

5. poglavje

EPIDEMIOLOŠKE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Vesna Zadnik

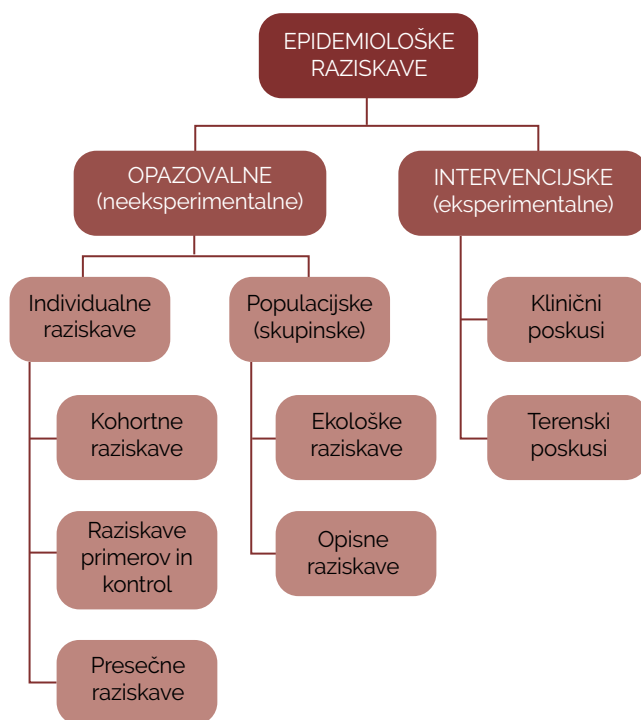
Uvod

V onkološki epidemiologiji proučujemo razširjenost raka med prebivalci v času in prostoru. V okviru epidemioloških raziskav ocenjujemo značilnosti bolnikov in zdravih ljudi ter ugotavljamo, v čem se oboji med seboj razlikujejo. Odkrivamo povezave med izpostavljenostmi in boleznijo ter sklepamo o vzročnosti teh povezav. Končni cilj onkološke epidemiologije je zbrati, razumeti in uporabiti ustrezne informacije, ki so pomembne za zmanjševanje bremena raka oziroma izboljšanje zdravja prebivalstva.

Vrste epidemioloških raziskav

Pregled različnih vrst epidemioloških raziskav podaja Slika 1. Večina epidemioloških raziskav je **opazovalnega tipa**. V opazovalnih (ali neeksperimentalnih) epidemioloških raziskavah raziskovalec opazuje in beleži število primerov bolezni v skupini ljudi ter v analitičnem delu breme bolezni primerja med izpostavljenimi nekemu dejavniku tveganja in tistimi, ki to niso. V **intervencijskih** (ali eksperimentalnih) epidemioloških raziskavah pa je razdelitev oseb v skupino izpostavljenih in neizpostavljenih v rokah raziskovalca. Te raziskave so tako med vsemi epidemiološkimi raziskavami najbolj podobne kliničnemu preskušanju novih oblik zdravljenja. V intervensijskih raziskavah opravljamo posege na zdravih ljudeh, zato so potrebna stroga merila za izvedbo teh raziskav, težavno je tudi posploševanje rezultatov in oblikovanje javnozdravstvenih priporočil.

Slika 1: Vrste epidemioloških raziskav



Opisne epidemiološke raziskave

V okviru **opisnih populacijskih** epidemioloških raziskav proučujemo pogostost in razporeditev raka. Oblikujemo epidemiološke kazalnike bremena raka, prikazujemo njihove časovne trende in prostorske razporeditve. Najpomembnejši kazalniki za ocenjevanje bremena raka so **incidenca**, **prevalenca**, **umrljivost** in **preživetje**. Natančni in zanesljivi podatki o zbolelih za rakom, njihovem preživetju in prevalenci na nekem področju se zbirajo v populacijskih registrih raka. V Sloveniji imamo izjemno tradicijo registracije raka, saj na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1950 deluje Register raka Republike Slovenije. Podatki, zbrani in obdelani v nacionalnem registru raka, so na voljo domači in mednarodni raziskovalni skupnosti za epidemiološke in klinične raziskave. Osnovne mere so dostopne prosto na portalu SLORA (www.slora.si), ostali podatki pa so na voljo na zahtevo raziskovalca.

Incidenca prikaže število vseh v enem letu na novo ugotovljenih primerov raka. Incidenco lahko izražamo kot absolutno število ali pa kot stopnjo, tako da število zbolelih preračunamo na velikost celotne populacije. Če analiziramo incidenco v daljšem časovnem obdobju ali če primerjamo incidenco med populacijami z različno starostno strukturo, je treba uporabiti eno od metod starostne standardizacije. Starostno standardizirana stopnja je teoretična incidenčna stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije enaka starostni strukturi v standardni populaciji.

Prevalenca je število vseh živih bolnikov z rakom na določen datum ne glede na to, kdaj v preteklosti so zboleli. Pri raku so še zlasti pomembni podatki o delnih prevalencah, saj odražajo število bolnikov v različnih fazah poteka bolezni, npr. enoletna vključuje bolnike v času prvega zdravljenja, 1- do 4-letna prevalenca bolnike v obdobju rednih kontrolnih kliničnih pregledov, 5- do 9-letna, še zlasti več kot 10-letna pa vključuje bolnike, za katere vsaj pri večini rakavih bolezni menimo, da so ozdravljeni.

Preživetje bolnikov ocenjujemo z odstotkom bolnikov, ki so po izbranem časovnem obdobju od ugotovitve diagnoze še živi. Preživetje bolnikov z rakom običajno opazujemo po enem, treh, petih in desetih letih po diagnozi. Podatki o preživetju vseh bolnikov so kompleksna ocena bremena raka v opazovani populaciji. Zrcalijo uspešnost vseh programov onkološkega varstva – od množičnega presejanja in zgodnjega odkrivanja do zdravljenja, rehabilitacije

in dolgoletnega spremljanja zdravstvenega stanja bolnikov. Možnosti in metod za izračun preživetja je več. Osnovna in hkrati najpreprostejša mera preživetja je tako imenovano **opazovano preživetje**. Danes za izračun opazovanega preživetja največkrat uporabljamo Kaplan-Meierjevo metodo. V kliničnih raziskavah, v katerih nas običajno zanimajo samo smrti, ki so posledica natančno določene bolezni, vse umrle zaradi drugih vzrokov v analizi obravnavamo kot krnjene (t. i. **vzročno specifično preživetje**). Tak pristop bi bil smiseln tudi v populacijskih raziskavah, vendar pa se v praksi izkaže, da je v njih vključeno število bolnikov praviloma preveliko, da bi za vsakega preverjali natančen vzrok smrti; uradni vzroki smrti so za take posebne namene pogosto premalo natančni. Zaradi tega in zaradi neprimerljivosti opazovanih preživetij med različnimi populacijami se danes v populacijskih raziskavah namesto opazovanega preživetja uporabljajo mere **relativnega preživetja**, ki primerjajo preživetje opazovane skupine pacientov s preživetjem, ki bi ga pričakovali, če bi ti pacienti živeli enako kot populacija. Relativno preživetje je torej razmerje med opazovanim in pričakovanim preživetjem, tj. preživetjem, ki ga glede na spol in starost v določenem letu pričakujemo v celotni populaciji, iz katere prihajajo bolniki (primerjava upošteva tudi demografsko strukturo tako bolnikov kot populacije). Relativno preživetje interpretiramo kot opazovano preživetje bolnikov v primerjavi s preživetjem zdrave populacije z enako demografsko strukturo. Od številnih predlaganih metod izračuna relativnega preživetja se je v zadnjem desetletju kot svetovni standard uveljavila v Sloveniji razvita **metoda čistega preživetja Pohar-Perme**.

Analitične epidemiološke raziskave

V **analitičnih** epidemioloških raziskavah iščemo vzroke za nastanek bolezni – glavni cilj analitične epidemiološke raziskave je kvantificirati povezavo med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo. To naredimo tako, da primerjamo tveganje nastanka bolezni med skupino izpostavljenih nekemu dejavniku in skupino neizpostavljenih (Slika 2). Mero, ki opredeli moč povezave med dejavnikom tveganja in boleznijo, imenujemo **relativno tveganje**. Pri varovalnih dejavnikih je relativno tveganje tako manjše od ena, pri nevarnostnih pa večje od ena. **Pripisljivo tveganje** nam pove, za koliko dodatnih primerov je odgovorna izpostavljenost preiskovanemu dejavniku tveganja. Podatke o izpostavljenosti in bolezni lahko pridobivamo v različnih časovnih

Slika 2: Relativno in pripisljivo tveganje

	BOLNI	ZDRAVI
IZPOSTAVLJENI	A	B
NEIZPOSTAVLJENI	C	D

$$\text{Relativno tveganje} = \frac{\text{tveganje IZPOSTAVLJENI}}{\text{tveganje NEIZPOSTAVLJENI}} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

$$\text{Pripisljivo tveganje} = \text{Tveganje IZPOSTAVLJENI} - \text{tveganje NEIZPOSTAVLJENI} = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}$$

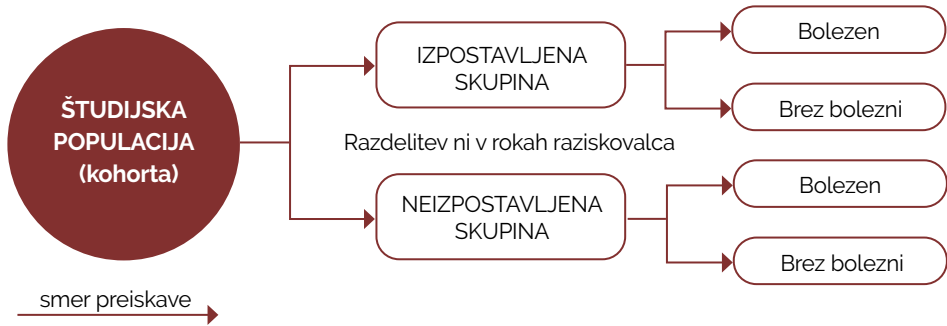
zaporedjih. V **kohortnih** raziskavah tako najprej razdelimo skupino na izpostavljene in neizpostavljene, potem spremljamo izid. Obratno postopamo pri študijah **primerov in kontrol**, pri **presečnih** raziskavah pa vse podatke zberemo hkrati (Slika 3). V vse tri navedene raziskave vključujemo posameznike. Epidemiološke raziskave, v katerih pa je enota skupina (npr. glede na prebivališče, socioekonomski status), imenujemo **ekološke** raziskave. Osnovno načelo interpretacije rezultatov je tudi pri teh raziskavah enako. Vsak tip raziskave ima svoje prednosti in slabosti (Tabela 1).

Interpretacija epidemioloških raziskav

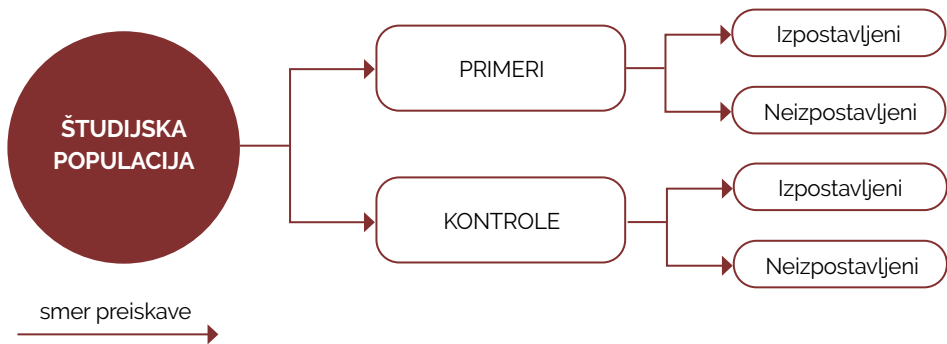
Pri interpretaciji rezultatov epidemioloških raziskav se moramo zavedati, da statistična povezanost, ugotovljena v raziskavi, ne odraža vedno dejanske povezanosti. Pred oblikovanjem sklepov je treba preveriti, ali se je morda v raziskavo prikradla kakšna napaka ali **pristranskost (sistematična napaka)**. V epidemioloških raziskavah smo posebej pozorni na **pristranskost izbora** (ko opazovane osebe ne predstavljajo reprezentativnega vzorca preiskovane populacije), **pristranskost razvrstitve** (v skupino izpostavljenih/neizpostavljenih) ter **pristranskost zaradi motečega oz. zavajajočega dejavnika** (ki prav tako vpliva na izid, njegova razporeditev v obeh skupinah pa ni naključna). Raziskovalcu so v pomoč pri ugotavljanju dejanske vzročnosti povezave Bradford-Hillova merila za vzročnost.

Slika 3. Shematičen prikaz poteka kohortnih raziskav, raziskav primerov in kontrol ter presečnih raziskav

KOHORTNE RAZISKAVE



RAZISKAVE PRIMEROV IN KONTROL



PRESEČNE RAZISKAVE

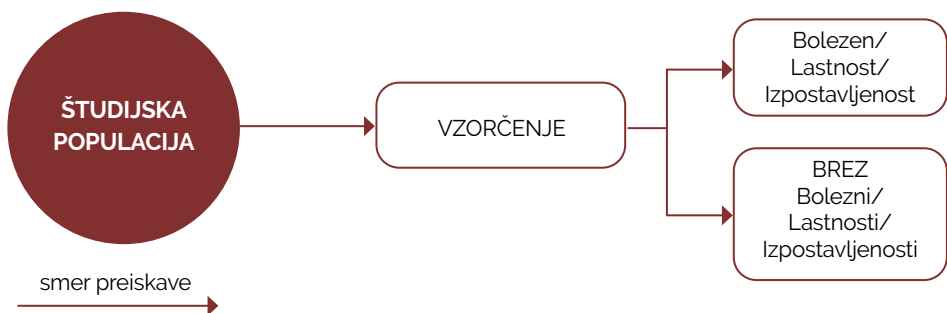


Tabela 1: Prednosti in slabosti opazovalnih epidemioloških raziskav

	Kohortne raziskave	Raziskave primerov in kontrol	Presečne raziskave	Ekološke raziskave
Primerna za redke bolezni	2	5	2	4
Primerna za redke izpostavljenosti	2–5	1	1	1
Raziskovanje več izidov hkrati	5	1	3	2–4
Raziskovanje več izpostavljenosti hkrati	3	5	5	2–4
Poda oceno incidence	4	1–3	1	ne
Zmožnost ocenjevanja časovnega zaporedja med izpostavljenostjo in izidom	5	1	1	ne
Zmožnost ocenjevanja izpostavljenosti skozi daljše časovno obdobje	5	2	1	1
Čas za izvedbo raziskave	1	3	4	4
Stroški raziskave	1	3	4	1–3
Etični problemi	4	4	4	ne

1: slabo (npr. neprimerna za raziskovanje redkih bolezni ali draga) 5: odlično (npr. zelo primerna za raziskovanje redkih bolezni ali hitro izvedljiva)

Viri

1. Webb P, Bain C, Page A, ur. *Essential Epidemiology: Introduction for Students and Health Professionals*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
2. Dos Santos Silva I, ur. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
3. Zadnik V, Žagar T. *SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka* [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [pridobljeno 15.10. 2023]. Dostopno na: www.slora.si.