. ser. 1959, 164.
4) World Health Org. techn. Rep. ser. 1963, 251.
5) PEDERSEN E. e MAGNUS K.: *Cancer Registration in Norway Landsforeningen mot Kreft*, Oslo, 1959.
6) PEDERSEN E.: Brit. J. Prev. soc. Med. (1962), 16, 105.
7) MEINSME L.: *Survival-Rates after cancer-treatment in the Netherlands* - H.J. Paris Amsterdam, 1963.

Prof. GIOVANNI LOTTI
L. D. di Anatomia e Istologia Patologica

PER UNA STATISTICA CLINICA DEI TUMORI MALIGNI OSSERVAZIONI E PROPOSTE

Nel 1927, al « 1° Convegno nazionale della Lega italiana per la lotta contro il cancro », il Prof. Morpurgo, commentando la relazione del Prof. Niceforo sulla « Statistica sanitaria demografica del cancro in Italia », disse: « Credo che la statistica dei tumori maligni comincerà quando partirà dai Centri; senza di ciò noi costruiremo sulla sabbia ».

Ed ancora: « Le statistiche fatte sulla base dei documenti raccolti non si sa come non servono assolutamente a niente ».

Recentemente il Prof. Mauro Piemonte, nel presentare un suo schema di codificazione per una « elaborazione statistica delle neoplasie », ha riconosciuto l'estrema variabilità del materiale che rende oltremodo difficile una « valevole » codificazione, soddisfacente sotto ogni riguardo.

Tuttavia, fin dal 1842, un medico veronese, Rigoni Stern, avvertiva che « la patogenesi della malattia cancerosa ha bisogno di essere discussa mediante la statistica », che infatti egli realizzò per i casi di morte avvenuti fra il 1760 ed il 1839 per tumori maligni dell'apparato genitale femminile e della mammella.

Dopo un « lungo inverno », durato quasi un secolo, da quel seme nacquero in Italia le prime piante della statistica cancerologica, si maturarono i primi frutti che, sotto forma di relazioni o di lavori notevoli, dovuti a Niceforo, a De Bernardini, ad Ilvento nel recente passato, a Tizzano, a Seppilli, a Somogyi, a Candeli, a Pacilio e ad altri recentemente, pubblicati in parte nel « Bollettino di Oncologia » oggi scomparso, testimoniano l'iniziativa in questo campo a suo tempo presa dalla Lega italiana per la lotta contro il cancro.

Questi contributi statistici si basano quasi tutti sulle denunzie dei casi di morte per tumore maligno e ne utilizzano i dati relativi. Oggi, però, essi non rispondono più alle istanze sempre più pressanti dei medici e, direi anche, del pubblico.

Certo, non mi sentirei di condividere il giudizio solo apparentemente pessimistico e perfino polemico espresso nel 1927 dal Prof. Raffaele Bastianelli e riferito da Niceforo secondo cui: « La statistica non ci ha illuminato in qualsiasi modo sui problemi che riguardano il cancro ».

Bastianelli intendeva dire che quelle investigazioni statistiche, pur così elaborate e precise, non rispondevano alle sue domande, non confortavano le sue speranze nè il desiderio dei medici di conoscere, cioè, i mezzi più sicuri ed i modi più efficaci onde ottenere un maggior numero di guarigioni durature.

« I morti non ci parlano di guarigioni — insisteva Bastianelli — perciò queste statistiche non ci interessano. La statistica cancerologica bisogna farla sui malati, sui guariti, sui sopravvissuti al male e questa statistica la debbono fare le cliniche, la debbono fare gli ospedali competenti ».

Niceforo, allora, rispose a Bastianelli che, senza negare queste necessità, lo studio sui casi di morte, pur sembrando distaccato, senza interesse attuale e perfino senza scopo pratico apparente, tuttavia, a distanza di dieci, venti anni poteva dar luogo ad un'applicazione pratica e feconda.

In conclusione, al termine di quel 1° Convegno della Lega che volle discutere come primo suo tema la « Statistica dei tumori maligni », venne unanimamente approvato il seguente ordine del giorno:

« Oltre alle statistiche del Regno, compilate dalla Direzione Generale della Sanità, il Comitato Direttivo Centrale della Lega italiana per la lotta contro il cancro propone che tutte le Cliniche pubbliche e private, le Cliniche chirurgiche e gli Ospedali abbiano l'obbligo di compilare statistiche annuali secondo norme da stabilire ».

E queste norme furono dettate perfino dalla Lega, d'accordo con la Direzione Generale della Sanità, ma, salvo qualche generoso tentativo, tutto poi cadde nel nulla.

Anche un mio non più recente tentativo, ed una relativa proposta formulata nel 1956 nelle sue linee generali dai Proff. Montalenti e Siniscalco, cadde miseramente perchè ritenuta per allora troppo onerosa da quel Consiglio Direttivo Centrale della Lega.

Che ieri e che oggi qua e là si vadano raccogliendo e pubblicando dati e studi di statistica cancerologica, desunti dalle osservazioni cliniche, è cosa nota e naturale.

Ma quei dati, quelle statistiche non sono elaborati con criteri uniformi, perciò i risultati non sono comparabili, anzi spesso sono male interpretabili e tavolta perfino contraddittori.

« Molto si è cercato di fare — disse a tal proposito il Prof. Morpurgo — ma si ha l'impressione che sinora vi siano stati più aneddoti che storia e che la critica sia stata indulgente. Si parla di guarigioni dopo cinque ed anche dopo tre anni, ma i casi seguiti per molto tempo sono relativamente rari e non bastano finora ad orientare sulla probabilità di una buona riuscita delle diverse terapie in ogni caso particolare... ».

Non dico che l'indagine statistica basata sulla mortalità non sia stata e non sia ancora una fonte di utile apprendimento, specialmente per seguire il continuo e significativo variare del tasso di mortalità per tumore maligno in rapporto a quello per altre malattie, ai gruppi di età, ai luoghi di residenza e ad altri elementi, come le professioni, i mestieri, le abitudini di vita, ecc.

Questa statistica ha già arricchito le nostre conoscenze, giustificando pienamente quella « epidemiologia cancerologica » che molti anni fa sarebbe sembrata difficilmente ammissibile.

Queste nostre conoscenze, anzi, sono così numerose che Rondoni affermava che ormai dobbiamo considerarci come avvolti in una fitta rete di fattori cancerogeni, molti dei quali già conosciamo bene, altri meno bene, altri infine ancora dobbiamo identificare.

Però, certe indagini epidemiologiche sono, secondo me, da giudicarsi perfino artificiose e perciò frustranti il vero scopo.

Del resto, anche il Prof. Pacilio recentemente avvertiva che « si deve far tesoro della esperienza acquisita per non ampliare troppo nè complicare questa indagine, introducendo nuove e speciali schede di rilevazione, bensì occorre estendere l'analisi che le voci delle schede attuali ci permettono di poter effettuare ».

Ad ogni modo, la ulteriore scoperta di un nuovo fattore cancerogeno o di altri fattori che possono favorire la cancerogenesi umana od il più rapido sviluppo di un tumore maligno, se può favorire, ad esempio, la « prevenzione », nuovo ed ormai robusto ramo dell'albero della scienza cancerologica, non attenuerà l'ansia con la quale noi medici chiediamo di conoscere mediante la statistica i mezzi più sicuri ed efficaci per dare una guarigione durevole ad un sempre maggior numero di malati.

Ma, per realizzare in Italia una « statistica clinica cancerologica », basata, cioè, sui malati, sui curati, sui guariti, le difficoltà che si dovranno incontrare e superare si possono prevedere numerose e gravi.

In alcuni Paesi, piccoli per estensione territoriale e per limitato numero di abitanti, quali la Norvegia, la Finlandia, la Svezia, la Danimarca, la Groenlandia, la Slovenia, l'Iran, Israele, l'Uruguay ed alcuni Stati dell'USA (Connecticut e Texas), è stato già istituito un « registro nazionale del cancro » nel quale obbligatoriamente o volontariamente vengono riportati tutti i casi di tumori maligni che capitano all'osservazione per la diagnosi e per la cura presso gli ospedali e presso gli altri pubblici luoghi di cura.

Questa iniziativa ha dato luogo, tuttavia, a critiche, ha presentato difficoltà tecniche ed economiche ancora non ovunque risolte.

Queste stesse difficoltà, ed anche in grado maggiore, si sono profilate in altri più grandi Paesi, ove perciò il registro del cancro non è stato ancora realizzato.

Nel tentativo, certamente superbo, di contribuire alla pratica realizzazione in Italia di questa statistica e, quasi, in ossequio al lontano « voto » della Lega contro il cancro, avrei formulato la seguente proposta.

Ad iniziativa del Ministero della Sanità e, congiuntamente, dell'ISTAT, viene organizzata ed attuata in Italia la « *statistica clinico-cancerologica* ».

Alla raccolta ed alla elaborazione dei dati relativi provvedono:

a) una « Commissione centrale di statistica clinico-cancerologica », con sede presso l'ISTAT;

b) i Centri provinciali o regionali per la lotta contro i tumori e i Centri provinciali o regionali per le malattie sociali;

c) le Cliniche universitarie; gli Istituti per lo studio e la cura dei tumori; gli Ospedali e tutte le Cliniche private aventi rapporti con Enti di assistenza e di mutualità.

La raccolta dei dati avverrà mediante la compilazione di una scheda unica predisposta dalla Commissione centrale di statistica clinico-cancerologica. A titolo di esempio ed a valere come base di studio, segnalo la scheda realizzata presso l'Istituto del Radio O. Alberti di Brescia ad opera del Prof. Mauro Piemonte e Collaboratori.

La Commissione centrale di statistica provvede alla distribuzione ed alla raccolta delle schede, tramite i Centri di cui sopra.

Gli Istituti di cura sopra elencati riceveranno dal Centro un numero adeguato di schede che saranno compilate quando un malato di tumore maligno si presenterà per la visita o per le cure.

La scheda resterà in deposito presso l'Istituto di cura per la durata di un anno. Dopo tale termine o nel caso di premorienza del malato, completata ed aggiornata, verrà inviata al Centro provinciale.

Il Centro conserverà queste schede per altri cinque anni o fino a quando sarà accertata la morte del malato.

Il Centro, in collaborazione, ma non in sostituzione, con gli Istituti di cura, provvederà all'aggiornamento, almeno annuale, delle schede. A tale scopo disporrà di uno schedario e di uno scadenzario per le visite periodiche dei malati da attuare al loro domicilio o presso l'Istituto di cura. A tal fine metterà in opera ogni mezzo a sua disposizione per raccogliere i dati richiesti dalla scheda clinico-cancerologica.

Con i mezzi economici messi a sua disposizione il Centro provvederà anche al rimborso di tutte le spese, comprese quelle degli Istituti di cura per la compilazione e l'aggiornamento delle schede e quelle incontrate dai malati e dalle loro famiglie.

Dopo cinque anni od in caso di premorienza del malato, le schede saranno inviate dal Centro alla Commissione centrale di statistica clinico-cancerologica.

La Commissione centrale di statistica clinico-cancerologica curerà la elaborazione dei dati raccolti ed ogni cinque anni ne pubblicherà i risultati.

Il materiale statistico resterà ad ogni modo a disposizione degli studiosi per le indagini di carattere clinico e statistico.

Ad assicurare i mezzi finanziari necessari provvederanno, mediante contributi, i Ministeri della Sanità e del Lavoro, l'ISTAT, la Lega italiana per la lotta contro i tumori e gli altri Enti interessati (Mutue, ecc.).

A questo punto, però, si pongono alcuni interrogativi:

1) Chi dovrà organizzare un servizio così vario, così delicato e difficile?

2) Chi dovrà praticamente compilare ed aggiornare le schede e chi ne dovrà elaborare i dati?

3) In quale modo si potranno interessare gli Istituti di cura ed il personale relativo a questo servizio?

Cercherò di rispondere con alcune considerazioni generali.

In altre occasioni ebbi già a dichiarare che una esperienza ormai trentennale ha dimostrato la poca utilità e talvolta la controproduttività dei « Centri per la lotta contro i tumori maligni ».

Perciò, almeno non se ne dovrebbero creare degli altri, in attesa di fondere quelli già esistenti con i « Centri per le malattie sociali », dei quali credo di sapere che si stia sollecitando l'istituzione.

Se, tuttavia e ad ogni costo, si volessero istituire ancora altri Centri per il cancro, la loro funzione dovrebbe essere limitata, cioè, solo integrativa di quella degli Istituti di cura universitari ed ospitalieri.

I Centri dovrebbero occuparsi, cioè, delle indagini epidemiologiche sul cancro nell'ambito delle singole provincie, della organizzazione e della indagine statistica, dell'assistenza del malato, favorendone le cure, le visite periodiche di controllo ed, occorrendo, dando a lui ed alla sua famiglia assistenza morale e materiale.

Niente ambulatori, dunque, niente reparti curativi, fastidiosi e pericolosi concorrenti di quelli già esistenti ed operanti presso tutti gli Istituti di cura.

Ma in questi Centri od in quelli per le malattie sociali, dovranno dare la loro opera medici i quali, pur non essendo dei « cancerologici specialisti » abbiano una visione più completa del cancro, più sintetica, volta all'aspetto clinico sociale.

Più volte ebbi ad affermare che non può esistere il « cancerologo specialista » e questo non sono nè il primo nè il solo ad affermarlo.

Tuttavia occorrono medici che al problema del cancro abbiano dedicato la loro particolare e competente attività.

Si potrà ancora oggi dissentire, come ieri, ma in un domani, ormai non troppo lontano, si sentirà questa necessità.

Del resto, in senso favorevole all'insegnamento della cancerologia clinico-sociale ebbe ad esprimersi il Consiglio accademico di una nostra Facoltà di medicina e questo insegnamento fu per due volte sollecitato al Senato della Repubblica mediante voto accolto dallo stesso Ministero della Pubblica Istruzione.

Tutto, però, e fino ad oggi, è rimasto lettera morta.

In Francia, invece, nel Messico, negli USA e nell'U.R.S.S. questo insegnamento già esiste e da vari anni.

Il quale insegnamento, secondo Rondoni, « dovrebbe consistere in un metodo per così dire « verticale », per il quale il problema del cancro viene presentato allo studente ed al medico che si vuole perfezionare in un modo unitario, presso una Clinica o presso un Istituto specializzato, senza escludere naturalmente lo studio dei tumori effettuato nei diversi Istituti e nelle diverse cliniche a seconda dei determinati aspetti e delle varie localizzazioni del male ».

« In molti medici — disse ancora Rondoni — domina ancora una specie di noncuranza disfattista e sfiduciata riguardo ai tumori maligni, proprio a causa della mancanza di un tale insegnamento ».

Il Prof. Gavina, al 1° Convegno della Lega, ebbe a dire: « Dicono i maligni che la notevole diminuzione della mortalità per tumori maligni, constatata recentemente, debba essere attribuita alla istituzione della famosa scheda B/ter. Sembra infatti che molti medici, soprattutto condotti, per negligenza trascurino di compilare questa scheda, come sarebbe desiderato da noi tutti, e, per non avere la bega di rispondere ai quesiti contenuti nelle schede medesime, preferiscono ...far morire i loro clienti di altra malattia. Questo mi risulta in modo indubitato ».

E concluse: « Questo modo di operare è apertamente disonesto ». Ed è vero.

Ma, chi oserebbe oggi richiedere quanto allora si chiedeva e per di più gratuitamente ai medici ed in particolare ai medici condotti non oberati, ma ossessionati dalla compilazione di moduli sempre più numerosi e complicati ?

Ogni lavoro, ormai, va assegnato a chi ne è competente ed in modo sempre più specifico. Ogni lavoro deve essere retribuito ed in modo dignitoso, anche se è compiuto da un medico: e questo la Società dovrebbe ormai averlo compreso.

Queste osservazioni, queste critiche e questa pur generica proposta hanno avuto il modesto scopo di sollecitare ancora una volta la realizzazione di quanto a me sembra essere più importante nel campo della lotta contro i tumori e che fu la maggiore aspirazione, purtroppo rimasta sempre insoddisfatta, di Coloro che trentacinque anni fa reggevano con « lungo studio e grande amore » le sorti della Lega italiana per la lotta contro i tumori.

RIASSUNTO

L'A., dopo aver ricordato che la Lega Italiana per la lotta contro il cancro sollecitò più volte la statistica dei tumori maligni affermandone così l'importanza, propone le modalità pratiche per avviare in Italia la statistica clinica dei tumori maligni ad integrazione di quella demografica.

RÉSUMÉ

L'Auteur remarque d'abord que la « Lega Italiana per la lotta contro il cancro » a démandé plusieurs fois la compilation d'une statistique des tumeurs malignes, en soulignant ainsi son importance; il indique ensuite les modalités pratiques pour commencer en Italie une statistique clinique des tumeurs destinée à intégrer la statistique démographique.

SUMMARY

The Author, after pointing out that the Italian anti-cancer league has many times urged the establishing of statistics on malignant neoplasms, makes practical proposals for the initiation of clinical statistics on neoplasms in Italy to integrate the demographic ones.

Prof. GIUSEPPE MASSONE
della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bari

SCHEMA DI CODIFICAZIONE PER UNA ELABORAZIONE STATISTICA DEI RISULTATI DEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE MALIGNE DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE

PREMESSA

Lo studio statistico accurato delle casistiche costituisce senza alcun dubbio la più valida impostazione della ricerca in medicina. Nei fatti, con il passar degli anni e con l'ampliarsi delle osservazioni, solo il linguaggio dei numeri, correttamente interpretato, potrà dirci quale sia l'entità del progresso terapeutico ottenuto dai nuovi mezzi di assistenza ed a quali metodi vada man mano riservata la preferenza.

La valutazione dei risultati ottenuti nel trattamento delle neoplasie maligne è, ad esempio, una ricerca che non può fare a meno del metodo quantitativo numerico, in quanto è il solo a concedere conclusioni razionali e rigorosamente obiettive.

Da molti anni ormai la nostra Scuola dedica particolare cura alla documentazione statistica di tutta l'attività clinica; quella riguardante il trattamento delle neoplasie maligne dell'apparato genitale è stata studiata in modo più dettagliato e costituisce l'oggetto di questa nota.

Documentare quanto avviene in un Istituto clinico è ovviamente operazione più complessa che non il semplice registrare. Richiede personale ed organizzazione particolari, richiede interessi specifici e continuità di lavoro, richiede sopratutto competenze adeguate. La nostra esperienza a questo riguardo è stata dettagliata in precedenti note, dalle quali ci pare possano risultare evidenti non solo le difficoltà via via incontrate, ma sopratutto, come quelle difficoltà sono state affrontate e superate.

Una documentazione statistica abbisogna per prima cosa di notizie adeguatamente ed accuratamente raccolte. A questo fine abbiamo elaborata da tempo una cartella clinica a fogli intercalari, idonea alla raccolta di tutti i dati indispensabili a fornire una immagine fedele e completa di ogni singolo « caso ». Ogni foglio della cartella è dedicato ad un particolare aspetto del caso e le notizie necessarie alla documentazione sono specificatamente richieste dallo stampato, in modo da evitare omissioni.

La sistematica raccolta del nostro materiale clinico permetteva di presentare la nostra esperienza al 1° Simposio di Statistica Medica organizzato nel 1961. Era un'esperienza raccolta manualmente, senza l'aiuto meccanografico, esclusivamente con finalità interne, nell'ambito dell'Istituto Ostetrico di Perugia, modesto per numero di letti e quindi con un movimento di pazienti relativamente semplice da registrare e documentare.

Il trasferimento a Bari ci ha costretti a rivedere le nostre modalità di rilevazione statistica. È apparso evidente che, dato il numero di pazienti, la selezione, il raggruppamento, l'analisi dei dati rendevano affannoso ed anche impreciso il nostro lavoro di registrazione manuale. Si è resa pertanto necessaria la più stretta collaborazione con lo statistico e l'elaborazione meccanografica dei dati. E questo sopratutto per quel che riguarda lo studio delle neoplasie maligne, non solo per uno specifico interesse della Scuola in questo campo, ma anche per la ricca casistica a disposizione. Basti ad illustrare quest'ultimo punto il fatto che, tenendo conto dei successivi ingressi in Istituto di una stessa paziente, il numero dei ricoveri per neoplasia maligna genitale (a varia sede ed a vario stadio clinico) è stato nel 1962 pari al 50 % circa di tutto il nostro materiale ginecologico.

La valutazione statistica dei risultati del trattamento terapeutico delle neoplasie in genere, di quelle genitali nel nostro caso, deve basarsi sullo studio di tutti quei dati che hanno concessa la formulazione della diagnosi, la definizione dello stadio evolutivo della neoplasia, l'indicazione ad una piuttosto che ad un'altra modalità di trattamento o a due trattamenti combinati, il tipo di trattamento praticato, il controllo dei risultati in rapporto al problema degli esiti funzionali ed a quello della sopravvivenza. È insomma necessario, come può intendersi, codificare una somma di dati atti a seguire lo sviluppo cronologico della neoplasia e le cure effettuate in modo da consentire, nella fase successiva di elaborazione meccanografica, le analisi più diverse.

È questa, senza alcun dubbio, la fase più impegnativa e delicata di un impianto di ricerca statistica, in quanto comporta una attenta disamina di tutti i dati che potranno servire alla elaborazione dei dati. Ed è facile rendersi conto di quante siano le notizie da raccogliersi, tutte importanti, tutte utili al fine di una completa definizione di ogni singolo caso.

Il presente studio riguarda appunto la possibilità di meccanizzare, con il sistema delle schede perforate, la rilevazione e l'analisi statistica delle neoplasie maligne dell'apparato genitale, con particolare riguardo al loro trattamento chirurgico.

La scheda codice

Ci permettiamo di proporre una scheda contenente i dati principali che possono servire per un'indagine sul trattamento delle neoplasie genitali

negli Istituti Ginecologici particolarmente orientati al trattamento chirurgico. Questo nostro tentativo di organizzare un tale genere di ricerca non ci pare abbia altri precedenti, almeno nella letteratura ginecologica italiana.

L'impostazione di una rilevazione statistica di questo tipo può essere considerata sotto due diversi lati:

1) rilevazione continua: in questo caso occorre raccogliere del materiale, secondo determinati criteri, ai fini generali e con moduli appropriati, in modo che esso poi possa venir facilmente elaborato per mezzo di schede perforate. In tal modo, in qualsiasi momento, le macchine perforatrici, selezionatrici e tabulatrici potranno trarre dalle schede qualsiasi notizia che occorra, presa a sé o collegata con qualsiasi altra. Per avere questa possibilità è necessario:

a) preparare un questionario-riepilogo della cartella clinica;

b) preparare lo schema necessario per il lavoro con le schede perforate.

Mentre è relativamente semplice preparare un questionario riepilogo della cartella clinica, ben più impegnativo, come abbiamo visto, è preparare uno schema, la scheda codice, per il lavoro meccanografico;

2) rilevazioni occasionali: come può intuirsi, particolari aspetti del problema in questione (ad es.: determinate malattie pregresse, condizioni sociali, ecc.) costituiscono rilevazioni di carattere occasionale per le quali dovranno essere disposti altri schemi particolari.

La impostazione della nostra scheda è stata quella per una rilevazione continua dei dati. A questo fine abbiamo ricercato anzitutto quegli elementi inerenti la malattia neoplastica interessanti per un'indagine il più possibile completa della casistica a disposizione. Si è inserito nella scheda il massimo che essa poteva contenere. In secondo luogo si è studiata la realizzazione di un sistema di classificazione, per ogni dato preso in esame, non solo elastico ma anche di facile ed agevole compilazione.

Si è inoltre tenuto presente che, per una procedura statistica avente lo scopo di classificare e correlare gli svariati e complessi elementi della malattia neoplastica, quanto è immediata ed ampia la disponibilità delle informazioni tanto più completi e soddisfacenti saranno i risultati.

I dati che possono interessare l'analisi statistica della malattia neoplastica e che in qualunque modo si riferiscono ad essa si sono considerati divisi nei seguenti raggruppamenti:

a) dati personali della paziente;

b) dati relativi alla neoplasia;

c) terapia; complicanze;

d) evoluzione ed esito del caso.

Per la codificazione di tutti gli elementi interessanti si è cercato di ordinarli in una sequenza logica che permetta:

— di seguire lo sviluppo cronologico della neoplasia e delle cure effettuate;

— di rendere agevole il lavoro di codifica;

— di consentire in fase di elaborazione meccanografica un'ampia elasticità che permetta, in ogni momento, le analisi più diverse, utilizzando tutti gli elementi richiesti per un particolare esame.

Alleghiamo una bozza della nostra scheda codice (allegato A) e del relativo « riepilogo » (Allegato B) e le definizioni cliniche ed anatomiche delle neoplasie genitali da noi adottate, indicando per ognuna l'Autore o l'Istituto che l'ha proposta (allegato C).

Non ci pare questa la sede più idonea per entrare in più particolareggiati dettagli clinici della questione, dettagli che pur costituirebbero un necessario commento alla nostra scheda codice. Basti qui rilevare che le notizie riguardanti i dati personali della paziente sono state necessariamente ridotte alle più importanti al fine di poter disporre dello spazio della scheda in modo sufficiente a dare una visione d'insieme del caso. Le notizie riguardanti successivi ricoveri della paziente sono a nostro avviso un importante aspetto nello studio del caso, da corredarsi, così come abbiamo fatto, nella stessa scheda. L'uso di più schede per un solo caso richiederebbe una più elaborata fase di preparazione e di impianto della ricerca, oltre ad un indubbio aumento del costo di esercizio della ricerca, e creerebbe maggior problemi di archiviazione senza, d'altra parte, offrire particolari, evidenti vantaggi.

Ai ginecologi poi, più che agli statistici, dovrebbe essere indirizzato il nostro commento a quel che riguarda le definizioni in stadi clinici delle neoplasie del collo e del corpo dell'utero da noi adottate. È questione annosa che non pretendiamo di poter risolvere. È certo però che la mancanza di definizioni e classificazioni generalmente accettate rende lo studio statistico delle casistiche quanto mai difficile. È necessario raggiungere un'uniformità di classificazioni in modo da poter raccogliere in modo omogeneo il materiale. Nell'allegato C abbiamo dettagliato quali classificazioni e definizioni abbiamo adottate. Come il lettore potrà constatare ci siamo attenuti a classificazioni internazionali, già largamente adottate, rifuggendo da ogni personalismo di Scuola o da modificazioni che avrebbero potuto alterare in qualche modo le singole definizioni.

Ci preme qui sottolineare poi che per quel che riguarda la classificazione clinica della neoplasia ci atteniamo alle regole generali raccomandate negli Annual Reports on the Results of treatment in carcinoma of the uterus, e cioè:

a) l'assegnazione di un caso di neoplasia ad uno stadio piuttosto che a un altro deve essere basata esclusivamente sui dati clinici raccolti prima di qualsiasi trattamento. La definizione assegnata non deve più essere cambiata. Quando vi è un dubbio nell'assegnare un caso ad uno od ad un altro stadio, è da scegliersi lo stadio inferiore. Questo vale sopratutto per il carcinoma allo stadio 2° e 3° e per i casi dello stadio 4° con sospetta invasione vescicale;

b) al fine di ottenere la comparabilità dei dati è essenziale che sia solamente l'esame clinico a definire lo stadio della neoplasia. L'esame clinico comprende ispezione, palpazione, esplorazione e l'uso di quegli strumenti a disposizione della maggioranza degli specialisti.

Ci riserviamo di commentare ampiamente i principi che hanno informata la nostra scheda in successive comunicazioni. Vogliamo però qui completare questa esposizione con la presentazione del documento che riunisce razionalmente tutti i dati necessari da comunicare al Centro Meccanografico. Questo documento di « trasmissione di dati » è stato studiato affinchè il lavoro di codificazione dei dati sia semplificato al massimo e richieda la consultazione di apposite rubriche solo per quegli elementi che hanno una casistica particolarmente ampia. Da questo documento di « riepilogo » del caso sarà pur tuttavia possibile accedere all'esame approfondito di situazioni particolarmente interessanti esaminando direttamente la cartella clinica.

Il nostro lavoro di codifica ha tenuto conto delle esperienze pubblicate dall'Istituto del Radio « Alberti » di Brescia, di quelle della Ligue Vaudoise contre le Cancer di Losanna e di quanto suggerito nel già citato Annual Reports di Stoccolma.

Questo nostro contributo vuole invitare il Lettore a riflettere sull'importanza dello studio statistico delle casistiche di neoplasie maligne dell'apparato genitale. Vuole chiarire soprattutto questo: se gli Istituti Ginecologici italiani adottassero una rilevazione uniforme come quella che qui si propone (con le modifiche che l'esperienza necessariamente suggerirà), la somma delle notizie, da tutti raccolte in modo omogeneo, otterrebbe campioni di dimensioni statisticamente validi, oltre ad offrire possibilità di risoluzione a molti problemi clinici pratici. Solamente così operando, con la collaborazione degli statistici, si potrebbe realmente porre le basi per un Registro oncologico Nazionale delle neoplasie maligne genitali femminili al fine di inserire degnamente l'esperienza nazionale nel quadro degli Annual Reports mondiali.

RIASSUNTO

L'Autore propone una scheda codice contenente i dati principali che possono servire ad una indagine statistica sul trattamento delle neoplasie maligne dell'apparato genitale femminile. La codificazione degli elementi interessanti un tal genere di ricerca sono stati ordinati in una sequenza logica che possa permettere di seguire lo sviluppo cronologico della neoplasia e delle cure effettuate, di rendere agevole il lavoro di codifica, di consentire, in fase di elaborazione meccanografica, un'ampia elasticità che permetta le analisi più diverse.

Sono dettagliate le classificazioni e le definizioni in stadi delle neoplasie adottate nell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bari.

RÉSUMÉ

L'Auteur propose un bulletin-code contenant les principales données à utiliser pour une enquête statistique sur le traitement des néoplasies malignes de l'appareil génital féminin. La codification des éléments intéressant cette recherche a été disposé d'une façon logique, ce qui

permet de suivre le développement chronologique de la néoplasie et de son traitement, de simplifier la codification même et, pour ce qui concerne l'exploitation mécanographique, en rendant possibles les analyses les plus diverses à cause de son elasticité trés ample.

Ce sont énoncées aussi en détail les classifications et les définitions des stades des néoplasies adoptées de la part de la Clinique Obstétrique et Gynecologique de l'Université de Bari.

SUMMARY

The Author proposes a coded record containing main data, that would be suitable for a statistical enquiry on the treatment of malignant neoplasms of the female genital system. The coding of data involved in such an enquiry, has been done in a logical sequence, so that the chronological development of the neoplasm can be followed and the treatment given; so that the coding is easy and so that in the mechanical processing, there is wide elasticity to enable diverse analyses.

The classifications and definitions of the various stages of the neoplasms, as used by the Institute of Gynaecology and Obstetrics of the University of Bari are given.

BIBLIOGRAFIA

Annual Report on the results of treatment in carcinoma of the uterus, H. L. Kottmeier editor, Stockholm, 1962.

DELLEPIANE G., CASTRO D. : *Le basi clinico-statistiche per un orientamento circa l'organizzazione dell'assistenza ostetrica*. Atti Soc. It. Ost. Gin. 45, 253-405, 1956.

HERTIG A., GORE H. : *Tumors of the female sex organs*. Armed Forces Institute of Pathology Publ., Washington, 1961.

MASSONE G., ORFEI A. : *Modalità delle rilevazioni Statistiche periodiche presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Perugia*. Ann. di Stat. 13, 313-334, 1962.

PIEMONTE M., CARLOTTI C.: *Schema di codificazione per una elaborazione statistica delle neoplasie*. Edito a cura dell'Istituto del Radio «O. Alberti» di Brescia e della I.B.M. Italia, Brescia 1963.

SILIQUINI P. N. : *Considerazioni tecniche sulla raccolta dei dati clinici da elaborarsi statisticamente*. Atti Soc. It. Ost. Gin. 45, 640-645, 1956.

VALLE G. : *A proposito di metodologia statistica medica*. Atti Soc. It. Ost. Gin., Suppl. n. 1, 64-66, 1938.

VALLE G. e coll. : *Presentazione della cartella usata nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Perugia*. Min. Gin. 13, 15-19, 91-112, 151-166, 1961.

VALLE G. : *Indispensabilità e modalità della documentazione statistica periodica in un piccolo Istituto Ostetrico e Ginecologico*. Ann. di Stat. 13, 409-430, 1962.

ALLEGATO A

SCHEDA CODICE

NOME E COGNOME

A) DATI PERSONALI

colonne 1 - 2
età della paziente

colonna 3
stato civile
1 nubile
2 coniugata
3 vedova
4 separata o divorziata

colonna 4
inviata in Istituto da
1 medico generico
2 specialista in ostetricia e ginecologia
3 ostetrica
4 presentatasi spontaneamente
5 nostro ambulatorio
6 altri

colonne 5 - 6 - 7 - 8
parità (n. parti a termine; n. parti prematuri; n. aborti; n. figli vivi)

colonna 9
malattie pregresse
0 nessuna
1 neoplasie maligne diverse dall'attuale
2 neoplasie benigne
3 cardiopatia
4 bronco - pneumopatie
5 malattie dell'apparato urinario (episodi di pielonefrite)
6 malattie apparato digerente
7 tbc
8 lues
9 altre (S. N. C., S. N. P., cute, sangue, ecc.)

colonna 10
pregressi interventi chirurgici su apparati diversi da quello genitale e non collegati con l'attuale malattia neoplastica
1 nessuno
2 non specificato
3 apparato urinario: uretra e vescica
4 apparato urinario : ureteri e reni
5 apparato digerente
6 apparato scheletrico
7 apparato cardio-vascolare
8 altri

colonna 11
malattie pregresse dell'apparato genitale, diverse dall'attuale
1 nessuna
2 non specificate
3 che hanno richiesto solo cure mediche
4 che hanno richiesto un intervento operatorio non laparotomico

5 che hanno richiesto un intervento operatorio laparotomico conservatore
6 che hanno richiesto un intervento operatorio laparotomico demolitore
7 che hanno richiesto un intervento operatorio sui genitali esterni.

colonna 12

gruppo sanguigno
1 gruppo O Rh +
2 gruppo A Rh +
3 gruppo B Rh +
4 gruppo AB Rh +
5 gruppo O Rh —
6 gruppo A Rh —
7 gruppo B Rh —
8 gruppo AB Rh —
9 non specificati

colonna 13

indice peso-altezza e differenza dal peso ideale
0 peso ideale
1 fino a + 5
2 fino a + 10
3 fino a + 15
4 fino a + 20
5 fino a + 25 ed oltre
6 fino a — 5
7 fino a — 10
8 fino a — 15
9 fino a — 20 ed oltre

colonna 14

sintomatologia accusata
0 nessuna
1 dolore pelvico, localizzato
2 dolore pelvico, diffuso ad altre zone cutanee
3 perdita ematica genitale
4 leucorrea e xantoleucorrea
5 più sintomi genitali, anche diversi dai sopra citati
6 sintomatologia urinaria
7 del tratto digerente
8 con compromissione dello stato generale
9 altra

colonna 15

durata della sintomatologia attualmente accusata
0 da 1 a 3 mesi
1 da 4 a 6 mesi
2 da 7 a 9 mesi
3 da 10 a 12 mesi
4 da oltre 1 anno
5 da oltre 2 anni
6 non precisata

B) Dati relativi alla neoplasia

colonna 16

terapia dell'attuale neoplasia prima del ricovero in questo Istituto
1 nessuna
2 radiante
3 medica
4 chirurgica
5 non precisata
6 altra

colonna 17

stadio clinico della neoplasia al momento dell'inizio del pregresso trattamento attivo

- 0 non precisato
- 1 stadio 0
- 2 stadio 1°/*a*
- 3 stadio 1°/*b*
- 4 stadio 2°/*a*
- 5 stadio 2°/*b*
- 6 stadio 3°
- 7 stadio 4°

colonna 18

organo sede primitiva della neoplasia

- 1 collo uterino
- 2 corpo uterino
- 3 vagina
- 4 vulva
- 5 ovaia Sn
- 6 ovaia Dx
- 7 tuba Sn
- 8 tuba Dx
- 9 altro
- 0 non precisato

colonne 19 - 20 - 21

neoplasia del collo dell'utero : sede, stadio attuale ed eventuale diffusione (accertamento clinico)

- 0 portio
- 1 canale cervicale
- 2 moncone
- 3 in corso di gravidanza
  - 0 stadio 0
  - 1 stadio 1°/*a*
  - 2 stadio 1°/*b*
  - 3 stadio 2°
  - 4 stadio 2°/*a*
  - 5 stadio 2°/*b*
  - 6 stadio 3°
  - 7 stadio 4°
    - 0 parametrio Dx., parziale
    - 1 parametrio Dx., sino alle pareti pelviche
    - 2 entrambi i parametri
    - 3 parametrio Sn, parziale
    - 4 parametrio Sn., sino alle pareti pelviche
    - 5 vagina
    - 6 vescica
    - 7 corpo uterino
    - 8 retto
    - 9 metastasi

colonna 22

neoplasia del corpo uterino : definizione clinica dello stadio

- 0 stadio 0
- 1 stadio 1°
- 2 stadio 2°
- 3 stadio 3°
- 4 stadio 4°

colonna 23

neoplasia dell'ovaia : definizione clinica dello stadio

- 0 stadio 1°/*a*
- 1 stadio 1°/*b*
- 2 stadio 2°
- 3 stadio 3°
- 4 stadio 4°
- 5 stadio clinicamente non definibile

colonne 24 - 25

neoplasia vulvo-vaginale : sede e diffusione
- 1 vagina
- 2 vulva
  - 1 localizzato
  - 2 diffuso nell'ambito del canale vulvo-vaginale
  - 3 metastasi linfoghiandolari regionali
  - 4 invasioni di regioni o di organi contigui
  - 5 metastasi a distanza

colonna 26

modalità e sede dell'accertamento diagnostico della neoplasia
- 1 in Istituto
- 2 altrove
- 3 istologica
- 4 clinica

colonna 27

diagnosi istologica
- 11 carcinoma in situ
- 10 carcinoma immaturo
- 0 carcinoma medio-maturo
- 1 carcinoma spinocellulare
- 2 carcinoma anaplastico
- 3 adenocarcinoma
- 4 adenoacantoma
- 5 mola destruens
- 6 corionepitelioma
- 7 sarcoma
- 8 associazione neoplastica
- 9 altre

colonna 28

quadro colposcopico
- 0 portio normale
- 1 lesioni benigne (ectopia, zona di trasformazione, polipi, lesioni flogistiche, ecc.)
- 2 leucoplachia
- 3 zona iodonegativa netta
- 4 base di leucoplachia
- 5 selciato
- 6 zona di trasformazione atipica
- 7 base papillare
- 8 erosione vera - ulcerazione
- 9 proliferazione cancerigna

colonna 29

quadro citologico vaginale
- 0 negativo
- 1 irrequietezza nucleare
- 2 sospetto
- 3 positivo

C) Terapia

colonna 30

eventuali controindicazioni alla terapia chirurgica
- 0 diffusione locale della neoplasia
- 1 diffusione a distanza della neoplasia
- 2 rifiuto della paziente
- 3 età avanzata e condizioni generali scadenti
- 4 malattie renali
- 5 malattie cardiovascolari
- 6 malattie apparato respiratorio
- 7 altre

colonne 31 - 32 - 33

tipo di intervento chirurgico

- 0 isterectomia totale semplice
- 1 Wertheim classica o Wertheim senza linfadenectomia
- 2 Wertheim con linfadenectomia sec. Meigs
- 3 Wertheim con linfadenectomia sec. Brunschwig
- 4 Schauta - Amreich
- 5 vulvectomia radicale
- 6 laparotomia esplorativa
- 7 intervento palliativo
- 8 altre
  - 0 evisceratio anteriore con neovescica rettale, abbassamento intrasfinterico del sigma sec. Gersony
  - 1 evisceratio anteriore con neovescica rettale, abbassamento precoccigeo del sigma sec. Modlinsky-Sorrentino
  - 2 evisceratio anteriore con uretero-sigmoidostomia
  - 3 evisceratio anteriore con neovescica ileale
  - 4 evisceratio anteriore con neovescica rettale e colostomia asciutta sec. Mauclaire
  - 5 evisceratio posteriore con abbassamento precoccigeo del sigma
  - 6 evisceratio posteriore con colostomia
  - 7 evisceratio posteriore con colostomia e vulvectomia
  - 8 evisceratio posteriore con colpoctomia e resezione ano-perineale, colostomia addominale
  - 9 altro
    - 1 evisceratio totale con colostomia umida sec. Brunschwig
    - 2 evisceratio totale con neovescica ileale, colostomia
    - 3 evisceratio totale con neovescica sigmica, colostomia
    - 4 evisceratio totale con perineoectomia e vulvectomia
    - 5 evisceratio totale con exeresi dei genitali esterni e dell'ano, neovescica sigmica, colostomia addominale
    - 6 altro

colonne 34 - 35 - 36

organi interessati dalla neoplasia al riscontro intralaparotomico ed anatomopatologico

- 0 collo uterino
- 1 canale cervicale
- 2 corpo uterino
- 3 vagina
- 4 parametrio Dx.
- 5 parametrio Sn.
- 6 paracolpo
- 7 zona paracervicale
- 8 vescica
- 9 uretra
  - 0 uretere Dx.
  - 1 uretere Sn.
  - 2 peritoneo
  - 3 intestino
  - 4 linfonodi fossa otturatoria Dx.
  - 5 linfonodi fossa otturatoria Sn.
  - 6 linfonodi ipogastrici Dx.
  - 7 linfonodi ipogastrici Sn.
  - 8 linfonodi iliaca comune Dx.
  - 9 linfonodi iliaca comune Sn.
    - 0 linfonodi iliaca esterna Dx.
    - 1 linfonodi iliaca esterna Sn.
    - 2 linfonodi inguinali Dx.
    - 3 linfonodi inguinali Sn.
    - 4 linfonodi preaortici
    - 5 linfonodi sacrali
    - 6 tuba Dx.
    - 7 tuba Sn.
    - 8 ovaio Dx.
    - 9 ovaio Sn.

colonna 37

classificazione postoperatoria del carcinoma del corpo uterino
- 1 grado 1°
- 2 grado 2°
- 3 grado 3°
- 4 grado 4°

colonne 38 - 39

definizione intraoperatoria ed anatomopatologica dei tumori delle ovaia, delle tube e del legamento largo
- 1 tumore stromale dell'ovaia (tumore a cellule della granulosa, arrenoblastoma, ginandroblastoma)
- 2 tumore cellule germinali (disgerminoma, coriocarcinoma, teratoma cistico, teratoma maligno, teratocarcinoma)
- 3 cistomi (cistoadenoma sieroso e cistocarcinoma; cistoadenoma mucoso e cistocarcinoma; cistoma endometriale; cistoadenofibroma; carcino-sarcoma)
- 4 tumore da residui congeniti (tumore da residui surrenalici, da residui del meso-metanefro; tumore di Brenner; tumore a cellule dell'ilo)
- 5 tumore del connettivo non intrinseco dell'ovaia (fibroma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma)
- 6 carcinoma ovarico
- 7 altri tumori ovarici
- 8 tumore delle tube di Falloppio
- 9 tumore primitivo del legamento largo
  - 1 localizzato
  - 2 disseminazione nel peritoneo
  - 3 disseminazione a distanza

colonna 40

complicanze intraoperatorie e delle prime 24 ore postoperatorie
- 0 shock emorragico intraoperatorio
- 1 collasso cardiocircolatorio - interruzione dell'intervento
- 2 difficoltà anestesiologiche - interruzione dell'intervento
- 3 exitus per arresto cardiaco
- 4 exitus per insufficienza cardiorespiratoria
- 5 exitus per shock emorragico
- 6 exitus per causa non definita
- 7 altre

colonne 41 - 42

complicanze verificatesi entro i 30 giorni seguenti l'intervento
- 0 sepsi
- 1 embolia
- 2 insufficienza epato-renale
- 3 blocco renale
- 4 insufficienza cardiorespiratoria
- 5 broncopneumopatia
- 6 acidosi ipercloremica
- 7 flebite e flebotrombosi
- 8 paresi
- 9 occlusione intestinale
  - 0 fistola ureterale Dx
  - 1 fistola ureterale Sn
  - 2 fistola ureterale bilaterale
  - 3 fistola vescicale
  - 4 perdita urinosa dai genitali di origine non definita
  - 5 retrazione dell'ansa stomizzata
  - 6 prolasso dell'ansa stomizzata
  - 7 distacco e rottura dell'ansa stomizzata
  - 8 perdita fecale non definita
  - 9 altre

colonna 43

esito ed eventuale correzione della complicanza
- 0 guarigione spontanea
- 1 guarigione dopo cure mediche

2 impianto ureterale in ansa intestinale
3 reimpianto ureterale in vescica
4 abboccamento cutaneo dell'uretere
5 neovescica
6 stomia di ansa intestinale; resezione ed anastomosi intestinale
7 nefrostomia; nefrectomia
8 altra
9 exitus della paziente

colonne 44 - 45

terapia radiologica
1 radium
2 telecobalto
3 roentgen
4 plesioterapia
1 endouterina (dose . . . .)
2 vaginale (dose . . . .)
3 a contatto e transcutanea
4 interstiziale

colonna 46

terapia medica
1 trasfusione di sangue
2 ormoni
3 antiblastici
4 collaterale
5 altra

D) Primo ricovero

colonne 47 - 48 - 49

data d'ingresso (mese, anno)

colonna 50

terapia eseguita
1 medica
2 chirurgica
3 radiologica
4 chirurgica e radiologica
5 radiologica e chirurgica

colonna 51

esito del trattamento terapeutico (alla dimissione della paziente)
0 ottimo (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in ottime condizioni generali)
1 buono (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in discrete oondizioni generali)
2 discreto (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in cattive condizioni generali)
3 mediocre (marcata riduzione della neoplasia, comunque ancora obiettivabile)
4 nullo (il reperto endopelvico è obiettivamente invariato)
5 non precisabile (il caso non è stato completamente trattato; la paz. dovrà rientrare per completare la terapia)
6 complicanza postoperatoria corretta chirurgicamente
7 complicanza postoperatoria : la paz. dovrà rientrare per la correzione chirurgica
8 la paziente esce in gravi condizioni generali
9 exitus

E) Secondo ricovero

colonne 52 - 53 - 54

data d'ingresso (mese, anno)

colonna 55

motivo del rientro in Istituto
0 per completare la terapia
1 per controllo

2 per disturbi funzionali
3 per recidiva della neoplasia
4 per metastasi della neoplasia
5 per complicanza secondaria a trattamento chirurgico
6 per complicanza medica
7 per complicanza secondaria a trattamento radiologico

colonna 56

terapia eseguita
1 medica
2 chirurgica
3 radiologica
4 chirurgica e radiologica
5 radiologica e chirurgica

colonna 57

esito del trattamento terapeutico (alla dimissione della paziente)
0 ottimo (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in ottime condizioni generali)
1 buono (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in discrete condizioni generali)
2 discreto (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in cattive condizioni generali)
3 mediocre (marcata riduzione della neoplasia, comunque ancora obiettivabile)
4 nullo (il reperto endopelvico è obiettivamente invariato)
5 non precisabile (il caso non è stato completamente trattato; la paz. dovrà rientrare per completare la terapia)
6 complicanza postoperatoria corretta chirurgicamente
7 complicanza postoperatoria: la paz. dovrà rientrare per la correzione chirurgica
8 la paziente esce in gravi condizioni generali
9 exitus.

F) Terzo ricovero

colonne 58 - 59 - 60

data d'ingresso (mese ed anno)

colonna 61

motivo del rientro in Istituto
0 per completare la terapia
1 per controllo
2 per disturbi funzionali
3 per recidiva della neoplasia
4 per metastasi della neoplasia
5 per complicanza secondaria a trattamento chirurgico
6 per complicanza medica
7 per complicanza secondaria a trattamento radiologico

colonna 62

terapia eseguita
1 medica
2 chirurgica
3 radiologica
4 chirurgica e radiologica
5 radiologica e chirurgica

colonna 63

esito del trattamento terapeutico (alla dimissione della paziente)
0 ottimo (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in ottime condizioni generali)
1 buono (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in discrete condizioni generali)
2 discreto (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in cattive condizioni generali)

3 mediocre (marcata riduzione della neoplasia, comunque ancora obiettivabile)
4 nullo (il reperto endopelvico è obiettivamente invariato)
5 non precisabile (il caso non è stato completamente trattato; la paz. dovrà rientrare per completare la terapia)
6 complicanza postoperatoria corretta chirurgicamente
7 complicanza postoperatoria: la paz. dovrà rientrare per la correzione chirurgica
8 la paziente esce in gravi condizioni generali
9 exitus

G) Quarto ricovero

colonne 64 - 65 - 66
data d'ingresso (mese ed anno)

colonna 67
motivo del rientro in Istituto
0 per completare la terapia
1 per controllo
2 per disturbi funzionali
3 per recidiva della neoplasia
4 per metastasi della neoplasia
5 per complicanza secondaria a trattamento chirurgico
6 per complicanza medica
7 per complicanza secondaria a trattamento radiologico

colonna 68
terapia eseguita
1 medica
2 chirurgica
3 radiologica
4 chirurgica e radiologica
5 radiologica e chirurgica

colonna 69
esito del trattamento terapeutico (alla dimissione della paziente)
0 ottimo (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in ottime condizioni generali)
1 buono (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in discrete condizioni generali)
2 discreto (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in cattive condizioni generali)
3 mediocre (marcata riduzione della neoplasia, comunque ancora obiettivabile)
4 nullo (il reperto endopelvico è obiettivamente invariato)
5 non precisabile (il caso non è stato completamente trattato; la paz. dovrà rientrare per completare la terapia)
6 complicanza postoperatoria corretta chirurgicamente.
7 complicanza postoperatoria: la paz. dovrà rientrare per la correzione chirurgica
8 la paziente esce in gravi condizioni generali
9 exitus

H) Quinto ricovero

colonne 70 - 71 - 72
data d'ingresso (mese ed anno)

colonna 73
motivo del ricovero in Istituto
0 per completare la terapia
1 per controllo
2 per disturbi funzionali
3 per recidiva della neoplasia

4 per metastasi della neoplasia
5 per complicanza secondaria a trattamento chirurgico
6 per complicanza medica

colonna 74

terapia eseguita
1 medica
2 chirurgica
3 radiologica
4 chirurgica e radiologica
5 radiologica e chirurgica

colonna 75

esito del trattamento terapeutico (alla dimissione della paziente)
0 ottimo (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in ottime condizioni generali)
1 buono (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in discrete condizioni generali)
2 discreto (la neoplasia non è più obiettivabile - paz. in cattive condizioni generali)
3 mediocre (marcata riduzione della neoplasia, comunque ancora obiettivabile)
4 nullo (il reperto endopelvico è obiettivamente invariato)
5 non precisabile (il caso non è stato completamente trattato - la paz. dovrà rientrare per completare la terapia)
6 complicanza postoperatoria corretta chirurgicamente
7 complicanza postoperatoria: la paz. dovrà rientrare per la correzione chirurgica
8 la paziente esce in gravi condizioni generali
9 exitus

I) Sopravvivenza

Situazione delle condizioni della paziente a distanza dal primo trattamento	Colonna 76	Colonna 77	Colonna 78	Colonna 79	Colonna 80
	meno di 2 anni	meno di 4 anni	meno di 5 o 5 anni	meno di 7 anni	meno di 9 anni
1 non reperibile					
2 vivente senza segni di recidiva					
3 vivente con recidiva . .					
4 vivente con metastasi . .					
5 deceduta					
6 causa di morte: non tumorale					
7 causa di morte: tumorale					

ALLEGATO B

RIEPILOGO SCHEDA CODICE

DATI PERSONALI

COGNOME E NOME _____

età ☐☐

stato civile
- ☐ nubile
- ☐ coniugata
- ☐ vedova
- ☐ separ. o divor.

parità ☐☐☐☐

inviata da:
- ☐ med. generico
- ☐ spec. ost. gin.
- ☐ ostetrica
- ☐ spontaneamente
- ☐ ns. ambulat.
- ☐ altri

malattie pregresse
- ☐ nessuna
- ☐ neopl. maligne
- ☐ neopl. benigne
- ☐ cardiopatie
- ☐ bronco-pneum.
- ☐ uropatie
- ☐ app. digerente
- ☐ tbc ☐ lues ☐ al. ☐

inter. chirur. non genit.: ☐

malattie app. genit., diverse dall'attuale ☐

gruppo sang. ☐

indice peso-alt. e differenza peso ideale: ☐

sintomatologia accusata:
- ☐ nessuna ☐ dolore pelv. loc.
- ☐ dolore pelv. diffuso
- ☐ perdita emat. ☐ leucorrea
- ☐ più sint. genit. ☐ stato gen.
- ☐ sint. urinar. ☐ sint. diger.
- ☐ altri

durata sintomatol. ☐

DATI RELATIVI ALLA NEOPLASIA

terapia neopl. prima del ricovero ☐

stadio clinico all'inizio trattamento ☐

organo sede primit. della neoplasia ☐

neoplasia del collo ☐☐☐

neoplasia corpo ☐

neoplasia ovarica ☐

neo. vulvo-vag. ☐☐

modalità accert. diagnostico ☐

diagn. istol. ☐

colposcopia ☐

citologia ☐

TERAPIA

controind. terap. chirurg. ☐

tipo interv. chir. ☐☐☐

neopl. riscontro lap. anat. patol. ☐☐☐

class. postop. ca. corpo ☐

class. postop. neo. ovar. ☐☐

complic. intra-op. ☐

complic. post.-oper. ☐☐

esito ed eventuale correz. complic. ☐

ter. radiol. ☐

dose ter. medica ☐

DECORSO ED ESITO

1° RICOV. n. cart.
- ingresso, data ☐☐
- terapia ☐
- esito ☐

2° RICOV. n. cart.
- ingresso, data ☐☐
- causa rientro ☐
- terapia ☐
- esito ☐

3° RICOV. n. cart.
- ingresso, data ☐☐
- causa rientro ☐
- terapia ☐
- esito ☐

4° RICOV. n. cart.
- ingresso, data ☐☐
- causa rientro ☐
- terapia ☐
- esito ☐

5° RICOV. n. cart.
- ingresso, data ☐☐
- causa rientro ☐
- terapia ☐
- esito ☐

SOPRAVVIVENZA ☐☐☐☐
- ☐ non reperib.
- ☐ viv. senza recid.
- ☐ viv. con recid.
- ☐ viv. con metast.
- ☐ deceduta per tumore
- ☐ deceduta non per tumore

ALLEGATO C

CLASSIFICAZIONI E DEFINIZIONI

1. Neoplasia del collo dell'utero : definizione clinica dello stadio (colonna 20):

Stadio 0 : carcinoma in situ, carcinoma intraepiteliale

Stadio 1° : carcinoma strettamente limitato al collo
1°/*a* : casi di iniziale invasione dello stroma (carcinoma preclinico)
1°/*b* : tutti gli altri casi dello stadio

Stadio 2° : il carcinoma si estende al di là del collo, ma non raggiunge le pareti pelviche; il carcinoma interessa la vagina (V.), ma non il suo terzo inferiore
2°/*a* : non vi è diffusione parametrale
2°/*b* : il carcinoma è diffuso ai parametri (P. dx,; P. sn.; P. dx. e sn.)

Stadio 3° : il carcinoma è diffuso sino alle pareti pelviche. All'esplorazione rettale non si apprezza tessuto libero tra tumore e parete pelvica. Il carcinoma interessa il 3° inferiore della vagina (V).

Stadio 4° : il carcinoma è diffuso al di là della pelvi: interessa la mucosa della vescica (Ve.) o del retto (R.). Il reperto cistoscopico di edema bolloso non permette di assegnare il caso allo stadio 4°, a meno che l'invasione vescicale non sia confermata da biopsia.

La soprariportata classificazione è la classificazione internazionale degli stadi del carcinoma del collo dell'utero adottata nel 1950 e modificata a Vienna nel 1961, così come è riportata nell'Annual Report on the Results of treatment in carcinoma of the uterus, H. L. Kottmeier Editor, Stockholm, 1962.

2. Neoplasia del corpo dell'utero : definizione clinica dello stadio (colonna 21):

Stadio 0 : reperto istologico solamente sospetto per neoplasia

Stadio 1° : il carcinoma è limitato al corpo dell'utero

Stadio 2° : il carcinoma interessa il corpo ed il collo dell'utero

Stadio 3° : il carcinoma è diffuso al di là del corpo uterino ma non al di fuori della pelvi

Stadio 4° : il carcinoma è diffuso al di fuori della pelvi o interessa la mucosa vescicale o rettale.

Talvolta può riuscire difficile stabilire se la neoplasia è un carcinoma dell'endocervice o un carcinoma del corpo e dell'endocervice. Se il raschiamento frazionato non risolve il dubbio, un adenocarcinoma deve essere ritenuto carcinoma del corpo mentre un carcinoma epidermoidale deve essere ritenuto carcinoma del collo.

Anche la soprariportata classificazione è proposta dall'Annual Report on the Results of treatment in carcinoma of uterus, 1962.

3. Stadi clinici dei tumori ovarici (colonna 23) - secondo la Federazione Internazionale di Ostetricia e Ginecologia:

Stadio 1° : tumore limitato alle ovaia
a) limitato ad un ovaio
b) interessante ambedue le ovaia

Stadio 2° : tumore interessante una od ambedue le ovaia con estensione pelvica

Stadio 3° : tumore interessante una od ambedue le ovaia con diffusione metastatiche

Stadio 4° : tumore interessante una od ambedue le ovaia, inoperabile

4. Classificazione postoperatoria del carcinoma del corpo uterino (colonna 37) - sec. Pollason, 1954:

grado 1° : il carcinoma è limitato all'endometrio, il miometrio è sano

grado 2° : il carcinoma raggiunge il miometro (solamente un terzo dello spessore è infiltrato)

grado 3°: solamente pochi millimetri di miometrio sono ancora liberi oppure il carcinoma raggiunge, senza infiltrarlo, il peritoneo. Non si palpano nodi metastatici oltre la pelvi; la vagina non è invasa

grado 4°: è interessato il peritoneo. Il tumore ha invaso la vagina o altri organi vicini. L'omento è invaso. Si apprezzano nodi metastatici lontani

5. Definizione anatomo-patologica dei tumori delle ovaia, delle tube e del legamento largo (colonne 38 - 39):

Data la complessità della classificazione anatomica dei tumori maligni delle ovaia, si è ritenuto opportuno seguire lo schema riportato in « Atlas of Tumor Pathology », edito da Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1961.

Dott. Giovanni Mola
del Ministero della Sanità

LA RILEVAZIONE STATISTICA DEI TUMORI IN ALCUNI PAESI EUROPEI

Un efficiente ed idoneo servizio statistico sulla morbosità per cancro è considerato concordemente ovunque, da tutti gli studiosi, come il fulcro di una organizzazione veramente moderna ed efficiente che persegua finalità concrete nella lotta contro le neoplasie. La mancanza, infatti, di veri e reali dati statistici sulla morbosità effettiva, in particolare per alcune localizzazioni tumorali, non induce erroneamente ad indirizzare gli sforzi su singoli settori e non permette inoltre di poter trarre conclusioni effettive epidemiologiche.

Considerando pertanto la necessità che nel nostro Paese si attui detta importante rilevazione su basi moderne, abbiamo ritenuto opportuno esaminare direttamente in alcuni Paesi europei l'organizzazione e l'attrezzatura adottata. Sono stati prescelti la Francia ed il Belgio, come le Nazioni europee più affini alla nostra mentalità, mentre la Danimarca è stata prescelta in quanto risultava la Nazione continentale con un rilevamento dei più precisi nella valutazione statistica della evoluzione delle neoplasie in funzione della cura adottata.

In *Francia* il settore per il rilevamento statistico del cancro è centralizzato ed è curato dall'« Institut National d'Hygiène » che dipende direttamente dal Ministero della Sanità. I diciannove Centri anticancerosi esistenti in Francia trasmettono le schede dei pazienti riscontrati affetti da cancro per l'« enquête permanente du cancer » all'Istituto su citato, che elabora i dati ricevuti.

La scheda dal 1° gennaio del corrente anno è stata semplificata e modificata, poichè contiene anche il nome del malato con i dati anagrafici per una più facile identificazione (figg. 1 e 1 bis). La nomenclatura seguita per la classificazione è quella internazionale, mentre per la forma istologica si segue la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, senza alcuna variante. Ogni scheda viene pagata per la compilazione al Centro anticanceroso con 0,20 NF (circa 25 lire italiane) e deve essere trasmessa entro sei mesi dalla prima visita.

INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

ENQUÊTE PERMANENTE CANCER

Centre ou Hôpital

En majuscules

Malade : Nom — Nom de jeune fille — Prénom — Sexe

Département de naissance — Commune de naissance — Date de naissance

DIAGNOSTIC · Siège anatomique du K primitif — Nomenclature I. N. H.

Côté gauche 1 droit 2 bilatéral 3 médian 4

HISTOLOGIE non faite 0 bénin 1 malin 2 douteux 3

COMPTE RENDU SUCCINCT :

1re VISITE AU C.A.C POUR LE K ACTUEL date J M A âge

délai entre 1er S. et cette visite mois

TRAITEMENT ANTÉRIEUR DU K ACTUEL
Pas de traitement 0
Chirurgie d'exérèse 1
Chirurgie exploration, dérivation . 2
Radiations 4
Autre 8

CANCER ANTÉRIEUR AU K ACTUEL (éventuellement) Siège
Traité dans un C. A. C. : non 0 oui 1

Donner les indications en clair ou entourer les chiffres voulus

MALADES NOUVEAUX

EXTENSION LOCALE avant tout traitement (examen clinique et radiologique seulement)

T1 T2 T3 T4

ADÉNOPATHIE RÉGIONALE et non à distance

		Coté K	Autre côté
CLINIQUE non palpable 0 mobile 1 fixée 2	coder ici →	0-1-2	0-1-2
avant traitement envahissement probable . 4	coder ici →	4	4
HISTOLOGIE non faite 0 N - 1 N + 2	coder ici →	0-1-2	0-1-2

MÉTASTASE(S) A DISTANCE non 0 oui 1 Siège
avant tout traitement

TRAITEMENT INITIAL	Ordre des différents temps 1	2	3	4	5	6	7
0 Chirurgie exploratrice							
1 Chirurgie de dérivation							
2 Chirurgie d'exérèse							
3 Téléradiothérapie (ex. RX classiques, Bétatron, etc)							
4 Radiothérapie interstitielle (ex. de contact)							
5 Radiothérapie métabolique							
6 Ablation destruction gl. endocrine							
7 Hormonothérapie							
8 Chimiothérapie							
9 Autre							

NON TRAITÉ Refus . . 1
Incurable . . 2
Traité ailleurs . 3
Perdu de vue 4

DÉCÉDÉ avant remise fiche

Date J M A

Date début traitement · J M A Date fin traitement J M A

État à la fin du traitement . pas de signe K 0 signe K 1 douteux 2 autre 4

(L) J. Z. 206514. [35937]

Centre

Année N° de dossier

Ne rien écrire dans ce cadre

nom de J. F. s

j m a

j m a

Age Délai

1re année 2e 3e 4e 5e 6e 7e 8e 9e 10e

T

côté K autre côté

M

Ordre des traitements

j m a

j m a

état à la fin du traitement

non traité

j m a

Décès

Fig. 1 – *Scheda adottata dall' « Institut National d'Hygiène »* (*Francia*) - 1a facciata

HISTOLOGIE TUMEUR

Éventuellement compte rendu complémentaire détaillé:

.....

.....

.....

Cet encart n'est à remplir qu'en cas d'histologie complexe ou difficile à préciser.

RECOMMANDATIONS

1. Cette fiche remplace la fiche I pour tous les malades consultant après le 1er janvier 1962.
2. Elle doit être renvoyée à l'I. N. H. dans un délai de 6 *mois* après la première visite du malade au C. A. C.
3. A cette différence près, le rythme d'envoi des fiches reste le même.
4. Cette fiche comprend deux parties:

La **1re Partie** jusqu'au trait horizontal est à remplir pour tous les cancers.

La **2e Partie** ne concerne que les malades non traités avant leur visite au C. A. C. ou *malades nouveaux*; elle-même comporte 3 subdivisions:

A. DESCRIPTION DE LA TUMEUR: Suivre les instructions indiquées en rouge et noter particulièrement que selon les recommandations de l'U. I. C. C.:

— *L'extension locale* et *l'adénopathie clinique* doivent être indiquées *avant tout traitement en se basant uniquement sur les données cliniques*.

— Les *métastases* seront également indiquées *avant tout traitement* en se basant sur les *données cliniques ou radiologiques mais sans tenir compte des résultats d'interventions exploratrices*.

— L'*adénopathie* enfin sera en outre jugée histologiquement lors du traitement initial (voir définition plus loin). On sait que N — symbolise les ganglions reconnus indemnes d'envahissement néoplasique et que N + symbolise les ganglions envahis.

B. TRAITEMENT:

— Si le malade est traité par vous ou sous votre surveillance, remplir la grille intitulée « traitement initial ». Elle correspond à l'ensemble du plan thérapeutique appliqué et comprend donc différents actes dont on demande d'indiquer l'ordre. A titre d'exemple une malade traitée par *radiothérapie classique* suivie d'*une amputation du sein* suivie elle-même d'*une hormonothérapie mâle* sera codifiée de la façon suivante:

« 3 » dans la colonne 1 (en face de téléradiothérapie);
« 2 » dans la colonne 2 (en face de chirurgie d'exérèse);
« 7 » dans la colonne 3 (en face de hormonothérapie).

— Si le malade n'est pas traité par vous ou sous votre surveillance, en indiquer la raison à la rubrique « non traité ».

— Si le malade est traité par vous en partie seulement, remplir les deux rubriques.

C. DÉCÈS:

— Si le malade meurt avant l'envoi de la fiche, remplir la rubrique décès, ce qui évitera d'envoyer la fiche de surveillance de la première année.

Fig. 1 bis - *Scheda adottata dall' « Institut National d'Hygiène » (Francia)* - 2a facciata

CONSULTATION AVANCÉE
INSTITUT NATIONAL
D'HYGIÈNE

ENQUÊTE PERMANENTE
CANCER

C. de .....

	NUMÉRO	lettre	Tu-meur	Ggl.	Méta.
Nomenclature.					
Numéro du dossier					
Mois de la première consultation					

FICHE II DE SURVEILLANCE

Au cours du [mois précédant] cet envoi, le malade a été vu par un médecin. [ ]

Les nouvelles proviennent d'une autre source. [ ]

Il a été constaté que le cancer

[X] ne se révélait par aucun signe clinique (aucune tumeur per- - ceptible).

[ ] évoluait sans récidive ni métastases (même très lentement).

[ ] avait récidivé.

[ ] présentait une *ou* des métastases.

[ ] présentait : récidive + métastase.

Siège des métastases. [ ] (Code I.N.H.)

[ ] Le malade est perdu de vue depuis le .....

Depuis l'envoi de la précédente fiche, il a été appris que le malade était décédé. [ ] Date du décès : .....

[ ] par cancer après { récidive..... [ ] ; métastase (siège).... [ ] } (Code I.N.H.)

[ ] autre cause.

NOTA *. — *Les indications «état stationnaire» ou «stabilisée», employées par certains centres sont à éviter car elles ne permettent pas de conclure si la tumeur est provisoirement stabilisée ou si la guérison se maintient.*

DÉFINITIONS. — *Nous comprenons sous le mot* **récidive** *toute reprise de l'évolution dans l'aire du cancer.*

Nous comprenons sous le mot **métastase** *toute reprise ou greffe, ganglionnaire et à distance.*

(L) J. H. 106560

Fig. 2 – *Scheda per le visite di controllo adottata dall' « Institut National d'Hygiène » (Francia)*

Esiste anche in Francia una seconda scheda detta « fiche de surveillance » (fig. 2) che deve sempre essere inviata dal Centro, durante dieci anni dalla prima visita effettuata al paziente. Le notizie mediche che riferisce vengono naturalmente riportate ciascun anno sulla prima scheda corrispondente. Questa scheda è pagata al Centro con 0,10 NF.

Le schede appena arrivano all'Istituto Nazionale d'Igiene, vengono esaminate da un medico specialista, poi codificate, con l'aiuto di un codice che permette di trasformare in cifre tutti i dati clinici e terapeutici segnati sulla scheda. Le schede così codificate sono periodicamente indirizzate al servizio meccanografico che le trasforma in schede perforate. Grazie ad esse una ricca documentazione comparativa su tutti gli aspetti del cancro può essere con rapidità ottenuta, anche in rapporto ai vari dati clinici: età, sesso, stadio, metastasi, forma istologica, terapia.

Da calcoli molto probabili si valuta che in Francia il numero dei nuovi casi di cancro all'anno si aggiri sui 160.000.

In *Belgio* i dati statistici sono raccolti sin dal 1943, per la morbosità per tumori, dall'« Oeuvre nationale belge contre le cancer » che li trasmette per la successiva elaborazione al servizio « Statistiche nosologiche » del Ministero della sanità pubblica e della famiglia. Devesi considerare che la denunzia di tumore maligno anche in Belgio non è obbligatoria e che i dati possono essere raccolti in quanto le cinque organizzazioni della mutualità esistenti in Belgio (Alleanza nazionale delle mutualità cristiane, Lega nazionale della mutualità liberale, Unione nazionale delle mutualità indipendenti, Unione nazionale delle mutualità socialiste, Unione nazionale delle federazioni di mutualità professionale) comunicano i nominativi dei pazienti, ovunque curati per cancro, all'« Oeuvre » in modo che la Lega può esercitare a mezzo del suo personale qualificato la sorveglianza. Si calcola pertanto che solo il 70 % della popolazione venga censito. Questo servizio di estrema cura comporta un lavoro gravoso da parte di tutto il personale della « Oeuvre ». La scheda compilata è unica (fig. 3) e viene a sua volta codificata ed inviata al Ministero della Sanità.

In *Danimarca* i dati statistici vengono trasmessi da tutti gli Ospedali e Centri a mezzo di una scheda (fig. 4) e raccolti ed elaborati a Copenhagen nell'Istituto Finsen.

La denunzia anche in questo Paese non è obbligatoria ed i dati si riferiscono ai soli ospedalizzati che si calcola raggiungano il 75 % dei casi totali. Il controllo istologico si ottiene nel 60-65 % dei casi circa nelle città e nel 42-45 % circa nelle zone rurali.

Anche in Danimarca la scheda di notifica dei malati di tumore viene pagata agli Ospedali e gode per la spedizione della franchigia postale. Un controllo a posteriori viene spesso eseguito. Infatti, se dallo spoglio delle schede di morte risulta che un decesso è stato causato da tumore e non risulta notificato, si interviene presso l'Ospedale od il medico per ottenere tutti i dati necessari.

FEDERATION

Nom ..... Prénom ..... Année de naissance .....
Commune de résidence ..... Etat Civil .....
Profession .....
Cause de décès du Père ..... Age .....
Cause de décès de la Mère ..... Age .....

Date du 1er diagnostic ..... Stade de la lésion .....
Nature de l'examen pratiqué : Clinique ? histologique ? radiologique ? opératoire ? (*)
Protocole de l'examen pratiqué (nom du pathologiste) .....

Organe atteint ..... Métastases ? Récidives ? Généralisation ? (*)

Mode de traitement .....
..... Date initiale .....
Eventuellement traitement secondaire .....
Lieu d'hospitalisation .....

Date de décès ..... Cause .....
(*) Biffer les mentions inutiles.

A - 1a facciata

Evolution en

	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
Perdu de vue										
Cicatrisation ou stabilisation										
Evolution sans récidive ni métastase										
Récidive										
Métastases										
Récidive + Métastases										
Décédé de cancer										
Décédé autre cause										
Autres formes de cancer										

B - 2a facciata

Fig. 3 - *Scheda adottata dall' « Oeuvre nationale belge contro le cancer »* (*Belgio*)

CANCERREGISTERET **Telefon Tria 2596**

Tilfælde af aktiv malign Lidelse

(Carcinom, Sercom, Leukose, Myelomatose, Lymfogranulomatose, Mycosis fungoides samt alle Blæresvulster og Hjerne-rygmarvssvulster uden Hensyn til evt. histologisk Benignitet).
Ny Anmeldelse onskes, naar væsentling, nye Momenter foreligger, (f. Eks. nye Diagnoser).

1. Sygehus og Afdeling	..... Journalnr.* .....
2. Patientens fulde Navn	Efternavn (evt. Pigenavn): ..... Fornavne: .....
3. Fodselsdag og -aar	.....
4. Civilstand	☐ ugift ☐ gift ☐ Enkest. ☐ fraskilt ☐ sep.
*5. Stilling, evt. forhenværende, for gifte Kvinder evt. Ægtefællens	.....
6. Adresse . . . . . Kommune og Amt	..... (evet. Prægeplade) .....
7. Dato for	Indlæggelse: ..... Udskrivning: ..... Dod: .....
8. Er Patienten Tvilling?	☐ nej ☐ ja ☐ vides ikke (I bekræftende Fald udfyldes særlig Ammeldelse, som honoreres med 10 kr.)
9. Hvornaar var Patienten forste Gang hospitaliseret forn den maligne Lidelse	Indlæggelsesmaaned og -aar: ..... Sygehus: .....
*10. Nuværende Diagnose (Art og Lokalisation af primær Tumor) (for C. colli uteri anfores Stadiet).	..... ☐ lokaliseret ☐ regional Spredning ☐ Fjernmetastaser
11. Specificeret histologisk Diagnose . . Evt. cytologisk Fund . . . . . (herunder Marvpunktur).	....
12. Stottes Diagnosen af Rontgenfund? . (besvares, naar Operation, histologisk Undersogelse eller Sektion ikke foreligger).	☐ nej ☐ ja
13. Behandling under nuværende Sygehusophold:	
Operation (specificeret)	.....
Var Operationen palliativ?	☐ nej ☐ ja
Rontgenbehandling?	☐ nej ☐ ja
Radium eller Isotopbehandling? . .	☐ nej ☐ ja (specificeret for Isotopbeh.) .....
Var Straalebehandlingen palliativ? .	☐ nej ☐ ja
Hormonterapi?	☐ nej ☐ ja (specificeret) .....
Cancerkemoterapi?	☐ nej ☐ ja (specificeret) .....
Anden Behandling?	☐ (specificeret) .....
Ingen Behandling?	☐
14. Er Patienten dod?	☐ nej ☐ ja Dodsaarsag: .....
15. Er der udfort Sektion?	☐ nej ☐ ja
16. Særlige Bemaerkninger	.....

Dato .....

..... (Lægens Underskrift)

..... (Lægens Adresse og eventuelt Giro-Nr.)

NB. Indsendes flere Blanketter paa en Gang, bedes disse foldet samlet.

* ad Punkt 5. Stillingen anfores som egentlig Erhvervsbetegnelse og ikke som social Stilling. Ubestemte Angivelser undgaas; det bor f. Eks. hedde: Bankdirektor (ikke Direktor), Tomresvend-Tomrermester (ikke Tomrer), Gaardbestyrer-Tjenestekarl (ikke Landmand) o.s.v. For Rentierer, Pensionister, Folke-pensionister m. m. anfores tillige Vedkommendes tidligere Erhverv med «fhv.» foran, ligesom der for Enker bor staa: Enke efter Gaardejer o.s.v.

* ad Punkt 10. Hvis Tumors primaere Saede er usikkert, kan anvendes Formen: Cancer metastaticus, f. Eks. C. metast. pulm. dext eller C. metast. hepatis.

Fig. 4 - *Schema adottato dall'Istituto Finsen (Danimarca)* (La traduzione dei quesiti è riportata a pag. 914)

Il Registro in Danimarca è considerato una fonte preziosa di notizie per ricerche cliniche e costituisce una base sicura per lo studio dei futuri sviluppi della lotta contro il cancro nel Paese.

Conclusivamente si può affermare che il rilevamento statistico dei casi di tumori maligni è in tutti i Paesi visitati solo parziale, per la mancanza di una denunzia obbligatoria di tutti i malati, comunque ed ovunque diagnosticati, e ciò in dipendenza di un malinteso senso del segreto professionale, sia per l'indifferenza della grande massa della classe sanitaria che non collabora, considerando spesso inutile e fastidioso raccogliere notizie per le malattie neoplastiche, sia infine per le difficoltà e talvolta anche per la complessità degli esami occorrenti ad una sicura diagnosi, particolarmente precoce e per alcuni organi. È però dagli studiosi di tutti i Paesi visitati riconosciuta la capitale importanza di un serio ed accurato rilevamento statistico con dati sicuri sulla frequenza globale e sui nuovi casi di cancro che annualmente vengono diagnosticati nelle varie età e per i diversi organi. Si ritiene, infatti, che il possesso di probativi dati statistici potrà finalmente condurre ad un persuasivo orientamento assistenziale senza inutili sprechi ed a convincenti conoscenze epidemiologiche sul fenomeno canceroso che possano indirizzare gli studiosi verso utili ricerche scientifiche ai fini terapeutici.

Traduzione dei quesiti della Fig. 4: 1. Ospedale, reparto, numero della cartella clinica. — 2. Cognome e nome. — 3. Data di nascita. — 4. Stato civile. — 5. Professione. — 6. Indirizzo. — 7. Data di entrata e data di uscita. — 8. Il paziente è gemello? — 9. Data della 1ª ospedalizzazione per neoplasia e indicazione dell'ospedale. — 10. Diagnosi: tipo e sede del tumore primitivo (per i cancri del collo dell'utero si deve indicare lo stadio). — 11. Diagnosi istologica. — 12. La diagnosi fu radiologica? — 13. Trattamento. — 14. Se il paziente è morto, data di morte. — 15. È stata fatta l'autopsia? — 16. Altre osservazioni.

RIASSUNTO

L'Autore si riferisce all'esperienza compiuta nel corso di un viaggio di studio in alcuni paesi europei presso i servizi di rilevamento statistico del cancro. Ha notato che in Francia i Centri anticancerosi trasmettono le schede dei pazienti all'Istituto nazionale d'Igiene che dipende dal Ministero della sanità e ne elabora i dati. In Belgio i vari dati statistici sono rilevati dall'« Oeuvre nationale belge contre le cancer » e successivamente inviati per l'elaborazione al servizio statistico del Ministero della sanità. In Danimarca le schede invece trasmesse dagli Ospedali e dai vari Centri vengono elaborati a Copenhagen dall'Istituto Finsen che compila il Registro del cancro. L'Autore osserva che nelle nazioni visitate per la mancanza della denuncia obbligatoria di tutti i malati di neoplasie, ovunque e comunque diagnosticati, si hanno dei dati solo parziali ed incompleti, non probativi per condurre ad un persuasivo orientamento assistenziale ed a convincenti conoscenze epidemiologiche sul fenomeno morboso.

RÉSUMÉ

L'Auteur se réfère à l'expérience acquise au cours d'un voyage d'étude auprès des services de relevé statistique du cancer dans quelques pays européens.

En France les Centres anticancéreux envoient les bulletins des malades à l'Institut National d'Hygiène qui dépend du Ministère de la Santé et en élabore les données. En Belgique, les données statistiques sont rassemblées par l'« Oeuvre nationale belge contre le cancer » et envoyées pour l'élaboration au Service statistique du Ministère de la Santé. En Danemark les bulletins envoyés par les hôpitaux et les divers Centres sont élaborés à Copenhagen par l'Institut Finsen, qui compile le régistre du cancer.

L'Auteur remarque que puisque dans les pays qu'il a visités il n'y a pas la déclaration obligatoire de tous les malades de néoplasies n'importe où et n'importe comment diagnostiquées, les données recueillies sont partielles et incomplètes, par conséquent pas utilisables pour des indications relatives au traitement à appliquer et pour des connaissances épidemiologiques sûres.

SUMMARY

The Author discusses his experience during visits to various European countries, for studying the systems of collecting statistics on cancer. He noted that in France, the anti-cancer centres send the records concerning the patient to the National Health Institute, which is part of the Ministry of Health, where such data are processed. In Belgium the various statistical data are collected by '' l'Oeuvre national belge contre le cancer '' and then sent for processing to the statistical department of the Ministry of Health. In Denmark, the records from hospitals and special centres are sent to be processed at the Finsen Institute of Copenhagen, where a cancer register is compiled.

The Author observes, that owing to the fact that notification of all persons diagnosed with neoplasms, is not compulsory in the countries visited, only partial, incomplete data are available, which are not adeguate for forming treatment directives or having definite epidemiological knowledge of the phenomenon in question.

Dott. Claudio Noé
dell'Istituto di Radiologia e Medicina Nucleare dell'Ospedale Maggiore di Milano

OSSERVAZIONI SULLA ADATTABILITÀ DELLA CLASSIFICAZIONE TNM AI TUMORI BRONCOPOLMONARI

La validità di una classificazione, ai fini dell'inquadramento della valutazione della curabilità e della prognosi di un determinato processo neoplastico, è data dall'esattezza e dalla completezza con la quale in essa vengono sintetizzati i vari elementi istologici, clinici e radiologici che caratterizzano la neoplasia.

Come per le altre neoplasie anche per la neoplasia broncopolmonare si è dimostrata utile, quantunque non ancora da tutti seguita, la classificazione TNM, proposta da un gruppo di Autori di lingua tedesca ed oggetto di modifiche e di adattamenti ad opera di vari Autori, tra i quali Bignami, Vendrame e Collaboratori. In essa si è proposto di comprendere, sotto l'unica voce « complesso TN », sia il tumore (tanto che esso abbia sede in un grosso bronco quanto che sia situato alla periferia) che le adenopatie ilomediastiniche. La ragione di ciò sta nella frequente constatazione della contemporanea presenza della neoplasia primitiva e di linfonodi metastatizzati all'ilo o al mediastino. Tale comportamento accettabile per le neoplasie cosiddette centrali non ci sembra giustificato per le neoplasie cosiddette periferiche, nei confronti delle quali la frequenza di tipi istologici con relativa minor malignità, le modalità della diffusione del processo secondo il tipo istologico, le possibilità terapeutiche radiologiche e chirurgiche ed i valori della sopravvivenza inducono a ritenere opportuno scindere il complesso neoplasia primitiva-linfonodi metastatizzati nelle sue due componenti: come per la generalità dei tumori extrapolmonari, il simbolo « T », a nostro giudizio, deve essere riservato ai casi in cui è riconoscibile solo la neoplasia primitiva, mentre la designazione « complesso TN » deve essere riservato ai casi con associazione neoplasia + linfonodi metastatizzati.

Questa diversa considerazione dei tumori periferici rispetto a quelli cosiddetti centrali è giustificata anche dal fatto che essi si comportano in modo diverso anche clinicamente. I tumori periferici, specie quelli a palla, danno infatti la più elevata percentuale di sopravvivenza; Lodwick ritiene

che i tumori periferici a contorni regolari abbiano una sopravvivenza ad 1 anno del 28,8 % e se piccoli del 42,3 %, con una operabilità del 44 % dei casi. Secondo Biagini, se il tumore periferico non ha metastatizzato, la sopravvivenza media è di 12,7 mesi.

Le possibilità di successo della chirurgia e della radioterapia in questi casi sono elevate. Per quanto riguarda la radioterapia, è noto che si possono somministrare a questi tumori le più elevate dosi di radiazioni perchè essi sono facilmente compresi in toto nel fascio di radiazioni, essendo ben delimitabili e svincolati dalle strutture mediastiniche.

Il minor grado di malignità di questi tumori è sostenuto da molti ricercatori, quali Biagini, Bignal, Ochsner e Coll., Liebow, Rosenblatt-Lisa: esso sembra dovuto al fatto che i tumori cosiddetti periferici sono in larga percentuale dei carcinomi pavimentosi e quindi, come tali, secondo Bignal, poco atti a diffondersi per via linfatica.

Anche Biancalana configura un quadro di carcinoma bronchiale a sede periferica con prognosi favorevole, del tipo del carcinoma squamoso epidermoidale.

Ma anche se esistono segni radiologici di metastatizzazione ilare, la radioterapia offre, a nostro giudizio, in questi casi ampie possibilità terapeutiche, maggiori, per esempio, di quelle che ci si possono attendere nei casi di carcinoma broncogeno centrale che, superata la parete bronchiale, può invadere facilmente un ramo arterioso, pur mantenendosi macroscopicamente circoscritto ad un piccolo volume.

RIASSUNTO

Si propone di tenere separate dalla voce « Complesso TN » le due voci « Tumore » e « Noduli » quando si debbano classificare i tumori polmonari detti periferici.

Le indagini statistiche condotte da vari Autori dimostrano infatti che queste neoplasie presentano, dal punto di vista clinico, anatomopatologico, radiologico e della curabilità, caratteristiche che li distinguono dai tumori detti centrali.

RÉSUMÉ

On propose de séparer de la rubrique « Complex TN » les deux rubriques « Tumeur » et « Nodules » en classifiant les tumeurs « périphériques » du poumon.

Les enquêtes statistiques effectuées par les differents auteurs indiquent que du point de vue clinique, anatomo-pathologique, radiologique et de possibilités de traitement ces néoplasies présentent des caractéristiques qui les diversifient des tumeurs appelées centrales.

SUMMARY

The Author suggests that the items « Tumour » and Nodules should be separated from the item. « TN Complex » when classifying peripheral lung tumours.

Statistical enquiries carried out by various authors, show that these neoplasms from clinical anatomo-pathological radiology and curability viewpoints, have characteristics that distinguish them from central tumours.

BIBLIOGRAFIA

BIANCALANA L.: *È possibile un giudizio prognostico sul carcinoma bronchiale in base al quadro clinico e radiologico?* Min. Med., 53. 2047. 1962.

BIAGINI C.: *Studio sulla morfologia radiologica del carcinoma bronchiale in rapporto al tipo istologico.* Nunt. Radiol., 3. 325. 1961.

BIAGINI C.: *La telecobaltoterapia del carcinoma bronchiale. Analisi dei risultati su* 100 *casi con tipo istologico definito.* Nunt. Radiol., 27. 7. 525. 1961.

BIGNAL J.: citato da BIAGINI.

BIGNAMI F.: *Essai de classification des tumeurs bronchiques.* Acta UICC 9. 899. 1953.

BOID A. e Coll.: *Carcinoma of the lung.* J. Thor. Surg. 28. 392. 1954.

LODWICK J. e Coll.: *The coding of Roentgen Images for Computer Analysis as Applied to Lung Cancer.* Radiology, 185. 81. 1963.

LIEBOW A.: *Pathology of Carcinoma of the Lung as Related to the Roentgen Shadow.* Am. J. Roent. 74. 383. 1955.

OCHSNER A. e Coll.: *Cancer of the Lung. A Review with* 1457 *Case of Broncogenic Carcinoma.* Am. Rev. Thuberc., 76. 763. 1954.

OCHSNER A. e COLL.: *Carcinoma of the Lung.* Arch. Surg., 74. 642. 1957.

OCHSNER A. e COLL.: *Broncogenic Carcinoma. Its Frequency, Diagnosis and Early Treatment.* J.A. M.A., 148. 691. 1952.

ROSENBLATT A., LISA J.: Citati da Biagini.

ALTER J., PRYCE D.: *The Istology of the Lung Cancer and Relation to Histological Type.* Thorax, 10. 117. 1955.

VENDRAME L. e Coll.: *Il Metodo TNM nello studio clinico-radiologico delle neoplasie polmonari. Sistematica di 98 casi su 126 osservati nel quinquennio 1956-1960.* Minerva Radiol., 8. 225. 1963.

Dott. Frida Valsecchi
dell'Istituto di Radiologia e Medicina Nucleare dell'Ospedale Maggiore di Milano

VALUTAZIONE DELLA SCHERMOGRAFIA DI ACCETTAZIONE IN UN OSPEDALE GENERALE COME METODO DI RILEVAZIONE DI NEOPLASIE TORACICHE IGNORATE

Abbiamo preso in considerazione un campione di 50.000 casi schermografati all'Istituto di Radiologia dell'Ospedale Maggiore di Milano, allo scopo di mettere in luce l'importanza della schermografia toracica d'accettazione in un ospedale generale come metodo di rilevazione di neoplasie ignorate delle pareti e degli organi toracici.

Premettiamo che attualmente nel nostro Ospedale tutti i pazienti, prima di essere inviati nei singoli reparti, sono sottoposti, salvo eccezioni, ad indagine schermografica del torace.

Dallo spoglio dei nostri schermogrammi è risultato che su 50.000 pazienti 241, pari a circa il 5 ‰, risultavano affetti da neoplasie primitive o metastatiche del torace.

Mentre 188 di tali pazienti chiedevano il ricovero in Ospedale per neoplasia toracica, 53, cioè l'1 ‰, non erano noti come portatori di neoplasia toracica: risulta pertanto che il 28 ‰ circa delle neoplasie toraciche riconoscibili schermograficamente è costituito, nella nostra casistica, da forme ignorate. Esaminando più dettagliatamente questi 53 casi si rileva che:

a) 15 erano spedalizzati per sospette affezioni flogistiche dell'apparato respiratorio;

b) 14 erano già noti come portatori di affezioni neoplastiche extratoraciche pregresse o in atto; l'alterazione toracica riscontrata era in questi casi imputabile a metastasi;

c) 24 non presentavano alcuna sintomatologia dell'apparato respiratorio nè anamnesi positiva in senso neoplastico (6 presentavano sindromi neurologiche, 5 sindromi addominali e 13 sintomatologia varia extratoracica).

Riportiamo qui di seguito per quest'ultimo gruppo le diagnosi cliniche formulate all'atto del loro ingresso in Ospedale e il tipo di affezione neoplastica di cui essi risultarono portatori.

DIAGNOSI D'ACCETTAZIONE	DIAGNOSI CLINICO-RADIOLOGICA
Sintomatologia neurologica	
stati confusionali (2 casi)	ca. broncopolmonare con metastasi cerebrale
emisindrome piramidale destra	ca. broncopolmonare con metastasi cerebrale
emiplegia spastica destra	metastasi polmonari e cerebrali da ca. a sede ignota
ipertensione endrocranica	masse mediastiniche da emopatia sistemica
polineurite	ca. broncopolmonare
Sintomatologia a carico dell'apparato digerente	
colica addominale (2 casi)	ca. broncopolmonare
colica addominale	ca. broncopolmonare con metastasi diffuse
colica addominale	ca. del colon con metastasi polmonari
appendicite acuta	emopatia sistemica con masse mediastiniche
Epatomegalia (2 casi)	ca. broncopolmonare con metastasi epatiche
	ca. broncopolmonare in portatore di cirrosi portale
Scompenso cardio-circolatorio (2 casi)	ca. broncopolmonare
	mieloma multiplo
Sintomatologia a carico dell'apparato urinario	
ritenzione urinaria acuta	metastasi polmonari da ca. renale
cistopielite acuta	ca. broncopolmonare
Sintomatologia varia	
adenite ascellare sinistra	ca. broncopolmonare con linfoadenopatia ascellare
linfoadenite latero-cervicale	mielosi acuta con masse mediastiniche
ascesso gluteo destro	metastasi polmonari e glutee in portatore di neoplasia mammaria ignorata
morbo di Basedow	ca. broncopolmonare con metastasi cervicali
sospetta neoplasia laringea	ca. broncopolmonare
collasso cardiocirolatorio in m. di Addison	metastasi polmonari multiple da ca. tiroideo in portatore di m. di Addison
sospetta tbc ossea del polso destro	metastasi polmonari da osteosarcoma dell'ulna

Mentre per ciò che riguarda i pazienti del gruppo 1 e 2, facilmente e precocemente si sarebbe giunti ad una esatta impostazione diagnostica, data la sintomatologia e l'anamnesi da essi presentata, nei pazienti del nostro ultimo gruppo che rappresentano lo 0,5 ‰ di tutta la casistica, sarebbero occorse molteplici indagini prima di poter giungere ad un corretto inquadramento diagnostico.

Considerando inoltre che la schermografia di accettazione costituisce il primo mezzo diagnostico cui il paziente spedalizzato viene sottoposto, risulta chiaro come essa eserciti un'influenza talora decisiva nella interpretazione di una sintomatologia così varia come quella che può osservarsi in talune forme neoplastiche.

RIASSUNTO

Vengono presi in considerazione i dati statistici ricavati dagli esami schermografici eseguiti in circa un anno nel reparto di Accettazione dell'Ospedale Maggiore di Milano, allo scopo di stabilire l'importanza della schermografia di accettazione nella rilevazione di neoplasie toraciche ignorate.

RÉSUMÉ

Le rapport présente les données statistiques obtenues des examens schermographiques effectués pendant une année environ dans la section « Acceptation » de l'« Ospedale Maggiore » à Milan dans le but d'établir l'importance de la schermographie d'acceptation pour ce qui concerne les néoplasies inconnues du thorax.

SUMMARY

Statistical data obtained from study of chest x-rays carried out for about a year, at the Reception Department of the Maggiore Hospital of Milan, have been studied in order to establish the importance of the reception records in revealing thoracic neoplasms hitherto undetected.

CHIUSURA DEL SIMPOSIO

VOTI FORMULATI

Voto proposto dal Prof. ANTONIO TIZZANO e approvato all'unanimità:

Il 2° Simposio di Statistica Medica, organizzato dall'Istituto Centrale di statistica e dedicato a « La statistica nelle ricerche sui tumori », alla fine dei suoi lavori esprime il voto che vengano poste con la massima urgenza allo studio, da parte di un Comitato misto tra Ministero della Sanità ed Istituto Centrale di Statistica, la possibilità e le modalità di realizzazione di un Registro dei tumori.

Voto proposto dal Prof. ANTONIO TIZZANO e approvato a maggioranza:

Il 2° Simposio di Statistica Medica, organizzato dall'Istituto Centrale di Statistica e dedicato a « La statistica nelle ricerche sui tumori », considerata la sempre crescente importanza del metodo statistico nelle ricerche medico-biologiche, esprime il voto che la statistica sanitaria faccia parte come materia obbligatoria del piano di studi della Facoltà di Medicina.

Voto proposto dai Proff. GIOVANNI PETRAGNANI, GIOVANNI L'ELTORE, ANTONIO TIZZANO, STEFANO SOMOGYI e CESARE CHIAROTTI e approvato all'unanimità:

I partecipanti al 2° Simposio di Statistica Medica, organizzato dall'Istituto Centrale di Statistica e dedicato a « La statistica nelle ricerche sui tumori », dopo aver esaminato il fenomeno tumorale nei suoi molteplici aspetti etiologici, diagnostici e terapeutici, hanno rilevato ancora una volta l'importanza della collaborazione dei medici e degli statistici nella ricerca scientifica. Ritengono di conseguenza che l'insegnamento della statistica sanitaria, dovendo portare ad una indispensabile informazione dell'applicazione della metodologia statistica nel campo medico sanitario, non possa prescindere da una vasta conoscenza di problemi biologici e medici. Pertanto esprimono il voto che alle commissioni per l'abilitazione alle libere docenze di statistica sanitaria siano adeguatamente preposti medici e statistici.

Voto proposto dal Prof. LUIGI AJELLO e approvato all'unanimità:

Il 2° Simposio di Statistica Medica, organizzato dall'Istituto Centrale di Statistica e dedicato a « La statistica nelle ricerche sui tumori », esprime il voto che, allo scopo di migliorare ai fini statistici la rilevazione dei tumori, si renda obbligatorio con apposita disposizione l'esame istologico delle neoplasie trattate chirurgicamente, e ciò anche in conformità a quanto si pratica, e da tempo, in molti Paesi.

Prof. Giuseppe de Meo

CONCLUSIONE AI LAVORI

Giunti al termine dei lavori di questo 2° Simposio di Statistica Medica svoltosi in due intense e proficue giornate, non posso non esprimere il mio compiacimento per il successo, superiore alle aspettative, che esso ha conseguito; e perciò, anche a nome del Consiglio Superiore di Statistica ringrazio vivamente gli illustri studiosi, che coi loro contributi di elevato livello scientifico hanno reso particolarmente fecondo questo incontro tra medicina e statistica.

Tenuto conto dell'ora tarda, sarò molto breve nel riassumere i principali aspetti pratici e operativi che sono scaturiti da questo Simposio.

È emerso dalle discussioni che in Italia, presso gli Istituti e le Cliniche Universitarie ed i più svariati Centri, esistono molti dati sui tumori, che non sono allo stato attuale pienamente utilizzati, sia per la deficienza di mezzi materiali, sia per mancanza di collaboratori esperti in materia statistica e sia, infine, per mancanza di uniformità e di comparabilità. Si rende pertanto necessario porre al più presto allo studio il problema della piena e razionale utilizzazione di questi dati, procedendo anzitutto alla individuazione di tutti gli Enti che già raccolgono tali dati e della natura del materiale presso di essi disponibile.

Sarebbe necessario, inoltre, studiare l'unificazione dei modelli di rilevazione, attualmente concepiti e compilati in modo autonomo dai vari Istituti Universitari e Centri, al fine di assicurare la comparabilità dei dati raccolti. Un altro problema da affrontare è quello del miglioramento della classificazione dei tumori. In seguito si potrà stabilire anche una scala di priorità per l'utilizzazione di detta documentazione, ed in questa fase l'Istituto Centrale di Statistica, nei limiti delle sue possibilità, potrà intervenire con la sua attrezzatura per lo spoglio del materiale che si riterrà opportuno valorizzare.

Sono lieto di poter comunicare intanto che per l'anno venturo si ha in programma di indire un altro Simposio, che potrebbe essere dedicato a « La statistica nelle ricerche sulle malattie cardiovascolari », argomento di grandissima importanza e di notevole attualità che merita di essere analiz-

zato a fondo. Anche in questo campo molti dati probabilmente esistono negli archivi delle cliniche e attendono di essere valorizzati per una migliore conoscenza del fenomeno.

L'Istituto prosegue quindi per la strada di fattiva collaborazione con il mondo medico, sulla quale si è già incamminato da tempo, con la piena fiducia che il seme gettato produrrà i suoi frutti e con la viva speranza di apportare un qualche contributo al progresso della scienza medica.

ELENCO DEI PARTECIPANTI

(Con * i partecipanti che hanno presentato relazione o comunicazione)

ACCIVILE Dario - *Sulmona*
ADDESSI Giuseppe - *Roma*
AJELLO Luigi - *Roma*
* ALICINO Riccardo - *Roma*
* ANGLESIO Enrico - *Torino*
ANZILLOTTI Alberto - *Livorno*
ARIENZO Francesco - *Napoli*
BAGLIONI Tommaso - *Milano*
* BALLI Luciano - *Rimini*
* BARBERI Benedetto - *Roma*
* BARBERI Maurizio - *Roma*
BARBONI Elio - *Perugia*
BARONCELLI Giovanni - *Brescia*
* BASERGA Angelo - *Ferrara*
* BECELLI Silvano - *Roma*
* BENASSI Enrico - *Torino*
* BEOLCHINI Pier Emilio - *Milano*
BERLINGUER Giovanni - *Roma*
* BERTINI Paolo - *Roma*
* BIANCALANA Luigi - *Torino*
BISCIONE Claudio - *Napoli*
BOLLINI Vincenzo - *Bologna*
BOLOGNESI Mino - *Roma*
BONOMINI Bruno - *Padova*
BRAIBANTI Tullio - *Parma*
* BRUNO Vincenzo - *Roma*
* BUCALOSSI Pietro - *Milano*
BUSCA Luigi - *Roma*
BUSINCO Ottavio - *Cagliari*
BUZZATI-TRAVERSO Adriano - *Napoli*
CACCIAFESTA Remo - *Roma*
* CACCURI Scipione - *Napoli*
* CAGETTI Marino - *Roma*
* CAIRELLA Michelangelo - *Roma*
CAJANO Antonio - *Napoli*
* CAMERINI-RIVIERA Liliana - *Milano*
* CANAPERIA Giovanni Alberto - *Roma*
CANNELLA Salvatore - *Roma*
CAPPA Alberto - *Torino*
* CAPPELLINI Giano - *Roma*
CARANDO Quirino - *Torino*
* CARAVAGLIOS Franco - *Napoli*
CARDINI Antonio - *Roma*
CARMINATI Valentino - *Milano*
CARMONA Luigi - *Messina*
CARNIELLI Pietro - *Udine*
CARRAVETTA Mario - *Trieste*
CASA Domenico - *Roma*
CASARINI Angelo - *Mantova*
CASTAGNA Pietro - *Cagliari*
CATTANEO Piero - *L'Aquila*
CAVALLI-SFORZA Luigi - *Pavia*
CAVAZZUTI Francesco - *Modena*
* CECI Aldo - *Roma*
CEINO Onofrio - *Roma*
CESARIS DEMEL Venceslao - *Siena*
CHIAPPELLI Umberto - *Roma*
* CHIAROTTI Cesare - *Roma*
CHIURCO Giorgio Alberto - *Roma*
CIAMBELLOTTI Emanuele - *Biella*
CIARANFI Enrico - *Milano*
* CIRRINCIONE Antonino - *Roma*
COLARIZI Arrigo - *Roma*
CONTE ETTORE - *Torino*
CONTI ANGELO - *Napoli*
CORGHI Corrado - *Reggio nell'Emilia*
COSTANZO Alessandro - *Parma*
COZZI Pier Arrigo - *Udine*
CRAMAROSSA Saladino - *Roma*
* CUCINOTTA Ugo - *Messina*
D'AGOSTINO Armando - *Roma*
D'ALESSANDRO Giuseppe - *Palermo*
D'ALESSIO Emilio - *Roma*
D'ALFONSO Guido - *Napoli*
* DANIELE Giovanni Maria - *Roma*
DE BARBIERI Augusto - *Milano*
* DE BELLA ELIO - *Roma*
* DEBIASI Ettore - *Genova*
DE BLASI Raffaele - *Messina*
* DE CASTRO Diego - *Torino*

De Gaetani G. Federico - *Torino*
Del Chiaro Adolfo - *Roma*
* De Maria Aldo - *Roma*
De Meo Giuseppe - *Roma*
* De Paulini Giancarlo - *Genova*
D'Errico Giovanni - *Napoli*
Di Donna Pietro - *Roma*
Di Giulio Antonio - *Brindisi*
* Di Macco Gennaro - *Roma*
Di Marco Aurelio - *Milano*
* Dogà Pietro - *Mestre (Venezia)*
* Dogliotti Giulio Cesare - *Torino*
* Dogliotti Vincenzo - *Genova*
Donati Giuseppe Salvatore - *Pavia*
Fabio Ugo - *Modena*
Faggiani Antonio - *Roma*
Favilli Giovanni - *Bologna*
Federici Nora - *Roma*
Felci Lorenzo - *Bergamo*
Ferrari Brunello - *Roma*
* Ferraro Carlo - *Genova*
Ferulano Ottavio - *Napoli*
* Ficari Antelio - *Roma*
Fichera Cirino - *Roma*
Fioretti Ferruccio - *Ancona*
Fittipaldi Corrado - *Alessandria*
Folgiero Piero - *Roma*
Fonnesu Alberto - *Firenze*
Forti Emilio - *Roma*
Fortunati Paolo - *Bologna*
* Fossati Franco - *Milano*
* Fracasso Irpino - *Roma*
Galeotti Guido - *Roma*
Gallenga Riccardo - *Torino*
* Gambotto Carlo - *Bari*
Gardini Ferdinando Giovanni - *Bologna*
* Gavosto Felice - *Torino*
Gennarelli L. - *Ancona*
Gherardi Armando - *Forlì*
Giampalmo Antonio - *Genova*
* Gianferrari Luisa - *Milano*
* Giordano Alfonso - *Milano*
Giordano Giovanni - *Lucca*
Giordano Pietro - *Roma*
Giusti Franco - *Roma*
* Golini Antonio - *Roma*
* Grampa Giuseppe - *Milano*
Greco Enzo - *S. Giovanni Rotondo (Foggia)*
Grilli Adamo - *Perugia*
Grondona Mario - *Roma*
* Guarini Renato - *Roma*
* Guastalla Leandro - *Genova*
* Guidotti Guido G. - *Milano*
Hecht-Lucari Giorgio - *Roma*
* Iadevaia Francesco - *Roma*
Lasorsa Giovanni - *Roma*
* L'Eltore Giovanni - *Roma*
Lenti Roberto - *Ancona*
Lenzi Eugenio - *Roma*
Lenzi Mario - *Modena*
Lopez Matteo - *La Spezia*
* Lotti Giovanni - *Roma*
Lucchelli Paolo - *Milano*
Lupo Massimo - *Novara*
Lurà Antonio - *Reggio nell'Emilia*
* Maccacaro Giulio A. - *Milano*
* Margottini Mario - *Roma*
Mariani Pierluigi - *Cremona*
Marinoni Ugo - *Varese*
Maroi Lanfranco - *Roma*
* Massone Giuseppe - *Bari*
* Maurizio Bruno - *Mestre (Venezia)*
Maurizio Eugenio - *Roma*
Mazzetti Giuseppe - *Firenze*
Melis Marco - *Roma*
* Menegale Bettino - *Mestre (Venezia)*
* Messini Mariano - *Roma*
* Moggian Barban Giuseppe - *Adria (Rovigo)*
* Mola Giovanni - *Roma*
* Morganti Giuseppe - *Milano*
* Morganti Pietro - *Roma*
Motolese Mario - *Roma*
* Mottura Giacomo - *Torino*
Murano Giulio - *Napoli*
Muscettola Giuseppe - *Napoli*
* Natale Marcello - *Roma*
* Noè Claudio - *Milano*
* Oliva Gaetano - *Roma*
* Olivieri Armando - *Roma*
Olivo Romano - *Modena*
Pacilio Vincenzo - *Roma*
Paladino Tommaso - *Catania*
* Papadia Salvatore - *Genova*
Perotti Vittorio - *Milano*
Petragnani Giovanni - *Catania*
* Piacentini Giovanni - *Roma*
* Picardi Carlo - *Roma*
* Picchiotti Rodolfo - *Roma*
Piccioni Vittorio - *Roma*
Picco Augusto - *Torino*
Piccone Luigi Mario - *Genova*
Piemonte Mauro - *Brescia*
Pietrogrande Vincenzo - *Sassari*
Pisani Giovanni - *Novara*

POLICHETTI Enrico - *Venezia*
* POLIZZI Francesco - *Roma*
POMPILJ Giuseppe - *Roma*
* PORZIA Elvira - *Roma*
* PORZIO Donato - *Roma*
* PORZIO Rodolfo - *Roma*
PREVITERA Antonino - *Massa*
PRIMICERIO Mario - *Salerno*
PUCCINELLI Vittorio Amedeo - *Bari*
RASO Mario - *Padova*
RATTI Arduino - *Milano*
REPETTI Mario - *Genova*
RICCIARDELLI Corrado - *Napoli*
RIVOSECCHI Vittorio - *Roma*
RIZZI Italo - *Bari*
ROMANINI Attilio - *Milano*
* ROMUSSI Piero - *Mestre (Venezia)*
RUSSO Giuseppe - *Roma*
SALTALAMACCHIA Attilio - *Roma*
SANSOTTA Salvatore - *Arezzo*
SANTI Pierluigi - *Roma*
SAVOINI Virginio - *Roma*
SCARDOVI Italo - *Bologna*
SEPE Vittorio - *Roma*
SEPPILLI Alessandro - *Perugia*
* SERIO Angelo - *Roma*
SETTE Nicola - *Ancona*
* SEVERI Lucio - *Perugia*
SICILIANO Guido - *Roma*
SILVA Camillo - *Milano*
* SODANI Francesco - *Roma*
SOLARINO Giuseppe - *Bari*
* SOMOGYI Stefano - *Palermo*
SPAMPINATO Vincenzo - *Varese*
* SQUARTINI Francesco - *Perugia*
STANCATI Antonio - *Roma*
STEFANINI Paride - *Roma*
* SULPRIZIO Flavia - *Roma*
TANTINI Emanuele - *Verona*
* TIZZANO Antonio - *Napoli*
TONELLI Enrico - *Bologna*
TONIOLO Giuseppe - *Pisa*
TORI Giulio - *Bologna*
* TOSCHI Paolo - *Mestre (Venezia)*
TRINCAS Mario - *Ferrara*
TROCCOLI Rosario - *Roma*
* TURRI Maurizio - *Milano*
VACIRCA Francesco - *Sassari*
* VALDAGNI Claudio - *Borgo Valsugana (Trento)*
* VALDONI Pietro - *Roma*
VALENTI Giuseppe - *Imola (Bologna)*
VALLE Giuseppe - *Bari*
* VALSECCHI Frida - *Milano*
VENDRAMINI Renzo - *Padova*
VENTURA Terenzio - *Roma*
VERGA Pietro - *Napoli*
VERGA Vincenzo - *Napoli*
* VERONESI Umberto - *Milano*
VETERE Carlo - *Roma*
VILLA LUIGI - *Milano*

Principali pubblicazioni ISTAT

PUBBLICAZIONI MENSILI

Bollettino mensile di statistica

La più completa ed autorevole raccolta di dati continuamente aggiornati concernenti tutti i più notevoli aspetti dell'andamento demografico, sociale, economico e finanziario, anche con ampi riferimenti all'andamento internazionale.
Il prezzo di abbonamento annuo è di L. **11.000** (per l'estero: L. **18.000**).
Il prezzo di ogni fascicolo è di L. **1.500.**

Indicatori mensili

Costituiscono il supplemento al « Bollettino mensile di statistica », e riportano notizie riassuntive, dati e grafici relativi all'andamento mensile dei principali fenomeni interessanti la vita nazionale.
Il prezzo di abbonamento annuo è di L. **2.000** (per l'estero: L. **3.500**).
Il prezzo di ogni fascicolo è di L. **250.** Gli « Indicatori mensili » sono inviati gratuitamente agli abbonati al « Bollettino mensile di statistica ».

Statistica mensile del commercio con l'estero

Unica documentazione statistica ufficiale sul commercio dell'Italia con l'estero, fornisce, per un esteso numero di merci, l'andamento mensile delle importazioni e delle esportazioni da e per i principali paesi.
Il prezzo di abbonamento annuo è di L. **15.000** (per l'estero: L. **22.000**).
Il prezzo di ogni fascicolo è di L. **2.000.**

PUBBLICAZIONI ANNUALI

Annuario statistico italiano

Classica e fondamentale pubblicazione, riporta in forma organica e completa tutti i dati riflettenti i molteplici aspetti della complessa attività nazionale nel campo sociale, economico, finanziario. Contiene, inoltre, aggiornati dati statistici internazionali.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **2.000.**

Compendio statistico italiano

Sintetizza, in semplici tabelle numeriche di facile lettura ed attraverso appropriate illustrazioni e rappresentazioni grafiche, i dati fondamentali della vita economica, demografica e sociale e fornisce un quadro panoramico della corrispondente situazione degli altri principali paesi del mondo.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **1.000.**

Italian statistical abstract

Edizione ridotta in lingua inglese del « Compendio statistico italiano ».
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **1.000.**

Annuario di statistiche provinciali

Raccolta sistematica di dati provinciali relativi ai principali fenomeni demografici, economici e sociali.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **4.000.**

Annuario statistico dei Comuni italiani

Contiene, distintamente per Comune, l'analisi dettagliata dei principali fenomeni economici, demografici e sociali.
Il volume 1958 è in vendita al prezzo di L. **3.000.**

Annuario di statistiche demografiche

Comprende tutte le statistiche sui fenomeni demografici riguardanti il movimento della popolazione secondo gli atti dello stato civile e il movimento anagrafico.
Il volume 1961 è in vendita al prezzo di L. **5.000.**

Annuario di statistiche sanitarie

Riunisce le statistiche sulle cause di morte, sulle strutture e sull'attività degli Istituti di cura pubblici e privati, sulle malattie infettive e diffusive soggette a denuncia obbligatoria, sui nati deformi e sugli aborti.
Il volume 1961 è in vendita al prezzo di L. **9.000.**

Annuario statistico dell'assistenza e della previdenza sociale

Pubblicazione nella quale vengono statisticamente illustrati i principali aspetti dell'assistenza sociale in Italia e le più notevoli forme di attività svolte dai vari Istituti nel settore della previdenza sociale.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **5.000.**

Annuario statistico dell'istruzione italiana

Quadro statistico completo ed aggiornato della situazione scolastica del Paese, attraverso dati sui vari rami d'insegnamento esaminati sotto i più interessanti aspetti dell'ordinamento degli studi e dei risultati conseguiti dagli iscritti.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **4.000.**

Annuario delle statistiche culturali

Documentazione ufficiale completa sulle principali attività culturali concernenti, tra l'altro, la produzione libraria, la pubblicazione di riviste scientifiche, la stampa periodica, le biblioteche, ecc.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **2.000.**

Annuario di statistiche giudiziarie

Ampia documentazione statistica dell'attività giudiziaria civile e penale e dei principali fenomeni nel campo della criminalità.
Il volume 1961 è in vendita al prezzo di L. **4.500.**

Annuario di statistica agraria

Riunisce tutti i dati più significativi dell'economia agricola italiana riportati nelle pubblicazioni mensili.
Il volume 1964 è in vendita al prezzo di L. **2.500.**

Annuario di statistica forestale

Analisi esauriente della consistenza e della utilizzazione dei boschi.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **2.500.**

Annuario di statistiche meteorologiche

È il terzo volume della serie degli annuari relativi alle statistiche meteorologiche, iniziata nel 1959. In esso sono riportati i dati rilevati da 258 stazioni pluviometriche, 508 termopluviometriche e 171 osservatori.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **6.500.**

Annuario di statistiche zootecniche

Il volume sostituisce ed integra quello sulla «Statistica della macellazione» pubblicato fino al 1958. Vi figurano per singola provincia tutti i dati statistici disponibili circa il patrimonio zootecnico, sui fenomeni produttivi e riproduttivi ad esso connessi, sul suo stato sanitario e sulle disponibilità alimentari dello stesso.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **2.500.**

Annuario statistico della pesca e della caccia

Raccolta di dati statistici sulla produzione della pesca, sui relativi mercati di produzione e di vendita e sulla consistenza del naviglio. Vi figurano anche essenziali dati sulla caccia.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **2.500.**

Annuario di statistiche industriali

Nel suo genere, unica e veramente preziosa pubblicazione in cui sono organicamente raccolte tutte le informazioni statistiche fondamentali concernenti il complesso ed importante settore dell'industria.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **3.000.**

Annuario statistico dell'attività edilizia e delle opere pubbliche

Statistica ufficiale dedicata esclusivamente al settore dell'attività edilizia e delle opere pubbliche effettuate dallo Stato e da Enti pubblici, nonchè da privati con finanziamento parziale dello Stato.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **3.000.**

Annuario statistico del commercio interno

Fornisce i risultati delle rilevazioni correnti relativi al fenomeno della distribuzione. Vi figurano gli indici mensili delle vendite al minuto, una estesa analisi del fenomeno alberghiero e turistico e, in Appendice, la più recente distribuzione per comune delle licenze di esercizio.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **4.500.**

Statistica della navigazione marittima

Contiene i dati statistici sul movimento dei natanti e del relativo carico avvenuto nei porti marittimi e negli altri approdi autorizzati del territorio nazionale.
Il volume 1962 è in vendita al prezzo di L. **9.000.**

Statistica degli incidenti stradali

La più completa ed aggiornata raccolta di dati su una materia di viva attualità.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **1.500.**

Statistica annuale del commercio con l'estero

Riporta i dati definitivi e completi sull'andamento delle importazioni e delle esportazioni con ampia analisi del movimento per merci e per paesi.
Il volume 1961 è in vendita al prezzo di L. **10.000.**

Bilanci delle amministrazioni regionali, provinciali e comunali - Conti consuntivi 1960 e preventivi 1961

Pubblicazione che, mettendo in particolare evidenza la struttura dei conti economici delle amministrazioni locali consente di poter determinare, con sufficiente esattezza, il prodotto netto delle amministrazioni stesse.
Parte prima - Conti economici e dati riepilogativi: L. **8.000.**
Parte seconda - Conti economici delle singole Amministrazioni Comunali: L. **10.000.**

Annuario di statistiche del lavoro e dell'emigrazione

Organica e aggiornata documentazione statistica su tutti i principali aspetti del mondo del lavoro e sull'emigrazione.
Il volume 1963 è in vendita al prezzo di L. **3.000.**

ANNALI DI STATISTICA - Serie VIII (*)

Voll. 5-8 - Le rilevazioni statistiche in Italia dal 1861 al 1956

Vol. 5 - Generalità sulle rilevazioni - Ordinamento dei servizi statistici - Lavori meccanografici - Censimenti	L.	3.000
Vol. 6 - Statistiche demografiche e sociali	»	3.000
Vol. 7 - Statistiche dell'attività produttiva - Statistiche economiche generali	»	3.500
Vol. 8 - Modelli di rilevazione: 1. *Censimenti - Statistiche demografiche e sociali*	»	3.000
2. *Statistiche dell'attività produttiva-Statistiche economiche generali*	»	3.500
Vol. 9 - Indagine statistica sullo sviluppo del reddito nazionale dell'Italia dal 1861 al 1956	»	1.500
Vol. 10 - Tavole di mortalità della popolazione italiana 1950-53 e 1954-57	»	1.200
Vol. 11 - Indagine statistica sui bilanci di famiglie non agricole negli anni 1953-54	»	1.300
Vol. 12 - Primi studi sui conti economici territoriali	»	1.200
Vol. 13 - Statistica medica - Atti del primo Simposio, Roma, 11-12 giugno 1961	»	4.000
Vol. 14 - Statistica Medica - Atti del secondo Simposio, Roma, 27-28 ottobre 1963	»	10.000

PUBBLICAZIONI SPECIALI (*)

Sommario di statistiche storiche italiane 1861-1955	L.	1.200
Comuni e loro popolazione ai censimenti dal 1861 al 1951	»	3.000
Popolazione Legale dei Comuni al 15 ottobre 1961	»	800
Popolazione e circoscrizioni Amministrative dei Comuni - Popolazione residente al 31 dicembre 1962 e 1963. Movimento anagrafico nel 1963 - Variazioni territoriali e di nome nell'anno 1963	»	2.000
Istruzione elementare e media - Scuole e popolazione scolastica per singoli comuni - Situazione al 1° gennaio 1960	»	1.300
Distribuzione per età degli alunni delle scuole elementari e medie - Supplemento all'annuario statistico dell'istruzione italiana 1961	»	1.400
Attrezzature sanitarie degli istituti di cura 1956	»	1.800
Attrezzature sanitarie ed attività degli ambulatori 1956	»	1.000
Attrezzatura radiologica degli istituti di cura e degli ambulatori degli enti pubblici 1958	»	1.200
Elezione del Senato della Repubblica, 25 maggio 1958		
Vol. I - Risultati desunti dai verbali elettorali di sezione	»	2.000
Vol. II - Voti ai contrassegni e ai candidati	»	1.300
Elezione della Camera dei Deputati, 25 maggio 1958		
Vol. I - Risultati desunti dai verbali elettorali di sezione	»	2.000
Vol. II - Voti alle liste e voti ai candidati	»	1.300
Elezioni della Camera dei Deputati e del Senato della Repubblica, 28 Aprile 1963 - Dati riassuntivi	»	800
Elezioni amministrative del 6 novembre 1960: Vol. I - Elezione dei Consigli provinciali	»	1.000
Vol. II - Elezione dei Consigli comunali	»	2.600
L'attrezzatura alberghiera in Italia al 1° gennaio 1961	»	1.500
Tavole attuariali 1950-53	»	1.200
Rilevazione nazionale delle forze di lavoro, 15 aprile 1964	»	600
Censimento della popolazione italiana e straniera della Somalia (4 novembre 1953)	»	500

METODI E NORME

Numeri indici della produzione industriale - Base 1953 = 100 - Serie A, n. 1, ottobre 1957	L.	300
Numeri indici dei prezzi - Base 1953 = 100 - Serie A, n. 2, ottobre 1957	»	300
Rilevazioni campionarie delle forze di lavoro - Serie A, n. 3, marzo 1958	»	300
Calcolo delle variazioni stagionali negli indici della produzione industriale - Serie A, n. 4, ottobre 1960		
Parte prima - Relazione metodologica	»	500
Parte seconda - Numeri indici correnti e destagionalizzati per i singoli mesi degli anni 1947-1959	»	600
Rilevazioni campionarie delle produzioni agrarie - Serie A, n. 5, dicembre 1960	»	400
Istruzioni per la rilevazione statistica del movimento della popolazione - Serie B, n. 2, gennaio 1957	»	300
Anagrafe della popolazione - Serie B, n. 3, marzo 1958	»	500
Istruzioni per la rilevazione statistica delle opere pubbliche - Serie B, n. 4, novembre 1958	»	300
Istruzioni per la rilevazione del movimento della navigazione marittima - Serie B, n. 5, giugno 1959	»	300
Istruzioni per la rilevazione statistica degli incidenti stradali - Serie B, n. 6, maggio 1960	»	250
Istruzioni per la rilevazione statistica dei bilanci comunali e provinciali - Serie B, n. 7, edizione marzo 1962	»	300
Norme tecniche per la rilevazione dei prezzi all'ingrosso delle merci - Serie B, n. 8, giugno 1960	»	300
Circoscrizioni statistiche - Serie C, n. 1, agosto 1958	»	1.200
Classificazione delle attività economiche - Serie C, n. 2, maggio 1959	»	1.200
Classificazione delle professioni - Serie C, n. 3, luglio 1961	»	1.200
Glossario per l'elaborazione elettronica dei dati (in quattro lingue) - Serie C, n. 4, novembre 1962	»	1.200
Classificazione dei Comuni secondo le caratteristiche urbane e rurali - Serie C, n. 5, luglio 1963	»	400
Norme per la rilevazione dei prezzi al minuto e calcolo degli indici del costo della vita - (Ediz. 1956)	»	400
Classificazioni delle malattie e cause di morte - (Ediz. 1955)	»	1.000

(*) Per la completa Serie VIII degli ANNALI e per le altre pubblicazioni speciali cfr. Catalogo pubblicazioni

NOTE E RELAZIONI

Alcuni principali risultati delle rilevazioni delle forze di lavoro negli anni 1954-57, n. 1, marzo 1958 L. 300
Ricoverati per tubercolosi, tumori maligni e malattie mentali - n. 5, dicembre 1958 . . . . . » 500
Indagine sulle scelte scolastiche e professionali degli alunni delle scuole medie inferiori - n. 6, febbraio 1959 . . . . . » 300
Indagine campionaria sulla morbosità della popolazione italiana - n. 7, marzo 1959 . . . . . » 350
Indagine speciale sulla consanguineità dei matrimoni - n. 11, settembre 1960. . . . . » 350
Indagine sul parco macchine per la lavorazione dei metalli - n. 12, settembre 1960. . . . . » 500
Indagine speciale su alcuni aspetti delle vacanze e degli sports della popolazione - n. 13, ottobre 1960 » 300
Indagine speciale su alcuni aspetti scolastici e linguistici della popolazione - n. 15, agosto 1961 . . » 350
Il valore aggiunto delle imprese nel periodo 1951-1959 - n. 18, marzo 1962 . . . . . » 800
Conti economici delle università e istituti superiori - Anno accademico 1959-60 - n. 19, ottobre 1962 . . . . . » 1.500
Statistiche del lavoro - n. 20, maggio 1963 . . . . . » 1.200
Indagine statistica sull'occupazione qualificata - n. 21, febbraio 1964 . . . . . » 1.300
Indagine speciale sulle abitazioni al 20 ottobre 1962 - n. 22, luglio 1964 . . . . . » 1.300
Indagine sul parco macchine grafiche e cartotecniche - n. 23, agosto 1964 . . . . . » 1.400
Statistica degli impianti sportivi al 1° gennaio 1961 - n. 24, settembre 1964 . . . . . » 1.800

PUBBLICAZIONI SUI RISULTATI DEI CENSIMENTI

CENSIMENTI DEL 4-5 NOVEMBRE 1951

IX Censimento generale della popolazione (Prezzi vari)

I - Dati sommari per Comune (n. 92 fascicoli provinciali) — *Appendice A: Dati riassuntivi provinciali — Appendice B: Circoscrizioni ecclesiastiche* — II - Famiglie e convivenze — III - Sesso, età, stato civile, luogo di nascita — IV - Professioni — V - Istruzione — VI - Abitazioni — VII - Dati generali riassuntivi — VIII - Atti del censimento.

III Censimento dell'industria e del commercio (Prezzi vari)

I - Risultati generali per Comune: Tomo 1 - Italia settentrionale — Tomo 2 - Italia centrale, meridionale e insulare — II - Ditte: Tomo 1 - Stato e Regioni — Tomo 2 - Provincie — III - Industrie estrattive — IV - Industrie alimentari e del tabacco — V - Industrie tessili — VI - Industrie del vestiario, abbigliamento e arredamento, industrie delle pelli e del cuoio — VII - Industrie del legno — VIII - Industrie metallurgiche e meccaniche — IX - Industrie chimiche, della gomma e della carta — X - Industrie della trasformazione dei minerali non metalliferi, industrie grafiche ed editoriali, foto-fono-cinematografiche e manifatturiere varie — XI - Industrie delle costruzioni e dell'installazione di impianti — XII - Produzione e distribuzione di energia elettrica e di gas e distribuzione di acqua — XIII - Trasporti e comunicazioni — XIV - Commercio — XV - Credito, assicurazione e gestioni finanziarie — XVI - Artigianato — XVII - Dati generali riassuntivi — XVIII - Atti del censimento.

Caratteristiche demografiche ed economiche dei grandi Comuni

I - Dati riassuntivi e Comuni con oltre 100.000 abitanti — II - Comuni da 60.000 fino a 100.000 abitanti — III - Comuni con meno di 60.000 abitanti. . . . . Ciascun volume L. 3.000

CENSIMENTI DEL 1961

1° Censimento generale dell'agricoltura - 15 aprile 1961

Vol. I - Primi risultati provvisori . . . . . L. 500
Vol. II - Dati provinciali su alcune principali caratteristiche strutturali delle aziende — 92 fascicoli provinciali . . . . . Ciascuno » 500
Appendice - Dati riassuntivi nazionali. . . . . » 1.300
Vol. IV - Bestiame . . . . . » 3.000

10° Censimento generale della popolazione - 15 ottobre 1961

Vol. I - Dati riassuntivi comunali e provinciali sulla popolazione e sulle abitazioni. . . . L. 1.000
Vol. II - Dati riassuntivi comunali e provinciali per alcune principali caratteristiche strutturali della popolazione - Sesso, età, istruzione, attività economica . . . . . » 4.500
Vol. III - Dati sommari per Comune - 92 fascicoli provinciali (prezzi vari)

Fascicoli pubblicati: Asti, Valle d'Aosta, Imperia, Savona, La Spezia, Bolzano, Trento, Gorizia, Piacenza, Reggio nell'Emilia, Modena, Ferrara, Pesaro e Urbino, Macerata, Massa-Carrara, Pisa, Siena, Matera.

4° Censimento generale dell'industria e del commercio - 16 ottobre 1961

Vol. I - Imprese, unità locali, addetti - Dati provvisori per Comune . . . . . L. 600
Vol. II - Dati provinciali su alcune principali caratteristiche strutturali delle imprese e delle unità locali — 92 fascicoli provinciali . . . . . Ciascuno L. 600

Fascicoli pubblicati: Vercelli, Novara, Cuneo, Asti, Alessandria, Valle d'Aosta, Imperia, Savona, La Spezia, Sondrio, Milano, Mantova, Bolzano, Trento, Verona, Vicenza, Belluno, Treviso, Venezia, Padova, Rovigo, Udine, Gorizia, Trieste, Piacenza, Parma, Reggio nell'Emilia, Modena, Bologna, Ferrara, Ravenna, Forlì, Pesaro e Urbino, Ancona, Macerata, Ascoli Piceno, Massa-Carrara, Lucca, Pistoia, Firenze, Livorno, Pisa, Arezzo, Siena, Grosseto, Perugia, Terni, Viterbo, Rieti, Roma, Latina, Frosinone, Caserta, Benevento, Napoli, Avellino, Salerno, L'Aquila, Teramo, Pescara, Chieti, Campobasso, Foggia, Bari, Taranto, Brindisi, Lecce, Potenza, Matera, Cosenza, Catanzaro, Reggio di Calabria, Trapani, Palermo, Messina, Agrigento, Caltanissetta, Enna, Catania, Ragusa, Siracusa, Sassari, Nuoro, Cagliari.

Gli abbonati a tutti i periodici ISTAT (Bollettino mensile di statistica, Indicatori mensili, Statistica mensile del commercio con l'estero, Notiziario ISTAT) hanno diritto allo sconto del 50% sul prezzo di copertina per l'acquisto di una sola copia delle altre pubblicazioni stampate dall'ISTAT nel 1964.

Le pubblicazioni possono essere acquistate nella Libreria aperta al pubblico presso la sede dell'ISTAT, Roma, Via A. Depretis, 82 - tel. 47-16-66 e presso le altre principali librerie. Il Catalogo completo delle pubblicazioni viene spedito gratis a richiesta.