

УДК 616.24-006.6:546.799.4-613.84
© 1997

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*З.Б. Токарская, Н.Д. Окладникова, З.Д. Беляева, Г.В. Жунтова
Россия, г. Озерск, ГНЦ РФ "Институт биофизики", Филиал №1*

В связи с возросшим интересом научной и практической медицины, общественности и прессы к онкологической заболеваемости населения и связи ее с воздействием окружающей среды и профессиональных факторов ставится вопрос о необходимости использования при изучении этого вопроса точных научных методов и оценок, применяемых в эпидемиологии и медико-биологической статистике. Дается характеристика и оценка наиболее важных эпидемиологических методов исследования опухолей: когортного и случай-контроль. Представлены результаты сравнительной оценки методом случай-контроль заболеваемости раком легкого работников ПО "Маяк" при использовании соотношения случай к контролю двух контингентов, как 1:2 и 1:4. Для этих контингентов получены близкие результаты и делаются одинаковые выводы. Однако, следует отметить, что для контингента 1:4 статистические оценки более стабильны.

Научно-техническая революция существенно изменила образ жизни людей. Это в свою очередь повлекло за собой изменения в структуре заболеваемости и смертности: во второй половине 20-го века в развитых странах значительно уменьшилась доля инфекционных и хронических воспалительных заболеваний, возросла доля сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Распространенность, причины возникновения, предупреждение и борьба с заболеваниями последних двух групп исследуются отраслью медицины, которая называется неинфекционной эпидемиологией.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, опухолей очень распространена, касается многих лиц, как самих заболевших, так и их близких, носит зачастую драматический характер. В связи с этим она привлекает большое внимание организаций практического здравоохранения, социальной опеки, экологических организаций, общественности и журналистики. Одновременно с этим в ряде регионов произошло и ухудшение экологической обстановки.

Все это приводит к тому, что во многих местах и учреждениях проводят самостоятельную оценку распространенности заболеваний (особенно опухолей), не пользуясь при этом научными методами, строгими подходами, а опираясь часто на недостаточно хорошо собранные материалы, эмоциональные оценки и популистские выступления. Поэтому нередко встречаются одновременно выпущенные публикации, в одной из которых утверждается, что самая высокая заболеваемость наблюдается в какой-либо области или городе по сравнению с соседними регионами, а в другой - напротив, что именно в этом "соседнем" регионе заболеваемость более высока, чем в остальных регионах.

Современный эпидемиологический анализ, который развился и оформился в последние три десятилетия, невозможен без применения адекватных статистических методов. При этом используют определенные подходы, понятия и показатели, позволяющие сравнивать результаты отдельных работ между собой. С этими методами и показателями можно познакомиться по ряду монографий и руководств, посвященных

современной эпидемиологии [1-3]. В рамках же настоящей статьи имеется возможность дать только их краткую характеристику.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В эпидемиологии злокачественных опухолей в настоящее время применяются многие методы, но два из них являются ведущими, и с их помощью выполняется подавляющее число исследований - это когортный метод и метод "случай-контроль".

Основой организации когортного исследования является создание двух групп (когорт^{*)}), различающихся по экспозиции к исследуемому фактору: одна группа подвергается воздействию какого-либо профессионального или иного фактора, другая не подвергается и является контрольной (или группой сравнения). Затем в течение определенного (одинакового для двух групп) временного периода за ними ведется наблюдение, оценивается и сравнивается заболеваемость.

Основой организации исследования случай-контроль является также создание двух групп, но по другому принципу: группа "случай" включает все случаи исследуемого заболевания, собранные по какому-либо объединяющему признаку (территориальному, профессиональному, организационному), группа "контроль" включает лиц, не имеющих данного заболевания и также объединяемая по тому же признаку. Затем в каждой из этих групп определяется величина экспозиционного (профессионального или какого-либо другого изучаемого фактора), и в объединенном контингенте больных и здоровых лиц проводится сравнение шанса заболеть для разных уровней воздействующего фактора. Причем за уровень сравнения (исходный) принимается подгруппа или

не имеющая экспозиции, или имеющая самый низкий ее уровень. Таким образом, направление когортного исследования соответствует движению от потенциальной причины к заболеванию, направление исследования случай-контроль - от заболевания к предполагаемой причине.

Общей целью обоих методов является проверка статистической гипотезы об этиологической (причинной) связи факторов риска и определенных заболеваний. Если при этом встречаются "мешающие" факторы^{**)}, они должны быть контролируемы всюду, где только это возможно.

Оба типа исследований призваны выполнять две основные задачи: обеспечить случайность вариации и контролировать осложняющие факторы. Хотя имеются еще и некоторые другие задачи, например, оценка взаимодействия факторов.

Исторически раньше появилось и утвердилось когортное исследование. К исследованию случай-контроль обратились позднее, и в эпидемиологическую практику исследование случай-контроль вошло лишь в пятидесятых годах, после трех работ, посвященных выявлению связи курения и рака легкого [4-6]. Очевидно, поэтому в течение длительного времени существовало представление о преимущественной ценности когортного исследования по сравнению с методом случай-контроль. Однако в последнее время применение исследования случай-контроль постоянно возрастает, и оно делается доминирующей формой аналитического исследования в эпидемиологии, особенно в эпидемиологии раковых заболеваний.

В настоящее время считается, что названные методы не содержат непримиримых противоречий, а имеют много общего, как в математических принципах, используемых при этом, так и в получаемых результатах [1-3, 5]. Однако также общепризнанно, что каждый из ме-

^{*)} - Когорта - совокупность лиц, сгруппированных по возникновению определенного признака в один и тот же период времени (например, начало работы на предприятии).

^{**)} - Мешающие факторы - такие переменные, которые искажают оценку влияния на заболевание действующего фактора, вследствие того, что имеют одновременно причинную связь с рассматриваемым заболеванием и статистическую связь с изучаемым воздействием.

тодов имеет свои сильные и слабые стороны, которые, в главном, сводятся к следующему:

Ш Когортное исследование позволяет оценивать несколько заболеваний, относящихся к одному воздействию. Исследование случай-контроль позволяет оценивать одно заболевание в зависимости от ряда воздействий.

Ш В когортном исследовании экспозиционный статус выявляется перед диагностикой заболевания, при исследовании случай-контроль часто - после диагностики заболевания. Последнее создает возможность смещения, то есть получения нерепрезентативной выборки. Однако большая информативность исследования случай-контроль является силой, которая может компенсировать возможность смещения.

Ш Высокая информативность обусловлена большей долей больных лиц, наблюдаемых в этом исследовании по сравнению с когортным.

Ш Другим преимуществом исследования случай-контроль является его эффективность, то есть скорость и низкая стоимость. Исследование может быть сделано в несколько недель, если используются предварительно обработанные данные, или в течение 1-2 лет, если субъекты подвергаются опросу. Исследование случай-контроль включает обыкновенно несколько сот человек, по сравнению со многими тысячами при когортных исследованиях.

Ш Ограничение, которое характеризует исследование случай-контроль, заключается в том, что с помощью его определяется только относительная частота заболеваемости, в то время как с помощью когортного - абсолютная и относительная заболеваемость.

Ш Следующим ограничением исследования случай-контроль является его чувствительность к смещению, связанному с отбором. Имеется в виду возможная несравнимость информации между случаем и контролем (например, более тщательно опрашиваются заболевшие, чем контрольные лица).

Существенной проблемой при проведении исследования случай-контроль является подбор контрольной группы, так как не имеется твердых критериев для выбора подходящей группы. Факторы выбора контрольной группы зависят от "случаев", от знания факторов

риска, от того, как они могут влиять на экспозицию (осложнять ее оценку). Основным принципом подбора заключается в том, что контрольная группа должна подвергаться таким же диагностическим процедурам, что и основная. Селекционное смещение уменьшается, если случай и контроль сравнимы по медицинскому обслуживанию и оценке воздействия. Если случаи взяты из ограниченного источника (например, работники какого-либо предприятия), то и контроль должен быть взят из того же источника. Тогда возникает исследование, которое может быть охарактеризовано как случай-контроль внутри когорты. Контроль должен быть подобен случаям в отношении некоторых факторов воздействия (что достигается с помощью матчирования или парного подбора). Следует отметить, что для парного подбора нельзя использовать факторы риска.

Следующий аспект выбора контроля - это размер контрольной группы. Когда количество случаев и контроля большое (равное тысячам) и цена получения информации для случая и контроля одинакова, тогда отношение контроля к случаю может составлять 1. Когда доступно для изучения небольшое число случаев, тогда отношение числа контроля к случаю увеличивается до 2, 3 или даже до 4. В ряде специальных исследований было показано, что при превышении отношения 4 сколько-нибудь заметного увеличения статистической силы не происходит. Относительно же выбора соотношения случай-контроль 1:2, 1:3 или 1:4 какие-либо определенные рекомендации в основных эпидемиологических руководствах отсутствуют. В научной же периодике, посвященной эпидемиологии рака, приблизительно половина исследований случай-контроль выполнена при использовании соотношения 1:2, а половина - 1:4.

Располагая обширными результатами эпидемиологического исследования рака легкого у работников ПО "Маяк", проведенного методом случай-контроль в клиническом отделе Филиала №1 Института биофизики, мы имели возможность сравнить 2 варианта исследования, где случай и контроль имели соотношение: I вариант - 1:2, II вариант - 1:4.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДЫ

Исследованный контингент представлял собой все случаи рака легкого, подтвержденные морфологическим исследованием, возникшие среди работников ПО "Маяк" в течение 1966-1991 гг. (162 случая, мужчин 148). Контрольная группа была составлена из работников ПО "Маяк", не заболевших раком легкого. При этом проводился парный подбор по полу, возрасту, времени начала работы на ПО "Маяк", месту и характеру работы. В I варианте число контрольных лиц было 338 (мужчин 296), во II варианте - 648 (мужчин 592).

Сравнение проводилось для 5 основных факторов риска рака легкого, выявленных нами в предыдущих исследованиях [7-10]: курение, содержание ²³⁹Pu в организме, плутониевый пневмосклероз, масса тела, воздействие внешнего γ -излучения.

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета ВМДР. Вычислялись и сравнивались следующие параметры: средние арифметические с их ошибками, отношение шансов (ОШ или приближенный относительный риск) с доверительными интервалами. ОШ анализировался в двух вариантах, как грубое ОШ и как аджустированное (стандартизованное) ОШ. Сравнивался также атрибутивный риск (процент опухолей, обусловленный данным фактором). Кроме того, анализировалась зависимость доза-эффект. Названные по-

казатели вычислялись на основе модели многофакторной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение средних арифметических значений между двумя вариантами контроля, а также между группой, больных раком и каждой из контрольных групп представлено в табл. 1. Достоверных различий средних значений между двумя вариантами контроля (1:2, 1:4) нет ни по одному исследованному признаку. Более того эти значения очень близки (расхождение может быть в пределах 1,5-9%). Ошибки средних арифметических также близки, поэтому достоверность различий основной группы (рака) с каждым из контролей одинаковы.

ОШ и атрибутивный риск представлены в табл. 2. Для всех исследованных факторов ОШ-грубое и ОШ-аджустированное и их доверительные интервалы в двух сравниваемых вариантах (1:2 и 1:4) совпадают очень близко. Основное влияние на заболеваемость раком легкого оказывает курение (ОШ для курения в I и II вариантах соответствует 6,6 и 5,0); затем идет плутониевый пневмосклероз (ОШ - 4,6 и 3,9); ОШ для инкорпорации ²³⁹Pu - 3,1 и 2,9; ОШ для снижения индекса массы - 1,8 и 1,6. Атрибутивный риск также близок в обоих вариантах. И в этом случае сохраняется то же ранжирование: наибольший процент случаев рака (59,6% и 60,5%) обусловлен курением, плу-

Таблица 1

Сравнение основной и двух контрольных групп (1:2 и 1:4) по средним арифметическим значениям

Факторы риска	Контроль ($\bar{x} \pm s_x$)		Рак ($\bar{x} \pm s_x$)
	1 : 2 n = 338	1 : 4 n = 648	n = 162
1. Содержание ²³⁹ Pu в организме (кБк)	3,00 ± 0,31	3,26 ± 0,27	<u>11,2 ± 1,60</u>
2. Внешнее γ -облучение (Гр)	1,40 ± 0,08	1,44 ± 0,06	<u>1,69 ± 0,12</u>
3. Частота ²³⁹ Pu - пневмосклероза (%)	3,3 ± 1,0	3,2 ± 0,7	<u>13,6 ± 2,7</u>
4. Индекс курения (сиг/день Ч годы)	674 ± 24	649 ± 17	<u>776 ± 29</u>
5. Индекс массы (кг/м ²)	27,1 ± 0,2	26,7 ± 0,2	<u>25,3 ± 0,3</u>

Достоверные различия ($P \leq 0,05$) между основной и контрольной группами подчеркнуты

Таблица 2

Сравнение отношения шансов и атрибутивного риска при двух вариантах контроля (1:2 и 1:4)

	Ранги	Рак n=16-2	I вариант (1:2) n=500					II вариант (1:4) n=810				
			Контроль n=338	ОШ _{гр}	ОШ _{адж}		Атр. риск	Контроль n=648	ОШ _{гр}	ОШ _{адж}		Атр. риск
					точ. оценка	довер. инт.				точ. оценка	довер. инт.	
Содержание ²³⁹ Pu в организме (кБк)	0-5,55 5,6-141	102 60	286 52	1,0 3,2	1,0 3,1	1,8-5,1	18,9- %	548 100	1,0 2,8	1,0 2,9	1,8-4,- 6	21,5- %
Плутониевый пневмосклероз (в %)	нет да	140 22	327 11	1,0 4,7	1,0 4,6	1,8-11- ,9	7,5%	627 21	1,0 4,7	1,0 3,9	1,8-8,- 5	8,7%
Общее внешнее g-облучение (Гр)	0-2,0 >2,0	102 60	245 93	1,0 1,5	- -	- -	- -	459 189	1,0 1,5	- -	- -	- -
Курение	нет да	14 148	93 245	1,0 4,0	1,0 6,6	3,2-13- ,7	59,6- %	163 485	1,0 3,6	1,0 5,0	2,6-9,- 6	60,5- %
Индекс массы (кг/м ²)	25,1-48- ,3	75	210	1,0	1,0	-	-	416	1,0	1,0	1,1-2,-	23,6- %
	15,1-25- ,0	87	128	1,9	1,8	1,1-2,6	18,8- %	232	2,1	1,6	3	-

Таблица 3

Сравнение доза - эффекта инкорпорации ²³⁹Pu при двух вариантах контроля (1:2 и 1:4)

Варианты	Градации (кБк)		Частота (n)		ОШ _{гр}	ОШ _{адж}	
	Интервал	Средние	Основная (рак)	Контрольная (нет)		Точечная оценка	95% доверит. интервал
I (1:2) (n=500)	0 - 0,148	0,024	44	86	1,0	1,0	
	0,149 - 0,59	0,36	16	52	0,60	0,58	0,29 - 1,17
	0,60 - 2,29	1,27	28	97	<u>0,56</u>	0,59	0,33 - 1,06
	2,30 - 8,99	4,51	24	71	0,66	0,92	0,58 - 2,00
	9,00 - 35,59	17,6	33	30	<u>2,15</u>	<u>2,42</u>	1,24 - 4,72
	35,60 - 43,66	39,5	6	1	<u>11,73</u>	<u>22,13</u>	2,23 - 219,7
	43,67 - 140,6	68,9	11	1	<u>21,50</u>	<u>87,0</u>	9,40 - 809,6
II (1:4) (n=810)	0 - 0,148	0,018	44	147	1,0	1,0	
	0,149 - 0,59	0,37	16	106	<u>0,50</u>	<u>0,50</u>	0,26 - 0,95
	0,60 - 2,29	1,28	28	193	<u>0,48</u>	<u>0,51</u>	0,30 - 0,87
	2,30 - 8,99	4,94	24	140	0,57	0,64	0,36 - 1,12
	9,00 - 35,59	17,1	33	56	<u>1,97</u>	<u>2,08</u>	1,17 - 3,72
	35,60 - 43,66	39,6	6	3	<u>6,68</u>	<u>15,6</u>	3,19 - 76,1
	43,67 - 140,6	69,4	11	3	<u>12,25</u>	<u>54,5</u>	11,7 - 254,2

Примечания:

- ОШ_{гр} - грубое отношение шансов, ОШ_{адж} - аджустированное (стандартизованное) отношение шансов.
- Достоверные значения (P < 0,05) подчеркнуты сплошной чертой, (P < 0,1) - пунктиром.

тением обусловлено 26,4% и 30,2%, биологическими факторами 18,8% и 23,6%.

Доза-эффект инкорпорации плутония для I и II вариантов представлен в табл. 3. Во II варианте (1:4) по сравнению с I-м (1:2) в низких грациях (< 2,3 кБк) снижение ОШ-аджустированного (менее 1,0) стало более выраженным и достигло достоверности (ОШ 0,51; $P < 0.05$), средняя часть кривой осталась без изменений; в последней части кривой увеличение ОШ было очень большим (до 55), хотя и менее выраженным, чем в I варианте, где оно достигло 87.

Таким образом, сравнение результатов анализа случай-контроль, организованного как 1:2 и 1:4 из лиц, входящих в одну и ту же производственную когорту, обследованных в одинаковых условиях в одно и то же время, не выявило сколько-нибудь существенных различий, все показатели были весьма близкими.

Однако следует отметить, что кривая доза-эффект в комплексе 1:4 легла чуть ниже, что привело к тому, что "защитный эффект" низких уровней стал достоверным. ОШ и избыточный риск в области очень высокой инкорпорации в комплексе 1:4 стали ниже, оставаясь, однако, очень увеличенными. Последнее относится к группе, включающей наименьшее количество людей ($n=14$). Увеличение общего объема контроля до уровня 1:4 подтвердило сделанные ранее выводы (для комплекса 1:2) с некоторой коррекцией по доза-эффекту.

Следовательно, при использовании метода случай-контроль, когда объем основной группы превышает 100 человек, контрольная группа может быть сформирована в отношении 1:2. Получаемые при этом статистические оценки близки к оценкам при объеме контроля, соответствующего 1:4. Использование контроля 1:2 может быть важным при необходимости быстрого получения результатов или экономии материальных ресурсов. Увеличение контроля до соотношения 1:4 уточняет результаты и делает их более стабильными.

Авторы благодарят заведующего биофизической лабораторией Филиала №1 В.Ф. Хохрякова за предоставление данных по содержанию ^{239}Pu в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф., Гурвич Е.Б., Лебедева Н.В. Социально-гигиенические и эпидемиологические исследования в гигиене труда. - М.: Медицина. - 1985. - 192 с.
2. Breslow N.E., Day N.E. Statistical methods in cancer research. Volume 1 - The analysis of case-control studies. Lyon: Intern. Agency for Research on Cancer. - 1980. - 350p.
3. Rothman K.J. Modern Epidemiology. Boston. Toronto: Little, Brown and Company. - 1986. - 358p.
4. Levin M.L., Goldstein H., Gerhardt P.R. Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. // J. Am. Med. Assoc. - 1950. - 143. - P.336-338.
5. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Application to cancer of the Lung, breast and cervix. // J. Natl. Cancer. Inst. - 1951 - 11 - P.1269-1275.
6. Doll R., Hill A.B. A study of the aetiology of carcinoma of the lung // Br. med.J. 1952 ii - P.1271-1286.
7. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д. Оценка вклада радиационных и нерadiационных факторов в развитие рака легкого у работников радиохимического предприятия // Вопр. онкологии. - 1994. - №4-6. - С.165-170.
8. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Drozhko E.G. The influence of radiation and nonradiation factors on the lung cancer incidences among the workers of the nuclear Mayak // Health Phys. - 1995. - 69. - P.356-366.
9. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Drozhko E.G. The influence of radiation and nonradiation factors of the risk on the lung cancer incidences among the workers of the nuclear enterprise Mayak. Proceed.9. IRPA Vienna - 1996. - v.2 - P.287-289.
10. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Drozhko E.G. Multifactorial analysis of lung cancer dose-relationships for workers at the Mayak nuclear enterprise // Health Phys. - 1997 (in press).