

Krabbamein í blöðruhálskirtli

Ættartengsl íslenskra karlmannna

Eiríkur Jónsson¹, Guðríður Ólafsdóttir², Helgi Sigvaldason², Hrafn Tulinius^{2,3}

Jónsson E, Ólafsdóttir G, Sigvaldason H, Tulinius H

Adenocarcinoma of the prostate. Familial risk in Icelandic males

Læknablaðið 1999; 85: 708-10

Objective: To investigate the familial risk of prostate cancer in Icelandic males.

Material and methods: In the years 1983 and 1984 a total of 146 Icelandic males were diagnosed with adenocarcinoma of the prostate. Family trees were constructed to the third degree relation (first degree male relatives are father, brother/s, and son/s, et cetera). Relatives with prostate cancer were found using the centralized Icelandic cancer registry. Expected number of cases was calculated from relatives age and the population risk of the disease.

Results: The relative risk of prostate cancer was markedly increased for the first and second degree relatives 1.7 (CI: 1.2-2.3) and 1.5 (CI: 1.1-2.2) respectively.

The mean age for the probands was 74 years and there was no significant difference in the cumulative familial risk (first, second and third degree relatives) after dividing the probands into two groups; younger or older than the mean age.

Conclusions: Risk of prostate cancer is significantly elevated in relatives of Icelandic males diagnosed with the disease. Family history is therefore of value in screening for prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, adenocarcinoma prostate, familial risk.

Frá ¹Þvagfæraskurðeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, ²Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands, ³Háskóla Íslands. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Eiríkur Jónsson Þvagfæraskurðeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, 108 Reykjavík. Netfang: eirikjon@shr.is

Lykilorð: krabbamein í blöðruhálskirtli, ættartengsl.

Ágrip

Tilgangur: Að kanna ættartengsl krabbameins í blöðruhálskirtli hjá íslenskum karlmonnum.

Efniviður og aðferðir: Árin 1983 og 1984 greindust á Íslandi alls 152 karlmenn með krabbamein í blöðruhálskirtli (prostate cancer). Tveir þessara manna voru af erlendum uppruna og fjórir höfðu aðra meingerð en kirtilkrabbamein í blöðruhálskirtli (adenocarcinoma prostatae). Eftir voru ættir 146 manna sem raktar voru og samkeyrðar við íslensku krabbameinsskrána. Hver þessara karlmannna varð ættvísir (proband) sinnar ættar og kannað var hversu margir karlar í ættinni höfðu greinst með krabbamein í blöðruhálskirtli.

Niðurstöður: Samanborið við íslenska karlmenn var áhætta fyrsta stigs ættingja nær tvöföld (áhættuhlutfall (relative risk, RR) = 1,7 (öryggismörk (confidence interval, CI) 1,2-2,3)) og áhætta annars stigs ættingja var einnig marktækt aukin (áhættuhlutfall 1,5 (öryggismörk 1,1-2,2)). Þriðja stigs ættingjar höfðu ekki marktækt aukna áhættu. Sautján ættir (13%) reyndust leggja til mestan hluta umframtilfellanna. Meðalaldur við greiningu var 74 ár og ekki var marktækur munur á samlagðri áhættu fyrsta, annars og þriðja stigs ættingja eftir því hvort ættvísir var yngri eða eldri en 74 ára.

Ályktun: Ættingjar karlmannna sem greinast með krabbamein í blöðruhálskirtli hafa aukna áhættu á að fá samskonar sjúkdóm. Ættarupplýsingar eru því gagnlegar ef skima á fyrir krabbameini í blöðruhálskirtli.

Inngangur

Krabbamein í blöðruhálskirtli (prostate can-

Tafla I. Áhætta karlkyns ættingja á krabbameini í blöðruhálskirtli. Fjöldi ættvísa í rannsókninni var 146.

Skuldleikastig	Fjöldi kk-ættlingja	Fundnir	Vænst	F/V	95% CI	p-gildi
Fyrsta stig	460	36	21,2	1,7	(1,2-2,3)	0,002
Annað stig	818	28	18,1	1,5	(1,1-2,2)	0,02
Þriðja stig	1260	70	59,4	1,2	(0,9-1,5)	0,1
Samtals	2538	134	98,7	1,7*	(1,3-2,2)	< 0,001

*Vegin áhætta miðuð við fyrsta stig.

F=fannst (observed); V=vænst (expected); CI=confidence interval (öryggismörk)

Tafla II. Greiningaraldur ættvísa og áhætta ættingja.

≤73 ár			≥74 ár		
Skuldleikastig	Fjöldi ættingja	Hlutfallsleg áhætta F/V (CI)	Skuldleikastig	Fjöldi ættingja	Hlutfallsleg áhætta F/V (CI)
Fyrsta stig	237	1,8 (1,1-2,9)	Fyrsta stig	225	1,6 (0,98-2,4)
Annað stig	348	2,0 (1,2-3,1)	Annað stig	467	1,2 (0,6-2,1)
Þriðja stig	586	1,1 (0,7-1,5)	Þriðja stig	675	1,2 (0,9-1,6)
Samtals	1171	2,0* (1,3-2,8)	Samtals	1367	1,6* (1,0-2,2)

*Vegin áhætta miðuð við fyrsta stig.

F=fannst (observed); V=vænst (expected); CI=confidence interval (öryggismörk)

cer) er algengasta krabbamein íslenskra karla og hefur nýgengi sjúkdómsins fjórfaldast síðastliðna fjóra áratugi á meðan dánartíðni hefur tvöfaldast. Árið 1995 greindust 156 karlar og 30 létust úr sjúkdómnum og þetta ár voru 667 íslenskir karlar á lífi með sjúkdómnum (1,2). Þessi mikla aukning á nýgengi, umfram dánartíðni, hefur sést í flestum vestrænum löndum. Ráða þar miklu um bætтар greiningaraðferðir sem og aukin árvekni lækna og almennings fremur en að sjúkdómurinn sé að breytast. Áhættuþættir í myndun krabbameinsins eru meðal annars aldur, hormónar, kynþáttur, mataræði og erfðir (3). Erlendar rannsóknir hafa leitt í ljós að áhætta nákominna ættingja er tvöföld (4-6). Af öllum greindum tilfellum er talið að 9% séu arfgeng og algengi viðkomandi gens/gena sé 0,36% í þýðinu (7). Staðsetning þeirra virðist meðal annars vera á litningi nr. 1 og X litningi (8,9).

Efniviður og aðferðir

Samkvæmt íslensku krabbameinsskránni greindust árin 1983 og 1984 alls 152 karlar með krabbamein í blöðruhálskirtli. Sex menn voru útilokaðir úr rannsókninni, fjórir reyndust hafa aðra meingerð en kirtillkrabbamein í blöðruhálskirtli (adenocarcinoma prostatae) og tveir voru af erlendum uppruna.

Ættir þeirra 146 íslenskra karla er eftir stóðu voru raktar hjá Erfðafræðinefnd Háskóla Íslands. Hver þessara manna varð ættvísir (proband) sinnar ættar og þrjú skyldleikastig (I., II. og III.) ákvörðuð út frá þeim. Fyrsta stigs ættingjar eru til dæmis faðir, bróðir og sonur, en annars stigs ættingjar afi, sonar-/dóttursonur og systur-/bróð-

ursonur og svo framvegis. Ættirnar voru keyrðar saman við krabbameinsskrána til þess að finna fjölda tilfella (observed) af krabbameini í blöðruhálskirtli hjá hverju skyldleikastigi.

Væntalegur fjöldi (expected) hvers skyldleikastigs var reiknaður út frá aldri ættingja og tíðni sjúkdómsins í samfélaginu. Út frá hlutfallinu fannst/vænst var hlutfallsleg áhætta fundin (risk ratio) og einhliða p-gildi ásamt 95% vikmörkum reiknað samkvæmt tvíkostadreifingu (binomial distribution).

Leyfi tölvunefndar fékkst fyrir rannsókninni.

Niðurstöður

Tafla I sýnir fjölda ættingja og tengsl við ættvísi ásamt fjölda tilfella í ættinni og hversu margra tilfella var vænst. Áhætta fyrsta og annars stigs ættingja er marktækt aukin.

Í töflu II er ættvísunum skipt í tvo jafna hópa sitt hvorum megin við meðalgreiningaraldur (74 ár). Ekki var marktækur munur á samantlagðri áhættu fyrsta, annars og þriðja stigs ættingja þegar þessir tveir hópar voru bornir saman ($p=0,17$). Hins vegar var áhætta fyrsta og annars stigs ættingja yngri ættvísanna marktækt aukin ef einstaka skyldleikastig eru skoðuð.

Einungis sex ættvísar voru undir 60 ára aldri og enginn undir fimmtugu. Þrjár ættvísanna voru bræður en þeir voru meðhöndlaðir á sama hátt og aðrir ættvísar. Í 17 ættum (13%) sást óvenju mikil samsöfnun tilfella þar sem þrjár fyrsta stigs ættingjar með meinið fundust í sex ættum og 11 ættir höfðu að minnsta kosti einn ættingja á fyrsta, öðru og þriðja skyldleikastigi. Meðalgreiningaraldur ættvísa í þessum 17 ættum var 71 ár.

Umræða

Ættlægni krabbameins í blöðruhálskirtli gæti orsakast af sameiginlegum umhverfisþáttum, til dæmis mataræði sem og arfgengum þáttum. Einnig getur aukin árvekni hjá ættingjum þeirra manna sem greinast með sjúkdóminn skýrt að hluta til ættlægni.

Aldur ættvísis við greiningu í þessari rannsókn virðist ekki hafa afgerandi áhrif á áhættuna þegar fyrsta, annað og þriðja skyldleikastig eru tekin saman en er þó aukin hjá yngri ættvísunum ef fyrsta og annað skyldleikastig eru skoðuð ein sér. Ef um arfgengan þátt er að ræða má búast við mestri áhættu ættingja yngri ættvísanna. Hafa verður þó í huga að aldur við greiningu er verulega háður greiningartækni sem og árvekni lækna og sjúklinga. Árin sem skoðuð voru eru til dæmis fyrir tíð PSA (prostate specific antigen), bættrar tækni við sýnatöku og við upphaf nýgengisaukningarinnar. Ættvísar geta af þeim sökum verið eldri við greiningu en ella.

Flestar erlendar rannsóknir af þessu tagi hafa byggst á viðtölum við sjúklinga og ættingja og ná ekki til heils samfélags eins og rannsóknin sem hér er greint frá. Þar er treyst á minni þáttakenda auk þess sem einungis er hægt að henda reiður á allra nánustu ættingjum. Kostir rannsóknar af þessu tagi á Íslandi eru ótvíræðir vegna ítarlegra ættfræðiupplýsinga og sameiginlegrar krabbameinsskrár sem gefur upplýsingar um heilt samfélag en ekki útvalinn hóp sjúklinga.

Ályktun

Greinist íslenskur karlmaður með krabbamein í blöðruhálskirtli eru karlkynsættingjar hans í meiri áhættu en ella að fá samskonar sjúkdóm.

Þakkir

Rannsókn þessi var styrkt af Rannsóknaráði Íslands og Vísindasjóði Borgarspítalans.

HEIMILDIR

1. Ársskýrsla Krabbameinsfélags Íslands fyrir árið 1995. Reykjavík: Krabbameinsfélag Íslands 1997.
2. Heilbrigðisskýrsla landlæknis 1995. Í handriti 1999.
3. Ekman P, Pan Y, Li C, Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 79/Suppl. 2: 35-41.
4. Woolf CM. An investigation of familial aspect of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739-44.
5. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-47.
6. Neuhausen SL, Skolnick MH, Cannon-Albright L. Familial prostate cancer studies in Utah. *Br J Urol* 1997; 79/Suppl. 1: 15-20.
7. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-71.
8. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4.
9. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genetics* 1998; 20: 175-9.