

TUMORI UROTRAKTA U PODRUČJU ZAHVAĆENOM ENDEMIČNOM NEFROPATIJOM

ZORAN BOŽIĆ

*Liječnička ordinacija Kašinska 146,
Sesvete*

Primljeno studeni 1999.

Prikazani su rezultati 11-godišnjeg, odnosno 12-godišnjeg kliničko-epidemiološkog istraživanja provedena u 58 bolesnika s uroteliomom gornjeg urotrakta i 261 slučajem karcinoma bubrežnog parenhima. Dio je bolesnika bio s područja zahvaćenog endemičnom nefropatijom. Cilj istraživanja bio je utvrđivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika te utvrđivanje povezanosti ovih tumora s fenomenom endemične nefropatije.

Obje vrste tumora iz kućanstava pogođenih endemičnom nefropatijom pokazuju značajno izraženu kliničko-epidemiološku posebnost glede rezidencijalne, dobne i spolne strukture bolesnika te patoloških svojstava, ishoda liječenja i prognoze. Rezultati istraživanja isključuju nasljedni karakter »endemičnih« tumora i indiciraju povezanost bolesti s faktorima unutarkućanskog okoliša. Boravak i prehrana u kućanstvu ugroženom od endemične nefropatije faktor je rizika za pojavu obje vrste tumora. Na izgled različite kliničke manifestacije značajno učestalije u zahvaćenoj populaciji, uključujući renalnu insuficijenciju uzrokovanu endemičnim tubulointersticijskim nefritisom, karcinom bubrežnog parenhima i uroteliome, autor smatra kompleksnim, no jednim nozološkim entitetom jedinstvene etiologije.

Cljučne riječi:
epidemiološke karakteristike, karcinom bubrežnog parenhima, kliničke karakteristike, kućni okoliš, uroteliom

Bolest poznata pod nazivom »balkanska endemična nefropatija« u nas se u novijim publikacijama naziva »panonsko-balkanska endemična uropatija« (1, 2). Ovaj se entitet danas definira nešto šire, tj. kao bolest čitavog urotrakta s dugom latencijom, stečena zajedničkim boravkom i prehranom u pojedinom, pogođenom seoskom kućanstvu. U klasifikacijskom smislu to je bolest unutarkućanskog okoliša. Na izgled različite kliničke manifestacije, uključujući kroničnu renalnu insuficijenciju izazvanu tubulointersticijskim nefritisom, karcinom bubrežnog parenhima i uroteliome svih lokalizacija, a koje se u sva tri slučaja pojavljuju značajno češće u ugroženoj populaciji, kompleksan

su, no jedan jedini nozološki entitet, koji se može naći u jednog jedinog bolesnika. Endemični tubulointersticijski nefritis striktno je morfološki definiran kao intersticijska, obostrana, neupalna i neopstruktivna lezija bubrežnog parenhima praćena težim oštećenjem tubularnog epitela, razvijenom vaskulopatijom i ekstenzivnom intersticijskom fibrozom koja počinje u zoni zvanoj *cortex corticis*. Osnovna pojavna jedinica ove bolesti je kućanstvo, gdje oboljevaju osobe koje žive pod istim krovom i jedu za istim stolom, što znači da se ovdje radi o obiteljskoj ili preciznije domestikaloj aglomeraciji bolesnika, bez uočene nasljedne povezanosti (1-16). Ugroženost je, prema tome, definirana boravkom u pogođenom kućanstvu i uključivanjem u lanac prehrane kontaminiranim namirnicama.

Povezanost urotelioma, a posebno urotelioma gornjeg dijela urotrakta (UGU) s fenomenom endemične uropatije danas je općeprihvaćena činjenica, no ovaj je problem epidemiološki loše obrađen. Pojava karcinoma bubrežnog parenhima (KBP) vezanih za fenomen endemične uropatije, iako visoko signifikantno češća u svim ugroženim sredinama do sada nije obrađena (5-7, 14, 16-20).

Cilj istraživanja bio je utvrđivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika UGU i KBP na kliničkom kazuističkom uzorku Klinike za urologiju KB »Sestre milosrdnice« u Zagrebu te utvrđivanje povezanosti ovih tumora s fenomenom endemične uropatije.

Uroteliom gornjeg dijela urotrakta

11-godišnja kliničko-epidemiološka studija obuhvatila je 58 slučajeva UGU zavičajnih u Republici Hrvatskoj, Bosni Hercegovini i SR Jugoslaviji. Između ostaloga, analizirane su osobna, obiteljska i rezidencijalna anamneza, kao i spolna, dobna i rezidencijalna distribucija bolesnika te patološka svojstva tumora, komplikacije i ishod liječenja. U promatranoj skupini udio »endemičnih« slučajeva UGU s boravkom duljim od 18 godina u kućanstvu pogođenom endemičnom uropatijom iznosi 34.5%. Prosječna dob bolesnika s UGU značajno je niža u »endemičnih slučajeva« (51,8 g. naspram 63,1 g; $t=4,1$; $P<0,001$), što upućuje na raniji nastup početka ekspozicije faktoru rizika. Spolna razdioba s muško-ženskim omjerom nižim od 2:1, izrazito je nepovoljna za ženske ispitanike i općenita je karakteristika endemične uropatije. Usporedba učestalosti broja novootkrivenih slučajeva UGU u kućanstvima pogođenim endemičnom uropatijom kao ugroženoj skupini i u bivšim općinama Čabar, Delnice i Vrbovsko kao neugroženoj skupini pokazuje izrazitu razliku ($OR=1439,3$; $CI=4,9-11,9$). Prema lokalizaciji studija je obuhvatila 21 solitarni tumor pijelona, 9 solitarnih tumora uretera i 28 multifokalnih tumora. Mokraćni je mjehur bio zahvaćen u 1/3 slučajeva. Prema morfološkom tipu obrađeno je 6 papiloma, 45 papilarnih karcinoma i 7 solidnih karcinoma. Analiza invazivnosti (»staging«) i stupnja stanične displazije (»grading«) TNM klasifikacije u 52 slučaja karcinoma urotela otkrila je pad udjela »endemičnog« karcinoma s porastom »gradinga« od G1 do G3 i »staginga« od pT1 do pT4. Udio najinvazivnijih i istodobno najslabije diferenciranih karcinoma u kategorijama pT3-4G3 značajno je niži u »endemičnim« slučajevima u usporedbi s »neendemičnim« (36,8% naspram 63,6%; $\chi^2=4,64$; $P<0,05$). Stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika liječenih od UGU značajno je viša u »endemičnim slučajevima« (65,0% naspram 36,8%; $\chi^2=4,64$; $P<0,05$). Ovakvo distribuirana patološka svojstva, kao i rezultati kliničkog liječenja nedvojbeno upućuju na bitno drugačije biološko ponašanje »endemičnog« UGU, koji je manje invazivna bolest slabijeg stupnja malignosti sa značajno povoljnijom prognozom. Razlozi različitog biološkog ponašanja »endemičnog« UGU u usporedbi s ostalima nisu poznati.

U ranoj se postoperacijskoj smrtnosti između čisto kirurških uzroka smrti pojavljuju i uremija. Analiza 5-godišnjega postoperacijskog pobola od uremije u bolesnika liječenih od UGU pokazuje znatno višu stopu u »endemičnih« slučajeva (40,0%) nego u »neendemičnih« (15,8%). Većina je endemičnih slučajeva s postoperacijskom uremijom bila hospitalizirana s prethodno verificiranom dijagnozom endemične nefropatije uz postojeći tumor. Analiza obiteljske i rezidencijalne anamneze otkrila je osim u ispitanika, pojavu složene kliničke slike endemične nefropatije istodobno praćene s UGU i u ostalih ukućana promatranih kućanstava. Ovi podaci jasno upućuju na povezanost UGU i endemične nefropatije u užem smislu riječi.

Usporedba »endemičnog« i »neendemičnog« UGU pokazuje da se oni podudaraju samo u simptomatologiji, dijagnostičkoj obradi i metodama kirurškog liječenja, dok su nepodudarna svojstva ovih dviju podskupina etiološki čimbenici, rezidencijalna distribucija bolesnika, spolna i dobna struktura bolesnika, patološka svojstva tumora, klinički ishod, socijalno-medicinske reperkusije bolesti i metode prevencije. »Endemični« UGU pokazuje u toj mjeri izraženu kliničko-epidemiološku posebnost da se može smatrati zasebnim onkološkim entitetom. Analiza obiteljske i rezidencijalne anamneze bolesnika isključuje nasljedni karakter i indicira kauzalnu vezu bolesti s faktorima unutarćučanskog okoliša. Boravak u kućanstvu pogođenom endemičnom uropatijom faktor je rizika za pojavu UGU.

Karcinom bubrežnog parenhima

12-godišnja kliničko-epidemiološka studija obuhvatila je 261 slučaj KBP-a zavičajan u Republici Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini i SR Jugoslaviji. Između ostaloga, analizirane su osobna, obiteljska i rezidencijalna anamneza, kao i spolna, dobna i rezidencijalna distribucija bolesnika te patološka svojstva tumora, komplikacije i ishod liječenja. U promatranoj skupini udio »endemičnih« slučajeva KBP-a s boravkom duljim od 11 godina u kućanstvu pogođenom endemičnom uropatijom iznosi 12,3%. Prosječna dob bolesnika s KBP-om značajno je niža u »endemičnih« slučajeva (49,4 g. naspram 59,3 g.; $t=4,54$; $P<0,001$), što upućuje na raniji početak ekspozicije faktoru rizika. Spolna razdioba s muško-ženskim omjerom nižim od 2:1 izrazito je nepovoljna za ispitanice i općenita je karakteristika endemične uropatije. Usporedba učestalosti broja novootkrivenih slučajeva KBP-a u kućanstvima pogođenim endemičnom uropatijom kao ugroženoj skupini i bivšim općinama Čabar, Delnice i Vrbovsko kao neugroženoj skupini pokazuje izrazitu razliku ($OR=275,77$; $CI=8,3-16,5$). Patološka svojstva i biološko ponašanje »endemičnog« i »neendemičnog« KBP-a podudarni su, tako da u oba slučaja podjednako utječu na ishod liječenja.

Rani postoperacijski morbiditet i mortalitet potpuno su kirurški uvjetovani u svim slučajevima KBP-a. Analiza 5-godišnje postoperacijske smrtnosti od uremije u bolesnika liječenih od KBP-a pokazuje znatno višu stopu u »endemičnih« slučajeva (62,5%) nego u »neendemičnih« (0,9%). Gotovo svi »endemični« slučajevi s postoperacijskom uremijom bili su hospitalizirani s prethodno verificiranom dijagnozom endemične nefropatije uz postojeći KBP. Ovo je presudno utjecalo na značajan pad stope 5-godišnjeg preživljavanja u bolesnika s »endemičnim« KBP-om u usporedbi s »neendemičnim« (34,4% naspram 60,3%; $\chi^2=7,68$; $P<0,01$). Ovakvu je ishodu osobito pridonio općeprihvaćeni stav o neuvrštavanju bolesnika s KBP-om u program liječenja kronične renalne insuficijencije hemodijalizom. Analiza obiteljske i rezidencijalne anamneze ot-

krila je osim u ispitanika, pojavu složene kliničke slike endemične nefropatije istodobno praćene s KBP-om i u ostalih ukućana promatranih kućanstava. Ovi podaci jasno upućuju na povezanost KBP-a i endemične nefropatije u užem smislu riječi.

Usporedba »endemičnog« i »neendemičnog« KBP-a pokazuje da se oni podudaraju samo u simptomatologiji, dijagnostičkoj obradi, patološkim svojstvima i metodama kirurškog liječenja, dok su nepodudarna svojstva ovih dviju podskupina etiološki čimbenici, rezidencijalna distribucija bolesnika, spolna i dobna struktura bolesnika, klinički ishod, socijalno-medicinske reperkusije bolesti i metode prevencije. »Endemični« KBP pokazuje u toj mjeri izraženu kliničko-epidemiološku posebnost da se može smatrati zasebnim onkološkim entitetom. Analiza obiteljske i rezidencijalne anamneze bolesnika isključuje nasljedni karakter i indicira kauzalnu vezu bolesti s faktorima unutarkućanskog okoliša. Boravak u kućanstvu pogođenom endemičnom uropatijom faktor je rizika za pojavu KBP-a.

ZAKLJUČAK

Rezultati provedenog istraživanja snažno govore u prilog zapažanjima koja su uvodno izložena. »Endemični« IGU i KBP mogu se epidemiološki povezati u jedinstvenu bolest koja je uzrokovana zajedničkim boravkom i prehranom, odnosno čimbenicima iz okoliša u djelovanju ograničenim isključivo na pojedinačno seosko kućanstvo. Na izgled različite kliničke manifestacije značajno učestalije u zahvaćenoj populaciji, uključujući kroničnu renalnu insuficijenciju uzrokovanu tubulointersticijskim nefritisom, karcinom bubrežnog parenhima i uroteliome, kompleksan su, no jedinstven nozološki entitet, koji se može naći u istom bolesnika.

LITERATURA:

1. Božić Z. Epidemiologija i etiologija urogenitalnog karcinoma. Panonsko-balkanska endemična uropatija. U: Novak R, Tucak A, ur. Urološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. str. 9–10.
2. Božić Z, Duančić V, Belicza M, Kraus O, Skljarov I. Balkan endemic nephropathy: Still a mysterious disease. *Eur J Epidemiol* 1995;11:235–8.
3. Čeović S, Pleština R, Miletić-Medved M, Stavljenić A, Mitar J, Vukelić M. Epidemiological aspects of Balkan endemic nephropathy in a typical focus in Yugoslavia. *IARC Sci Publ* 1991;115:5–10.
4. Čeović S, Miletić-Medved M. Epidemiological features of endemic nephropathy in the focal area of Brodska Posavina, Croatia. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Zagreb: ACSM; 1996. str. 7–21.
5. Čukuranović R, Dinić A, Ignjatović M, Strahinjčić S, Stefanović V. Tumori urotrakta u slivu Južne Morave i njenih pritoka. Epidemiološka studija. U: Zbornik radova 6. internacionalnog simpozija urologa; 1987; Niš, Jugoslavija. Niš: Urološka sekcija Srpskog lekarskog društva; 1987. str. 123–40.

6. Radovanović Z, Krajinović S. Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors. *Arch Geschwulstforsch* 1978;49:444–7.
7. Radovanović Z, Krajinović P, Janković P, Hall Ph, Petković S. Family history of cancer among cases of upper urothelial tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;3:330–2.
8. Fuchs R, Radić B. Endemic Nephropathy. U: Čvorišćec D, Čević S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Zagreb: ACSM; 1996. str. 31–8.
9. Marković B. Néphropathie des Balkans. *J Urol (Paris)* 1990;96:31–5.
10. Vukelić M, Šoštarić B, Belicza M. Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992;30:193–200.
11. Bistrovic D, Čević S, Čević J i sur. The role of cytology in early diagnosis of epithelial tumors in endemic population. U: Čvorišćec D, Čević S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Zagreb: ACSM; 1996. str. 87–95.
12. Ferluga D, Vizjak A, Hvala A, Vodovnik A, Trnačević S, Halilbašić A. A kidney biopsy study of early endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čević S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Zagreb: ACSM; 1996. str. 43–72.
13. Stefanović V, Polenković MH. Balkan nephropathy. Kidney disease beyond the Balkans? *Am J Nephrol* 1991;11:1–11.
14. Radovanović Z, Janković S, Jevremović I. Incidence of tumors of urinary organs in a focus of Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40 suppl 34:75–6.
15. Belicza M, Vukelić M. Pathomorphology of endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čević S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Zagreb: ACSM; 1996. str. 39–41.
16. Tatu CA, Orem WH, Finkelman RB, Feder GL. The etiology of Balkan endemic nephropathy: Still more questions than answers. *Environ Health Perspect* 1998;106:689–700.
17. Čević S, Hrabar A, Radonjić M, Čević J, Mitar I, Pleština R i sur. Distribution of Balkan endemic nephropathy in the region of Slavonski Brod, Croatia, Yugoslavia. U: Strahinjić S, Stefanović V, ur. Proceedings of the 5th Symposium on Endemic (Balkan) Nephropathy »Current research in endemic (Balkan) nephropathy«; 11.–14. svibnja 1983; Niš, Jugoslavija. Niš: University Press, 1983:257–62.
18. Čević S, Grims P, Hrabar A, Mitar J. Praćenje pojave tumora mokraćnih organa u kraju endemske nefropatije i kontrolnom području. *Acta Med Saliniana* 1976; 2:35–45.
19. Radovanović Z, Velimirović D, Naumović T. Upper urothelial tumors and the Balkan nephropathy. *Eur J Cancer* 1990;26:391–2.
20. Petkova-Bocharova T, Castegnaro M, Michelon J, Maru V. Ochratoxin A and other mycotoxins in cereals from an area of Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors in Bulgaria. *IARC Sci Publ* 1991;115:83–7.

Summary

URINARY TRACT TUMOURS IN AREAS WITH ENDEMIC NEPHROPATHY

The review describes the results of clinical-epidemiological studies of 58 patients with the upper urinary tract urothelioma (UUTU) and of 261 patients with the renal cell carcinoma (RCC) performed over a period of 11 and 12 years, respectively. The subjects were domiciled in Croatia, Bosnia and Herzegovina, and the territory which now belongs to FR Yugoslavia. Some came from areas with endemic nephropathy. A

comparison within groups clearly suggested a significantly marked epidemiological and clinical differences between the »endemic« and »nonendemic« UUTU and RCC patients.

Different biological behaviour of the »endemic« UUTU, often accompanied by changes in renal parenchyma typical for endemic nephropathy, considerably changed the treatment results. An analysis of family and residential histories excluded the genetic basis and suggested environmental aetiology of the disease. There was a remarkable difference between the incidence of UUTU in patients from endemic areas, defined by living in affected households, and its incidence in patients living outside endemic areas. In some cases, the analysis of personal and family histories and of residence revealed the occurrence of a complex clinical picture of chronic tubulointerstitial nephritis and UUTU in some patients and members of their households.

Chronic renal failure caused by the lesion of renal parenchyma typical for endemic nephropathy was the principal complication in the treatment of »endemic« RCC and a usual noncarcinomatous cause of early and late postoperative mortality of patients. An analysis of personal and residential histories excluded the genetic basis and suggested environmental aetiology of the disease. As in UUTU patients, the difference between the incidence of RCC in patients from endemic areas and patients living outside endemic areas was remarkable. An analysis of personal and family histories and of residence revealed the occurrence of a complex clinical picture of chronic tubulointerstitial nephritis and RCC in some patients and members of their households.

The author traces the »endemic« UUTU and RCC to endemic nephropathy and merges them into one unique disease. The disease is considered as a single rural household environmental disease of the entire urinary tract due to shared dwelling and nourishment, without a precisely defined, but usually long latency. Clinical manifestations, including chronic renal failure due to the tubulointerstitial nephritis, renal cell carcinoma, and urotheliomas observed with a significantly higher incidence in the affected population, represent a complex and unique nosological entity.

Key words:

clinical characteristics, epidemiological characteristics, household environment, renal cell carcinoma, upper urinary tract urothelioma

Requests for reprints:

mr. sc. Zoran Božić, dr. med.
Palmotićeva 45, 10000 Zagreb
E-mail: zoran.bozic@zg.hinet.hr