

PORODIČNA AGREGACIJA TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE

Vladan Radosavljević i Milena Ilić

Ovaj rad ima za cilj da se u našoj sredini izvrši ispitivanje mogućeg uticaja nasleda na pojavu raka mokraćne bešike.

U radu je primenjen analitički epidemiološki metod, a istraživanje je sprovedeno po tipu anamnestičke (case-control) studije. Obuhvaćeno je 130 obolelih od raka mokraćne bešike i 130 kontrola, koji su mečovani po uzrastu (± 2 godina), polu i mestu stanovanja (selo, grad).

U cilju genealoške analize, rađen je filogram (rodoslovno stablo), kod svih ispitanika obe grupe u prvih dva stepena srodstva, sa uočavanjem familijarne agregacije tumora urinarnog trakta i drugih malignih tumora.

Prema našim rezultatima, oboleli od raka mokraćne bešike su imali veći broj srodnika u drugom stepenu srodstva od kontrola ($t=2,308$; $p=0,023$). Kod obolelih i njihovih kontrola nije bilo značajnih razlika u učestalosti tumora mokraćne bešike kod rođaka prvog i drugog stepena srodstva. Prema Wilcoxon-ovom testu, broj obolelih od drugih malignih tumora (osim tumora mokraćne bešike) u drugom stepenu srodstva je bio u pozitivnoj korelaciji sa pojavom raka mokraćne bešike ($Z=2,559$; $p=0,010$). *Acta Medica Medianae* 2003; 42 (3): 19-21.

Ključne reči: rak mokraćne bešike, anamnestička studija, porodična agregacija

Zavod za preventivnomedicinsku zaštitu u Beogradu
Medicinski fakultet u Kragujevcu

Kontakt: Milena Ilic
Medicinski fakultet
S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Srbija i Crna Gora
Tel.: 034/335—572, e-mail: imilena@medicus.medf.kg.ac.yu

Uvod

S obzirom na veliki broj hipoteza o etiologiji, smatra se da je rak mokraćne bešike multifaktorijsno uslovljena bolest.

Rezultati brojnih studija o mogućim etiološkim faktorima za rak mokraćne bešike nisu konzistentni, pa je i uticaj pojedinih faktora nedovoljno poznat (1, 2, 3, 4).

Porodična predispozicija za rak mokraćne bešike zabeležena je u nekoliko anamnestičkih studija (5, 6, 7). U studiji na Islandu (8), kod srodnika prvog, drugog i trećeg stepena srodstva obolelih od raka mokraćne bešike zabeležen je porast rizika za karcinom urinarnog trakta ($RR=1,24$; $95\% CI=0,90-1,67$). Nalaz da je prevalencija raka urinarnog trakta iznosila 3% kod srodnika prvog stepena srodstva, a 10% kod srodnika drugog i trećeg stepena srodstva, sugerise da ne postoji hereditarni tip raka mokraćne bešike. U anamnestičkoj studiji Kunze-a i sar. (9), u Nemačkoj je kod ispitanika oba pola zabeležena značajna povezanost između porodične istorije za rak mokraćne bešike i rizika za nastanak bolesti ($RR=2,5$). Takođe, rizik za rak mokraćne bešike je bio povezan sa pozitivnom porodičnom istorijom raka urinarnog trakta ($RR=1,45$), posebno kod bolesnika mlađih od 45 godina i kod

strasnih pušača ($RR=10,7$ kod onih koji su pušili 4 ili više paklica cigareta dnevno). Kantor i sar. (10) su zapazili da je rizik od pojave bolesti bio naročito visok ako je postojala udruženost naslednih i spoljnih faktora.

U kohortnoj studiji, koja je ispitivala uticaj različitih činilaca na pojavu raka i nekih hroničnih oboljenja kod 21592 supružnika u Japanu (11), utvrđena je familijarna agregacija raka mokraćne bešike ($RR=6,73$; $95\% CI=2,53-17,87$).

Cilj naše studije je bio da se u našoj sredini izvrši ispitivanje mogućeg uticaja nasleda na pojavu raka mokraćne bešike.

Ispitanici i metodologija

U našem radu je korišćen analitički epidemiološki metod, a ispitivanje je sprovedeno po tipu anamnestičke (case-control) studije.

Grupu obolelih činili su bolesnici sa patohistološki verifikovanom dijagnozom raka mokraćne bešike (130 ispitanika), kod kojih dijagnoza nije bila starija od 2 godine, a koji su lečeni u Institutu za urologiju i nefrologiju KCS u Beogradu i Urološkom odeljenju u KBC-u - Kragujevac. Podaci su prikupljeni u periodu od juna 1997. do marta 1999. godine.

Kontrolnu grupu činile su osobe koje nisu imale maligno oboljenje urinarnog trakta ili bilo koje drugo oboljenje koje može dovesti do dugotrajne promene načina ishrane, a koje su se lečile u Institutu za reumatologiju u Beogradu (degenerativni, zapaljenski i vanzglobni reumatizam), Institutu za očne bolesti KCS

i Očnom odeljenju KBC-Kragujevac (katarakta, trauma oka, prezbiopija i miopija). Osobe iz kontrolne grupe mešovane su sa obolelim od raka mokraćne bešike po polu, uzrastu (± 2 godine) i mestu boravka (grad/selo).

Ciljanim epidemiološkim upitnikom pod istim uslovima anketirani su svi ispitanici.

U cilju genealoške analize raden je filogram (rodoslovno stablo) kod svih ispitanika obe grupe u prva dva stepena srodstva. Svrha filograma bilo je uočavanje familijarne agregacije tumora urinarnog trakta i drugih malignih tumora.

Za statističku obradu koristili smo objektivne matematičko-statističke metode, primenjene adekvatno prema vrsti podataka i ciljevima rada (Student-ov t-test za 2 velika nezavisna uzorka i Wilcoxon-ov test).

Rezultati

Prema rezultatima naše studije, oboleli su imali veći broj srodnika u drugom stepenu srodstva od kontrola (tabela 1). Razlika je bila statistički značajna ($p=0,023$). Ova činjenica je uzeta u obzir pri procenivanju eventualne razlike u pogledu broja obolelih od pojedinih bolesti u drugom stepenu srodstva obolelih i kontrola.

Tabela 1. Broj srodnika u drugom stepenu srodstva

	Broj parova (N)	X	SD
Oboleli	128	9,16	3,83
Kontrole	128	8,26	2,66

$t=2,308$ DF= 127 $p=0,023$

Kod obolelih od raka mokraćne bešike i njihovih kontrola nisu nađene značajne razlike u učestalosti benignih tumora mokraćne bešike kod rođaka prvog i drugog stepena srodstva (tabela 2).

Tabela 2. Prevalencija benignih tumora mokraćne bešike kod rođaka obolelih i kontrola

Stepen srodstva	Prevalencija (%)		
	Benigni tumori mokraćne bešike		
	Oboleli	Kontrole	Ukupno
Prvi	1/525 (0,0020)	0,492 (0)	1/1017 (0,0010)
Drugi	0/1186(0)	1/1058 (0,0010)	1/2244 (0,0005)

Takođe, nije bilo značajnih razlika u pogledu učestalosti malignih tumora mokraćne bešike kod rođaka obolelih i kontrola (tabela 3).

Prema rezultatima Wilcoxon-ovog testa ($Z=2,559$; $p=0,010$), broj obolelih od malignih tumora (izuzev tumora mokraćne bešike) u drugom stepenu srodstva u studijskoj grupi je bio u pozitivnoj korelaciji s pojavom bolesti (tabela 4).

Tabela 3. Prevalencija malignih tumora mokraćne bešike kod rođaka obolelih i kontrola

Stepen srodstva	Prevalencija (%)		
	Maligni tumori mokraćne bešike		
	Oboleli	Kontrole	Ukupno
Prvi	3/525 (0,006)	1/492 (0,002)	4/1017 (0,004)
Drugi	3/1186 (0,003)	2/1058 (0,002)	5/2244 (0,002)

Tabela 4. Prevalencija drugih malignih tumora kod rođaka obolelih i kontrola

Stepen srodstva	Prevalencija (%)		
	Drugi maligni tumori		
	Oboleli	Kontrole	Ukupno
Prvi	20/525 (0,038)	25/492 (0,051)	45/1017 (0,044)
Drugi*	24/1186 (0,020)	16/1058 (0,015)	40/2244 (0,018)

* $Z=2,559$; $p=0,010$

Diskusija

Nekoliko anamnestičkih studija je ukazalo na porodičnu predispoziciju za rak mokraćne bešike (5, 6, 10). Kantor i sar. (10) navode izrazito visoke rizike u slučajevima udruženosti porodične agregacije ovog malignoma i ekspozicije nekom spoljnjem faktoru rizika (npr. osoba koja ima među najbližim srođnicima obolelog od raka bešike, a pored toga je i strastveni pušač).

Kiemeney i Schoenberg (7) navode familijamu agregaciju ove neoplazme i kao mogućnost genetsku predispoziciju za njen nastanak. Analiza rodoslovnih stabala ispitanika do drugog stepena srodstva ukazala je na značajno češće prisustvo benignih tumora mokraćne bešike u familijarna obolelih nego u familijarna pripadnika kontrolne grupe (prvi stepen srodstva).

Prema rezultatima Petrovića (12) rođaci obolelih u II i III stepenu srodstva češće su bolovali od malignih tumora u odnosu na rođake pripadnika kontrolne grupe, u istom stepenu srodstva.

Prema našim rezultatima, broj obolelih od malignih tumora (izuzev tumora mokraćne bešike) u drugom stepenu srodstva u studijskoj grupi je bio u pozitivnoj korelaciji s pojavom bolesti.

Statistički signifikantna razlika u većem broju rođaka obolelih od drugih malignih tumora (izuzimajući rak mokraćne bešike) u drugom stepenu srodstva zabeležena je u "korist" osoba iz studijske grupe. Ovakva familijarna agregacija slučajeva drugih malignih tumora (izuzimajući rak mokraćne bešike) može da sugerise naslednu uslovljenost, ali sama po sebi nije dovoljan dokaz, jer može imati i drugu osnovu

osim hereditarne. Prvo, nije nađena signifikantna povezanost sa malignim tumorima mokraćne bešike. Drugo, članovi iste porodice izloženi su dejstvu istih ili barem sličnih faktora sredine u vezi sa ishranom, navikama, stepenom obrazovanja, materijalnim stanjem i si. Brojni faktori ukazuju da faktori sredine interreaguju sa hereditarnim, određujući nastanak i formu bolesti. Međutim, tu interreakciju je teško ispitati i zato je nemoguće tačno definisati udeo nasleđa i udeo čimnica sredine u etiopatogenezi bolesti, a nasledni faktori možda određuju neku opštu sklonost za neoplazme.

Zaključak

Prema našim rezultatima, kod obolelih od raka mokraćne bešike i njihovih kontrola nije bilo značajnih razlika u učestalosti tumora mokraćne bešike kod rođaka prvog i drugog stepena srodstva. Broj obolelih od drugih malignih tumora (osim tumora mokraćne bešike) u drugom stepenu srodstva je bio u pozitivnoj korelaciji sa pojavom raka mokraćne bešike.

Literatura

1. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Etiology, pathogenesis and epidemiology of urothelial tumours. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1993; 77: 147-56.
2. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GM. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol* 1993; 3(3): 211-6.
3. Hebert JR, Miller DR. A cross-national investigation of diet and bladder cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(6): 778-84.
4. Riboli E, Gonzales CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Izarzugaza I, Escolar A, et al. Diet and bladder cancer. In: Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Cancer* 1991;49:214-9.
5. Cartwright RA. Genetic association with bladder cancer. *BrmedJ* 1979; 2: 798.
6. Piper JM, Mataanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young men. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 1033-12.
7. Kiemeny LA, Schoenberg JJ. Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152(2pt 1): 397-100.
8. Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997; 157(5): 1649-51.
9. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992; 69(7): 1776-90.
10. Kantor AF, HartgeP, Hoover RN, Fraumeni JFJr. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35: 703-6.
11. Kato I, Tominaga S, Suzuki T. Correspondence in cancer history between husbands and wives. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81 (6-7):584-9.
12. Petrović B. Epidemiološka studija raka mokraćne bešike. Doktorska disertacija. Univerzitet, Niš; 1996.

FAMILIAL AGGREGATION OF BLADDER TUMOURS

Vladan Radosavljević and Milena Ilić

The aim of this study was to investigate possible association between heredity and bladder cancer occurrence in our population.

Analytical method was used, and investigation was conducted as case-control study. The study group was composed of 130 consecutive bladder cancer patients and the same number of controls individually matched to patients by sex, age (± 2 years) and place of residence (rural, urban).

For genealogical analysis, both cases and controls were requested to list all their 1st and 2nd degree blood related relatives along with their health status. Family trees were drawn for each of the subjects. The presence of bladder cancer, bladder benign tumors and any other malignant tumors in relatives were recorded. According to our results cases had bigger number of the second degree relatives than controls ($t=2.308$; $p=0.023$). There was no significant difference in frequency of bladder tumours between the first and second degree relatives of case and control group. According to Wilcoxon test, number of second degree related relatives diseased of malignancy (without bladder tumours) in case group, was in positive correlation with bladder cancer occurrence ($Z=2.559$; $p=0.010$). *Acta Medica Medianae* 2003; 42 (3): 19-21.

Key words: bladder cancer, case-control study, familial aggregation

Rad je deo doktorske disertacije dr Vladana Radosavljevića, koja je pod naslovom "Epidemiološko istraživanje faktora rizika za nastanak raka mokraćne bešike" odbranjena 1999. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.