

ŠTUDIJE PRIMEROV S KONTROLAMI V ONKOLOŠKI EPIDEMIOLOGIJI

CASE-CONTROL STUDIES IN ONCOLOGIC EPIDEMIOLOGY

Primic Žakelj M.

Abstract — Case-control studies are used in analytical epidemiology to assess association between several suspected risk factors and disease occurrence. Methods of design, conduct, and analysis of these studies are evolving in order to avoid all possible biases that can appear in all phases of this kind of research and can lead to spurious results.

In assessing association between study exposure and development of cancer, other risk factors should be considered possible confounding variables. Their influence can be partially avoided already at designing by matching controls to cases and in analysis by adjusting the crude association between risk factor and disease. For this purpose, classical methods with stratification and estimation of adjusted relative risk, mostly according to Mantel and Haenszel, and a special type of multivariate analysis, i.e. logistic regression are used.

Additional criteria are needed in epidemiologic research to evaluate causality as it cannot be proved by experiments.

UDC: 616-006.6-036.2

Key words: neoplasms, epidemiology, case-control studies

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 22 (1) 99—104, 1988

Uvod — V analitični epidemiologiji poznamo dva osnovna pristopa k raziskovanju vzrokov bolezni. Razlikujeta se v opredelitvi proučevane populacije. Pri kohortnih raziskavah izhajamo, podobno kot pri eksperimentu, od vzroka k posledicam. Izberemo skupino oseb, kohorto, ki je bila izpostavljena domnevnemu dejavniku tveganja, in primerjalno neizpostavljeno skupino in v obeh ugotovljamo število novih bolnikov ali umrlih zaradi bolezni. V literaturi zasledimo zanje naziv tudi longitudinalne ali prospektivne raziskave. Lahko pa opazujemo tudi kohorte, ki so bile izpostavljene v preteklosti, in pri njih v sedanosti ugotovljamo obolevnost ali umrljivost. Te študije, ki se pogosto uporabljajo za ugotavljanje karcinogenov v delovnem okolju, imenujemo tudi historične ali retrospektivne kohortne raziskave (1). Njihova prednost je med drugim v tem, da omogočajo ugotavljanje incidence bolezni in natančnejše proučevanje njenega naravnega poteka. Zaradi dolge latenčne dobe pri raku so dolgotrajne, zaradi relativno nizke incidence morajo biti skupine velike. Njihova izvedba je zato draga in dolgotrajna.

Prav zato se na področju onkološke epidemiologije v večji meri uporablja druga vrsta analitičnih raziskav, študije primerov s kontrolami (ŠPK, case-control studies), pri katerih izhajamo od

posledic kvzroku. Z njimi ugotovljamo, v kolikšni meri so bile osebe izbrane zato, ker imajo določeno bolezen (primeri), in primerljive osebe, ki nimajo te bolezni (kontrolne), izpostavljene predpostavljenim dejavnikom tveganja, da bi ocenili domnevo, ali je eden ali več od teh možen povzročitelj bolezni (3). Ker dobimo podatke o izpostavljenosti za preteklost, te raziskave imenujemo tudi retrospektivne (4).

Za prvo moderno, pravilno načrtovano in izvedeno ŠPK na področju onkološke epidemiologije štejejo raziskavo Lane-Clayton (12) o povezanosti reproduktivnih dejavnikov z rakom na prsih. Število tovrstnih raziskav je naraslo po drugi svetovni vojni. Odraža spremenjeno patologijo v razvitem svetu, saj so za proučevanje vedno pogostnejših kroničnih bolezni kohortne raziskave manj primerne. Po letu 1950 so se pojavile tudi razprave o metodologiji analize ŠPK. Cornfield (5) je pokazal, da lahko s pomočjo frekvenc izpostavljenih primerov in kontrol ocenimo relativno tveganje. Izrednega zgodovinskega pomena je članek Mantla in Haenszla (14) s prikazom ocene prilagojenega (adjusted) relativnega tveganja pri razslojenih (stratificiranih) podatkih in izračun testa hi-kvadrat (χ^2) za oceno statistične značilnosti omenjene vrednosti. Z njim sta postavila temelj klasični metodi analize v

ŠPK. Sodobna stališča o značilnostih teh raziskav prikazuje Miettinen (17). Dosedanja dognanja s tega področja pa so zbrana v monografiji Ibrahima (8) ter knjigah Breslowa in Daya (3), Schlesselmana in Stolleya (21) in Kleinbauma, Kuppra in Morgensterna (10).

Načrtovanje in izvedba študij primerov s kontrolami — Opredelitev raziskovanega vprašanja: Osnova za pravilno izvedbo ŠPK je natančno opredeljena delovna hipoteza (21). Pri raziskovanju etiologije posameznih rakov nas lahko zanima zveza z vnaprej osumljenim dejavnikom, npr. povezanost raka na prsih z oralno hormonsko kontracepcijo. Poleg podatkov o izpostavljenosti, ki jo proučujemo, je potrebno zbrati informacije o vseh že znanih dejavnih tveganja, ki jih je treba upoštevati kot možne begave spremenljivke, da se izognemo napačni razlagi dobljene zveze.

Pri manj raziskanih rakah iščemo vse možne dejavnike tveganja. Tovrstne raziskave Angleži v žargonu imenujejo »fishing expedition«.

Določitev in izbor primerov in kontrol: Najprej je treba jasno opredeliti proučevano bolezen. Pri raku npr. lokalizacijo (organ ali organski sistem), histološki tip, starost bolnika, spol, raso ali druge značilnosti (3). S tem sicer zmanjšamo reprezentativnost primerov in možnost posploševanja, povečamo pa veljavnost (validity) rezultatov (4). Bolezen sama mora biti seveda ugotovljena po vnaprej določenih diagnostičnih kriterijih.

Včasih se zgodi, da bolnika zaradi kake posebne značilnosti ne smemo vključiti v raziskavo. Seveda pa mora isto veljati tudi za kontrolno skupino. Pri proučevanju zveze med uporabo kakega zdravila in rakom je primerno izključiti tiste primere in kontrole, ki zaradi svoje bolezni ali posebnosti niso smeli jemati proučevanega zdravila (9).

V raziskavo lahko vključimo vse novo odkrite bolnike (incidentne primere) ali pa tudi tiste, ki so bili odkriti v preteklosti (prevalentne primere), včasih celo že umrle, za katere dobimo podatke iz njihove dokumentacije. Poiščemo jih s pomočjo registrov raka, dokumentacije v ambulantah ali iz seznamov sprejemov v bolnišnicah, lahko tudi iz podatkov vitalne statistike.

Pravilna določitev kontrolne skupine je najpomembnejša, pa tudi najtežja naloga načrtovanja ŠPK. Namen kontrolne skupine je ocena deleža izpostavljenih, ki bi ga pričakovali v primeru, če ne bi bilo zveze med proučevanim dejavnikom in boleznijo (21). Zgodovinsko se po analogiji z eksperimentom ponavlja zahteva, naj

bi si bili primeri in kontrole podobni v vseh značilnostih, razen v tisti, ki jo proučujemo. Ta zahteva pa pri ŠPK lahko vodi v preveliko podobnost, prekomerno usklajenost (overmatching — 4). Populacijske kontrole izbiramo iz vsega prebivalstva z različnimi metodami vzorčenja, večinoma s pomočjo popisa prebivalstva. V ZDA in zahodni Evropi se uveljavlja metoda naključnega izbora telefonskih števil (random digit dialing). Tovrstne kontrole so sicer najbolj primerljive, njihovo iskanje pa je težavnejše in dražje, pa tudi sodelovanje je večinoma slabše.

Bolnišnične kontrole izbiramo v eni ali več bolnišnicah izmed bolnikov, sprejetih zaradi drugih bolezni, ki ne smejo imeti zveze s proučevanim dejavnikom tveganja. Po možnosti izberemo bolnike z različnimi boleznimi. Prednost takega izbora je v tem, da so bolniki lažje dosegljivi, imajo več časa in zato bolje sodelujejo, saj so zaradi hospitalizacije podobno duševno naravnani kot primeri. Še vedno pa ostaja na tem področju veliko odprtih vprašanj, zlasti o tem, ali upoštevati le bolezni, zaradi katerih so bolniki hospitalizirani, ali celotno zdravstveno zgodovino in na tej osnovi izključiti tudi primere. Pravilna odločitev je odvisna od vrste in poznavanja proučevane bolezni (21).

V nekaterih primerih so lahko kontrole tudi sorodniki, prijatelji ali sosedje primerov.

Velikost kontrolne skupine je odvisna od dostopnosti ljudi in cene zbiranja podatkov. Večinoma poiščemo vsakemu primeru po eno kontrolo, včasih tudi po več. Izbiramo jih z različnimi metodami vzorčenja (21).

V raziskavi lahko uporabimo tudi dve skupini kontrol, npr. populacijsko in bolnišnično. Pri analizi se odločimo, ali jih združimo ali pa rezultate prikažemo ločeno, odvisno od tega, če se izpostavljenost dejavniku tveganja pri obeh kontrolnih skupinah razlikuje (4). Posebna oblika izbora je usklajevanje kontrol s primeri (matching).

Zbiranje podatkov: Potrebne podatke lahko včasih dobimo iz že obstoječe dokumentacije, npr. popisov bolezni. Večinoma pa jih je treba dopolniti z neposrednim sodelovanjem primerov in kontrol osebno, po telefonu ali po pošti.

Kakovostne informacije zberemo s primerno sestavljenim vprašalnikom. Izpolnjujejo ga lahko proučevane osebe same, kar je ceneje, vendar pa tako zberemo manj podatkov, ki tudi niso vedno dovolj zanesljivi (21). Zato vsaj pri nekaterih raziskavah raje uporabljamo posebej usposobljene spraševalce (intervjuvarje, anketarje). Zahtevi, da le-ti ne bi vedeli, ali izprašujejo primer ali kontrolo, je v praksi skoraj nemogoče

ustreči. Če je potrebno, preverimo zanesljivost odgovorov s tem, da jih primerjamo s podatki iz medicinske dokumentacije ali iz drugih virov (7).

Pred dokončno izvedbo študije je potrebno načrt raziskave in vprašalnik preveriti s pilotno raziskavo na manjšem vzorcu.

Zavedati se je treba, da še tako natančna in poglobljena analiza malo pomeni, če so podatki nezanesljivi (10).

Ocenjevanje zveze med dejavnikom tveganja in boleznijo — Osnovni meri za ocenjevanje zveze: Zvezo med dejavnikom tveganja in boleznijo lahko opišemo z dvema matematičnima modeloma.

Multiplikativni model temelji na predpostavki, da proučevana izpostavljenost pomnoži osnovno incidenco za faktor, ki ga imenujemo relativno tveganje (RT, relative risk). Pomeni relativno spremembo tveganja glede na osnovno incidenco pri neizpostavljenih. V kohortnih raziskavah predstavlja razmerje med incidenco bolezni pri izpostavljeni in neizpostavljeni skupini. Če je relativno tveganje različno od 1, pomeni, da obstoji zveza med dejavnikom tveganja in boleznijo: če je večje od 1, pozitivna, če manjše, negativna (3).

V ŠPK deleža novih primerov med izpostavljenimi in neizpostavljenimi v vzorcu večinoma nista enaka incidenci v populaciji, zato v teh raziskavah incidenc ne moremo izračunati, s tem pa tudi ne RT. Ocenimo pa ga lahko z razmerjem verjetnosti (odds) izpostavljenosti pri primerih in kontrolah (21). Štiri možne kombinacije verjetnosti izpostavljenosti pri primerih in kontrolah si lahko predstavimo s tabelo 2×2 (tabela 1).

	Primer Case	Kontrola Control	Skupaj Total
Izpostavljen Exposed	a	b	n_1
Neizpostavljen Unexposed	c	d	n_0
Skupaj Total	m_1	m_0	N

Tabela 1 — Porazdelitev primerov in kontrol glede na izpostavljenost dejavniku tveganja

Table 1 — Distribution of cases and controls by exposure to the risk factor

Razmerje izpostavljenosti pri primerih je a/c , pri kontrolah pa b/d . Njun kvocient, $(a \times d) / (b \times c)$, imenujemo kvocient verjetnosti (odds ratio) ali ocenjeno relativno tveganje in ga označujemo z grško črko psi (ψ). Pri redkih boleznih, kot je rak, je ta kvocient praktično enak RT, kot ga izračunamo v kohortnih raziskavah (5).

Možni dejavniki tveganja pa se lahko pojavljajo v več oblikah in intenzivnostnih stopnjah,

zato jih je potrebno v analizi klasificirati, tj. urediti v ustrezne kategorije. Odvisno od proučevanega dejavnika je potrebno smiselno določiti, kaj predstavlja neizpostavljeno skupino.

Ker se v analizi večinoma srečujemo z več dejavniki tveganja, proučujemo tudi njihov skupni vpliv na tveganje zbolevanja. Najprej lahko ugotovljamo, kako drugi dejavniki spreminjajo (modificirajo) zvezo med proučevanim dejavnikom in boleznijo. Gre lahko za beganje ali pa za interakcijo. Proučujemo lahko tudi hkratno skupno delovanje različnih dejavnikov tveganja glede na neizpostavljene (3).

Drugi model, s katerim opisujemo zvezo med dejavnikom tveganja in boleznijo, je aditivni. Z njim izračunamo pripisljivo tveganje (attributive risk). Opredeljeno je kot razlika med incidencama v izpostavljeni in neizpostavljeni skupini (13). V razliko relativnemu tveganju ta označuje absolutno spremembo incidence zaradi izpostavljenosti dejavniku tveganja.

Pripisljivo tveganje lahko ocenimo s pomočjo kvocienta verjetnosti z enačbo:

$$I_n \times (\psi - 1)$$

kjer I_n pomeni incidenco pri neizpostavljenih in jo moramo ugotoviti s pomočjo drugih raziskav (21).

Begave spremenljivke in nadzor nad njimi: Beganje (confounding) pomeni pačenje zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo zaradi povezanosti drugih dejavnikov z boleznijo in proučevano izpostavljenostjo. Te druge dejavnike imenujemo begave spremenljivke (confounding variables). Po eni strani so begave spremenljivke torej dejavnik

tveganja za proučevano bolezen, po drugi strani pa so tudi povezane s proučevanim dejavnikom tveganja, z izpostavljenostjo, vendar ne kot njegova posledica. Njihova zveza z boleznijo je lahko vzročna ali pa nevzročna. Nevzročna je, če je v zvezi s kakim vzročnim dejavnikom. Za begave spremenljivke je značilno, da morajo biti povezane z boleznijo tudi v odstotnosti proučevane izpostavljenosti (15, 16).

Zaradi vpliva begavih spremenljivk je ugotovljena zveza s proučevanim dejavnikom tveganja lahko podcenjena (negativno beganje), precejnena (pozitivno beganje) ali pa je dejansko ni. Ni je le v primeru, če je begava spremenljivka najmanj tako velik dejavnik tveganja, kot naj bi bil proučevani dejavnik (20). V epidemioloških raziskavah so pogostne tovrstne spremenljivke: starost, spol, socialno-ekonomski položaj, kajenje ali kake druge škodljive navade.

Vplivu begavih spremenljivk se lahko delno izognemo že pri načrtovanju raziskave z usklajevanjem kontrol s primeri, v analizi pa s prilagajanjem osnovne, grobe ocene zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo (14).

Pri usklajevanju (matching) poiščemo vsakemu primeru eno ali več ustreznih kontrol, ki so mu podobne v izbranih značilnostih. Te morajo seveda biti povezane s proučevano izpostavljenostjo in boleznijo, torej zanje vnaprej vemo, da so begave spremenljivke. Na ta način dosežemo ravnotežje v številu primerov in kontrol po posameznih vrednostih begavih spremenljivk, s tem pa zmanjšamo varianco in povečamo natančnost ocene relativnega tveganja v zvezi s proučevano izpostavljenostjo (21). Tako načrtovani raziskavi pa mora slediti posebna metoda analize, prirejena usklajenosti primerov s kontrolami (11, 18). Če v analizi usklajenost zanemarimo, nepravilno povečamo delež kontrol, izpostavljenih proučevanemu dejavniku tveganja, s tem pa je relativno tveganje napačno podcejneno (23). Če lahko vrednosti begavih spremenljivk uredimo v razrede, lahko namesto usklajene analize uporabimo razslojevanje. Na tem tudi temeljijo metode vzorčenja, ki se uporabljajo namesto individualnega usklajevanja: stratificirani vzorci in usklajevanje po pogostnosti (21).

Prekomerna usklajenost (overmatching) zmanjšuje bodisi veljavnost raziskave ali statistično učinkovitost primerjave primerov s kontrolami. Izbrana značilnost je lahko le vmesni člen v vzročni zvezi med dejavnikom in boleznijo, zato je ocenjeno relativno tveganje manjše od dejanskega. Če pa je značilnost povezana le s proučevano izpostavljenostjo, ne pa z boleznijo, je ocena relativnega tveganja sicer pravilna, poveča pa se njena varianca. S prekomerno uskladitvijo namreč povečamo število skupin, ki imajo enako izpostavljenost proučevanemu dejavniku (konkordatni pari), teh pa pri usklajeni analizi ne upoštevamo (21).

Čeprav ima usklajen načrt raziskave številne prednosti, pa je treba upoštevati, da večinoma podaljša fazo zbiranja podatkov in poveča ceno raziskave.

S prilagajanjem (adjustment) ocenimo vpliv proučevane izpostavljenosti na tveganje zbolevanja ob upoštevanju različnih kombinacij kategorij možnih begavih spremenljivk (10).

Klasična metoda prilagajanja temelji na razslojevanju (stratification), tj. urejanju primerov in kontrol v podskupine (strata) glede na posamezne kategorije drugih značilnosti. V vsaki podskupini so si glede značilnosti enaki, razlikujejo pa se v izpostavljenosti domnevemu dejavniku tveganja. Na ta način pravzaprav v neeksperimentalnem smislu zagotovimo konstanten vpliv možne begave spremenljivke. Z različnimi matematičnimi metodami lahko izračunamo skupno prilagojeno oceno relativnega tveganja zbolevanja v zvezi s proučevanim dejavnikom tveganja, npr. po Wolfu (25), Gartu (6), Mantlu in Haenszlu (14). Največ se uporablja zadnja.

Klasična metoda z razslojevanjem je enostavna. Njena največja pomanjkljivost pa je, da postaja pri prilagajanju na več begavih spremenljivk hkrati število slojev vse večje, v njih je vedno manj podatkov ali pa jih sploh ni, zato je skupna ocena tveganja manj zanesljiva. Pri usklajenih ŠPK pri razslojevanju upoštevamo le tiste pare oz. skupine, kjer so si primeri in kontrole enaki (konkordatni) glede značilnosti, ki je možna begava spremenljivka. Vseh ostalih skupin ne upoštevamo, kar pa spet pomeni izgubo informacij (3).

Tem težavam se lahko izognemo z uporabo ene od oblik multiple regresije, ki s pomočjo matematičnega modela povezuje tveganje zbolevanja z raznimi kombinacijami možnih dejavnikov tveganja. Model nam omogoči poenostavljen kvantitativni opis glavnih značilnosti zveze med raznimi dejavniki tveganja in verjetnostjo zbolevanja in napoved tveganja tudi za tiste kategorije, za katere imamo premalo podatkov. V analizi epidemioloških raziskav se največ uporablja linearni logistični model. V njem enakovredno upoštevamo proučevano izpostavljenost in ostale dejavnike tveganja kot možne begave spremenljivke. Vrednosti parametrov, ki jih z modelom ocenimo, pomenijo tveganje, prilagojeno na vse ostale upoštevane dejavnike tveganja, če ne vključimo tudi možnih interakcij (21).

I n t e r a k c i j a — V epidemioloških raziskavah nas pogosto zanimajo posledice skupnega delovanja dveh dejavnikov tveganja na zbolevanje. Predvsem so pomembne tiste zveze, kjer je tveganje ob delovanju dveh dejavnikov večje, kot bi ga pričakovali na osnovi kombinacij posameznih vplivov. V tem primeru govorimo o interakciji ali modifikaciji učinka (15). Ocena interakcij je

odvisna od predpostavljenega modela, s katerim opisujemo biološki proces (24). Tako govorimo o interakciji ali sinergizmu pri aditivnem modelu, če je tveganje ob dveh dejavnikih večje od vsote tveganj zaradi enega ali drugega. Pri multiplikativnem modelu pa gre za interakcijo, če je tveganje večje od produkta posameznih tveganj (21). V ŠPK jo lahko ugotavljamo s pomočjo razslojevanja ali pa logistične regresije.

Ugotavljanje interakcij posameznih dejavnikov tveganja je pomembno tudi z javnozdravstvenega stališča, saj bi bilo mogoče že z zmanjšanjem enega dejavnika pomembno zmanjšati incidenco bolezni.

Pristranosti: Pristranost (bias) pomeni vsako sistematično napako pri načrtovanju, izvedbi ali analizi raziskave, ki ima za posledico zmotno oceno vpliva proučevane izpostavljenosti na tveganje zbolevanja. Sackett (19) navaja več kot 50 možnih napak, na splošno pa jih lahko razvrstimo v pristranost pri izboru (selection bias), pri zbiranju podatkov (information bias) in v analizi.

Pristranost pri izboru primerov je lahko posledica boljšega zdravstvenega nadzora (surveillance bias) in uporabe natančnejših diagnostičnih postopkov (diagnostic bias) pri izpostavljenih in zato večje možnosti, da se pri njih odkrije bolezen. Zaradi teh razlik je lahko ocenjeno relativno tveganje višje od dejanskega (22).

Berkson (2) je opisal posebno obliko pristranosti v ŠPK, kjer izbiramo primere in kontrole iz bolnišnic. Na sprejem v bolnišnico lahko poleg teže bolezni vpliva tudi poznavanje izpostavljenosti, zato take skupine niso vedno dovolj reprezentativne za splošno populacijo in je tveganje lahko pod- ali precenjeno.

Pristranost zaradi različnega preživetja (survival bias) je lahko posledica škodljivega ali zaščitnega vpliva proučevane izpostavljenosti na prognozo bolezni. Zato se pri izboru primerov raje odločamo za tiste, ki so zboleli na novo, kot tiste, pri katerih je bila bolezen odkrita v preteklosti (21).

V raziskavah, zlasti tistih, za katere izbiramo primere in kontrole iz splošne populacije, se srečujemo z določenim deležem oseb, ki ne želijo sodelovati. Če je delež izpostavljenih med nesodelujočima skupinama različen, je ocenjeno tveganje lahko napačno (nonrespondent bias — 21).

Številne napake se lahko pojavijo tudi v fazi zbiranja podatkov. Pristranost zaradi razlik v spominjanju (recall bias) je posledica večje pozornosti primerov na možno zvezo med proučevanim dejavnikom in njihovo boleznijo. Tudi anketarji so lahko bolj pozorni in natančni pri

izpraševanju primerov kot kontrol (interviewer bias).

Pristranost v analizi je lahko posledica izbora nepravilne metode. Če pri usklajenem načrtu raziskave to pri obdelavi zanemarimo, je ocenjeno tveganje napačno manjše (21). Tudi nezadostno upoštevanje begavih spremenljivk lahko uvrstimo med posebno obliko pristranosti (confounding bias — 10).

Poleg omenjenih najpogostejših napak se v ŠPK lahko pojavijo še številne druge. Nanje je potrebno misliti še pred začetkom raziskav in jih načrtovati tako, da so izsledki čim verodostojnejši.

Vzročnost ugotovljene zveze — Pri vrednotenju izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav se moramo vprašati, ali je dobljena zveza med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo, čeprav pozitivna in statistično značilna, tudi dejansko vzročna.

Vzročnost je na splošno mogoče neposredno potrditi samo s poskusom. V epidemioloških raziskavah pa moramo dobljeno zvezo ovrednotiti z dodatnimi kriteriji (3, 21):

- najprej je treba izključiti možnost, da je posledica pristranosti ali neupoštevanja begavih spremenljivk;

- čim večje je ocenjeno relativno tveganje, tem večja je možnost, da je povezava vzročna;

- isto velja tudi za specifičnost zveze, tj., v kolikšni meri je dejavnik tveganja povezan samo z določeno vrsto malignoma;

- prav gotovo mora bolezen slediti proučevanemu dejavniku, ne pa obratno. Zaradi dolge latenčne dobe in ker je težko ugotoviti, kdaj se je sprožil maligni proces, je včasih težko reči, ali je dejavnik vzrok ali posledica bolezni;

- ugotovljena zveza med dozo in učinkom, torej večanje tveganja z večanjem količinske ali časovne izpostavljenosti tudi kaže na vzročnost;

- za sprejem ali zavrnitev domneve o vzroku in posledici je pomembna tudi smiselnost zveze in poznavanje bioloških mehanizmov delovanja proučevanega dejavnika, pri čemer pomagajo izsledki bazičnih raziskav;

- vzročnost zveze se pokaže predvsem s ponavljanjem raziskav, izvedenih z različnimi metodami in v različnih populacijah. Večkratni enaki izsledki seveda močno podpro domnevo, da je zveza resnično vzročna.

Zaključek — Zdravniki onkologi pogosto opažajo, da so bili nekateri od bolnikov izpostavljeni istim, morda škodljivim dejavnikom iz okolja. Domneve o njihovi možni povezanosti z nastankom raka lahko ovrednotijo študije prime-

rov s kontrolami. Na področju onkološke epidemiologije postajajo vse pomembnejše za ocenjevanje tveganja zbolevanja v zvezi z različnimi dejavniki iz okolja. Zaradi številnih možnih pristranosti, ki se lahko pojavijo v vseh fazah raziskav, je tudi za klinike pomembno, da poznajo vsaj osnovne načrtovanja, izvedbe in analize študij primerov s kontrolami, da lahko lažje vrednotijo njihove izsledke.

Povzetek

V analitični epidemiologiji uporabljamo študije primerov s kontrolami za ugotavljanje zveze med različnimi osumljenimi dejavniki tveganja iz okolja in vznikom bolezni. Metode načrtovanja, izvedbe in analize teh raziskav se vse bolj izpopolnjujejo, hoteč se izogniti številnim možnim pristranostim, ki se lahko pojavijo v vseh fazah takih raziskav in kaj lahko dajo zmotne izsledke.

Pri ocenjevanju zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in zbolevanjem za rakom je potrebno upoštevati druge dejavnike tveganja kot možne begave spremenljivke. Njihovemu vplivu se je delno mogoče izogniti že pri načrtovanju raziskave z usklajevanjem kontrol s primeri, v analizi pa s prilagajanjem grobe ocene zveze med dejavnikom tveganja in zbolevanjem, za kar se uporablja ali klasična metoda z razslojevanjem in ocenjevanjem prilagojenega tveganja, najpogosteje po Mantlu in Haenszlu, ali posebna oblika multivariatne analize, logistična regresija.

Ker vzročnost neposredno lahko ocenjujemo le z eksperimentom, moramo pri njeni oceni v epidemioloških raziskavah upoštevati še dodatne kriterije.

Literatura

1. Abramson J. H.: Survey methods in community medicine. An introduction to epidemiological and evaluative studies. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984 (5—22).
2. Berkson J.: Limitations of the application of four-fold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull.* 2 47—53, 1946.
3. Breslow N. E., Day N. E.: The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980 (11—338).
4. Cole P.: The evolving case-control study. *J. Chronic Dis.* 32 15—27, 1979.
5. Cornfield J.: A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 11 867—873, 1951.
6. Gart J. J.: Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of 2×2 tables with fixed marginals. *Biometrika* 57 471—475, 1970.
7. Horwitz R. I.: Comparison of epidemiologic data from multiple sources. *J. Chronic Dis.* 39 889—896, 1986.
8. Ibrahim M. A.: The case-control study: consensus and controversy. *J. Chronic Dis.* 32 5—190, 1979.
9. Jick H., Vessey M.: Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am. J. Epidemiol.* 107 1—7, 1978.
10. Kleinbaum D. G., Kupper L. L., Morgenstern H.: Epidemiologic research. Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1982 (1—529).

11. Kraus A. S.: Comparison of a group with a disease and a control group from the same families, in the search of the possible etiologic factors. *Am. J. Public Health* 50 303—313, 1960.

12. Lane-Clayton J. E.: A further report on cancer of the breast. Reports on public health and medical subjects 32. Min. of Hlth. H. M. S. O., London, 1926 (1—27).

13. MacMahon B., Pugh T. F., Ipsen J.: Epidemiološke metode. Naučna knjiga, Beograd, 1971 (173—174).

14. Mantel N., Haenszel W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 22 719—748, 1959.

15. Miettinen O. S.: Confounding and effect-modification. *Am. J. Epidemiol.* 100 350—353, 1974.

16. Miettinen O. S., Cook E. F.: Confounding: Essence and detection. *Am. J. Epidemiol.* 114 593—603, 1981.

17. Miettinen O. S.: Estimability and estimation in case referent studies. *Am. J. Epidemiol.* 103 226—235, 1976.

18. Miettinen O. S.: Estimation of relative risk from individually matched series. *Biometrics* 26 75—86, 1970.

19. Sackett D. L.: Bias in analytic research. *J. Chronic Dis.* 32 51—63, 1979.

20. Schlesselman J. J.: Assessing effects of confounding variables. *Am. J. Epidemiol.* 108 3—8, 1978.

21. Schlesselman J. J., Stolley P. D.: Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University press, New York, 1982 (7—354).

22. Schlesselman J. J.: The effect of errors of diagnosis and frequency of examination on reported rates of disease. *Biometrics* 33 635—642, 1977.

23. Smith P. G.: Issues in the design of case-control studies. Matching and interaction effects. *Tijdschr. Soc. Gezondheidszorg* 61 755—760, 1983.

24. Walter S. D., Holford T. R.: Additive, multiplicative, and other models for disease risk. *Am. J. Epidemiol.* 108 341—346, 1978.

25. Woolf B.: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genet.* 19 251—253, 1955.

Zahvala — Prof. dr. Boženi Ravnihar se najlepše zahvaljujem za številne koristne nasvete pri oblikovanju tega prispevka.

Naslov avtorja: mag. dr. Primic Žakelj Maja, Onkološki inštitut v Ljubljani, Epidemiološka enota, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana