

Faraldsfræðilegar rannsóknir á krabbameinum. Gildi lýðgrundaðra rannsókna



Jón Gunnlaugur
Jónasson

jongj@landspitali.is

Epidemiological research on cancer. The importance of population-based studies

Dr. Jónasson is Consultant Histopathologist at Landspítali-University Hospital, Medical Director of The Icelandic Cancer Registry and Associate Professor of Pathology, Faculty of Medicine, University of Iceland.

Höfundur er meinafræðingur, yfirlæknir Krabbameinsskrár Krabbameinsfélags Íslands og dósent við læknaeild Háskóla Íslands.

Sagt hefur verið að faraldsfræðingar séu þjóðfélaginu það sem læknir er sjúklingi og að faraldsfræði sé þannig grundvöllur lýðheilsu. Faraldsfræði lýsir og mælir sjúkdóma í samfélaginu svo spyrja megi spurninga einsog: Hvað orsakar tiltekna sjúkdóma? Hvers vegna eru ákveðnir hópar í meiri hættu en aðrir? Hvað hefur áhrif á horfur sjúklunga? Faraldsfræði aðstoðar við að velja heilbrigðisaðgerðir sem líklegast eru til að fyrirbyggja sjúkdóma og metur árangur slíkra aðgerða. Í faraldsfræði er grunneining viðfangs hópur fólks en ekki hver og einn einstaklingur. Að þessu leyti er faraldsfræði frábrugðin klínískri lækisfræði. Faraldsfræðingar beina ekki eingöngu athygli að þeim sem fá tiltekna sjúkdóma heldur einnig að þeim sem ekki veikjast og því hvað aðgreini þessa hópa. Klínískur læknir hefur hins vegar fyrst og fremst áhuga á þeim sjúklingum sem hann hefur til meðhöndlunar og hvernig leysa megi vanda þeirra. Hugtök faraldsfræði geta því verið framandi fyrir lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk sem einkum er í klínísku starfi. Allflestir læknar þekkja þó vel til gagnsemi faraldsfræðirannsókna krabbameina allt frá því er Sir Percival Pott birti árið 1775 í *Chirurgical Observations* rannsóknir á krabbameini í sóturum. Frá miðri 20. öld hefur nútímafaraldsfræði þróast í sterkt tæki til að meta sjúkdómsbyrði og áhættuþætti sjúkdóma. Vel unnar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa verið afar þýðingarmiklar við að auka þekkingu okkar á krabbameinum, bæði útbreiðslu og áhættuþáttum, og nægir þar að nefna tengsl reykinga og lungna-krabbameins.

Þótt gagnsemi vel unninna faraldsfræðilegra rannsókna sé flestum ljós þá verður að fara varlega í túlkun á niðurstöðum og vera á varðbergi um þá þætti sem líklegir eru til að trufla (confound) rétta niðurstöðu og einnig þá þætti sem bjagað (bias) geta niðurstöður. Ekki kæmi neinum á óvart að með faraldsfræðilegum rannsóknum væri unnt að sýna fram á tengsl milli lungna-krabbameins og þess að ganga með eldspýtur eða kveikjara á sér. Hins vegar segir það ekkert til um orsakasamband. Hér bætist við truflandi þátturinn reykingar sem veldur því að tengsl koma fram á milli þessara atriða án þess að endilega sé þar orsakasamband.

Þjögung, sem til dæmis getur komið fram vegna skekks úrtaks, þarf að hafa í huga við allar faralds-

fræðilegar rannsóknir. Mjög mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir þjögung þegar rannsóknaráætlun er sett fram, þótt erfitt geti reynst að útiloka hana með öllu.

Við faraldsfræðilegar rannsóknir á krabbameinum, líkt og þeirri um anal krabbamein sem birtist í þessu tölublaði *Læknablaðsins*, nýtast krabbameinsskrár vel. Með krabbameinsskrá er átt við kerfisbundna söfnun upplýsinga um krabbamein, varðveislu þessara upplýsinga, greiningu þeirra, túlkun og birtingu á niðurstöðum og upplýsandi tölum. Krabbameinsskrár eru tvenns konar. Annars vegar er um að ræða svonefndar sjúkrahústengdar skrár og hins vegar lýðgrundaðar (population-based) skrár. Sjúkrahústengdu skrárnar eru byggðar á sjúklingum sem greinast á tilteknu sjúkrahúsi, og megingilgangurinn er að stuðla að bættri þjónustu með aðgengilegum upplýsingum um hvert krabbamein, meðferð og árangur hennar. Upplýsingarnar nýtast vel við stjórnun og athugun á árangri spítalans En þær nýtast að mjög takmörkuðu leyti til faraldsfræðilegra rannsókna. Nýgengi (incidence) er sjaldnast unnt að reikna þar sem upptökusvæðið er í flestum tilvikum óljóst og þar með hópurinn (nefnarinn) sem liggur að baki þeim sjúkdómstillfellum sem greinast á sjúkrahúsinu. Jafnvel þótt það lægi fyrir má búast við þjögungum niðurstöðum því að hópurinn sem leitar til þessa tiltekna sjúkrahúss er líklegur til að hafa einhver sérkenni sem greinir hann frá öðrum þegnum þjóðfélagsins.

Lýðgrundaðar skrár geyma hins vegar upplýsingar um öll krabbamein sem greinast í skilgreindu þýði á tilteknu landsvæði. Þær gefa áreiðanlegar upplýsingar um nýgengi krabbameina og þar með um álag af völdum krabbameina í þjóðfélaginu. Jafnframt skapast umgjörð sem byggja má á þegar reynt er að bregðast við illkynja sjúkdómum.

Taka má saman mikilvægi lýðgrundaðra krabbameinsskráa á eftirfarandi hátt:

- 1) Þær segja til um útbreiðslu og eðli krabbameina í samfélaginu og aðstoða við að forgangsraða í heilbrigðismálum.
- 2) Þær má nota til rannsókna á tilurð og áhættuþáttum krabbameina.
- 3) Þær aðstoða við að meta árangur af skimun og öðrum aðgerðum sem áhrif geta haft á útbreiðslu krabbameina.

4) Unnt er í slíkum skráum að aldursstaðla upplýsingar út frá skilgreindu þýði og má því bera nýgengi saman við aldurstaðlaðar nýgengistölur hjá öðrum þjóðum. Oftast er miðað við alheims aldursstöðlun (World Standard Population).

Við stöndum vel að vígi hér á Íslandi að því leyti að Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands er lýðgrunduð og nær til allrar þjóðarinnar (nationwide). Hún geymir upplýsingar um krabbamein sem greinst hafa á landinu frá og með árinu 1955 og er því meðal elstu krabbameinsskráa. Með því að nota slíka skrá til faraldsfræðilegra rannsókna er

unnt að komast hjá augljósri þjögun úrtaks því um er að ræða öll tilvik greidd í landinu. Rannsóknir byggðar á slíkum skráum er mun auðveldara að fá birtar í viðurkenndum ritrýndum vísindatímaritum. Sérstaða Íslands í læknisfræðirannsóknum er meðal annars sú, að auðvelt er að halda til haga upplýsingum um alla þegna landsins og því unnt að vinna áreiðanlegar rannsóknir þar sem dregið er úr áhrifum truflandi þátta og þjögunar. Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands hefur reynt ómetanlegt verkfæri við slíkar rannsóknir hérlendis en einnig í samstarfi við aðrar þjóðir, einkum hin Norðurlöndin. Megi svo verða áfram.

Bonviva 150 mg filmuhúðaðar töflur

Virkt innihaldsefni er íbandrónsýra (íbandrónnatríum einhýdrat). **Ábendingar.** Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf til þess að draga úr hættu á samfallsbrotum í hrygg. Ekki hefur verið gengið úr skugga um virkni gegn brotum á lærleggshálsi. **Skammtar og lyfjagjöf.** Til inntöku. Ráðlagður skammtur er ein 150 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í mánuði. Helst á að taka töfluna á sömu dagsetningu hvers mánaðar. Taka á Bonviva eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og 1 klukkustund fyrir fyrsta mat eða drykk (annað en vatn) dagsins eða önnur lyf til inntöku eða fæðubótarefni (að meðtöldu kalki) • Gleypa á töflur í heilu lagi með glasi af vatni (180-240 ml) meðan sjúklingur situr eða stendur uppréttur. Sjúklingar eiga ekki að leggjast næstu 1 klukkustund eftir töku Bonviva • Venjulegt vatn er eini drykkurinn sem taka á með Bonviva. • Sjúklingar eiga hvorki að tyggja né sjúga töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki. **Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi.** Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínínúthreinsun er 30 ml/mín eða meira. Ekki er mælt með Bonviva fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu. **Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi og aldraðir.** Ekki er þörf á skammtaaðlögun. **Börn og unglingar.** Bonviva hefur ekki verið reynt hjá þessum aldurshópum og á ekki að gefa þeim lyfið. **Frábendingar.** Blóðkalsíumlækkun, ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.** Réttta verður blóðkalsíumlækkun áður en Bonviva meðferð hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni. Bífosfónöt hafa tengst kyngingartregðu, vélinabólgu og vélinða- eða magasárum. Því eiga sjúklingar, einkum þeir sem eru með sjúkrasögu um hæga kyngingu, að gæta sérstaklega vel að skammtaráðleggingum og vera færir um að fara eftir þeim. Læknar eiga að vera vakandi fyrir merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinða meðan á meðferð stendur og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Bonviva og leita læknis ef þeir fá einkenni um ertingu í vélinða svo sem ef kyngingartregða gerir vart við sig eða versnar, sársauka við kyngingu, verk undir bringubeini eða brjóstsviða. Þar sem bæði bólgueyðandi verkjalyf og bífosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samtímis notkun. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir.** **Milliverkanir við mat** Aðgengi íbandrónsýru til inntöku er yfirleitt minna þegar fæða er til staðar. Einkum eru fæðutegundir sem innihalda kalk og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að meðtalinni mjólk, líklegar til að trufla frásög Bonviva, en það er í samræmi við niðurstöður úr dýrarannsóknum. Því eiga sjúklingar að fasta á nóttunni (a.m.k. 6 klst.) áður en þeir taka Bonviva og að fasta áfram í klukkustund eftir töku Bonviva. **Milliverkanir við lyf.** Líklegt er að fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn) trufla frásög Bonviva. Því eiga sjúklingar ekki að taka önnur lyf til inntöku í a.m.k. 6 klukkustundir áður en Bonviva er tekið og í eina klukkustund eftir töku Bonviva. Í rannsóknum á milliverkunum lyfjahvarfa hjá konum eftir tíðahvörf hefur komið í ljós að engar milliverkanir eru hugsanlegar við tamoxifen eða uppbótarmeðferð með hormónum (estrógen). Ekki varð vart við milliverkun þegar lyfið var gefið samhliða melfalan/prednisólóni hjá sjúklingum með mergæxlager. Í heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranitíðin í æð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20 %, sennilega vegna hækkunar á sýrustigi í maga. Þar sem þessi aukning er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru, er þó ekki talið nauðsynlegt að aðlaða skammta þegar Bonviva er gefið með H2-hemlum eða öðrum virkum efnum sem hækka sýrustig í maga. Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum. **Aukaverkanir.** Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Hafa skal í huga að ekki var tekið tillit til grunntíðni í samanburðarhópum. **Algengar aukaverkanir** (1/10 - >1/100). Meltingarfæri: meltingartruflanir, ógleði kvíðverkir niðurgangur, vindgangur, bakflæðissjúkdómur, magabólga, vélinðabólga. Taugakerfi: höfuðverkur. Almennar aukaverkanir: influensulík veikindi, þreyta. Stoðkerfi og stoðvefur: vöðvaverkir, liðverkir, vöðvakrampar, verkir í stoðkerfi, stírðleiki í stoðkerfi. Húð: útbrot. **Sjaldgæfar aukaverkanir** (1/100 - >1/1000). Meltingarfæri: kyngingartregða, uppköst, magabólga, vélinðabólga að meðtöldum vélinðasárum eða þrengingum. Taugakerfi: sundl. Stoðkerfi og stoðvefur: bakverkur. **Mjög sjaldgæfar** (1/1000 - >1/10.000). Meltingarfæri: skeifugarnarbólga. Önamiskerfi: ofnæmisviðbrögð. Húð og undirhúð: ofsabjúgur, andlitsjúgur, ofsakláði. **Pakningastærð og verð.** 1 tafla 150mg þynnupökkuð kr 4.734, 3 töflur 150mg þynnupakkaðar kr 11.654. **Handhafi markaðsleysis:** Roche. **Afgreiðsla:** R. E. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 15. september 2005.