Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ι

"Επιδημιολογικά Σφάλματα"

Άσκηση

Ένας μεγάλος αριθμός γυναικών έχουν χρησιμοποιήσει μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία (HRT), και πολλές θα συνεχίσουν τη χρήση της για τη θεραπεία οξείων εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Οι βιολογικές επιδράσεις της HRT είναι πολύπλοκες και διαφορετικές ανά όργανο στόχο. Η χρήση HRT φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Η πιθανότητα φλεβικής θρομβοεμβολής αυξάνει επίσης με χρήση HRT, αλλά αυτή μπορεί να εξαρτάται από την οδό χορήγησης των οιστρογόνων και τον τύπο της προγεστερόνης που χρησιμοποιείται. Η αποκλειστική χρήση οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου, ενώ η προσθήκη προγεστερόνης καταργεί σε μεγάλο βαθμό αυτή τη βλαπτική επίδραση. Η χρήση HRT οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών, αλλά ίσως σε μειωμένο κίνδυνο καρκίνου παχέως εντέρου και οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Θα εξετάσουμε την παρακάτω (τελευταία σελίδα) δημοσιευμένη ευρωπαϊκή μελέτη για τη συσχέτιση της HRT με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

Ερωτήσεις

1) Διαβάστε την περίληψη της μελέτης και αναφέρατε συνοπτικά τον τύπο του ερευνητικού σχεδιασμού της, το μέγεθος του δείγματός της και τα ευρήματά της.

2) Ποιό μέτρο σχέσης υπολόγισε η μελέτη; Ποιά άλλα μέτρα σχέσης θα μπορούσαν να είχαν υπολογιστεί;

3) Αναφέρατε πιθανούς συγχυτές της σχέσης HRT και καρκίνου ενδομητρίου

4) Πως θα μπορούσαν κάποιοι από αυτούς τους συγχυτές να εξουδετερωθούν κατά το σχεδιασμό της μελέτης;

5) Πως θα μπορούσαν κάποιοι από αυτούς τους συγχυτές να εξουδετερωθούν κατά τη στατιστική ανάλυση της μελέτης;

6) Χρησιμοποιήστε τα δεδομένα από τον παρακάτω πίνακα για να υπολογίσετε τον λόγο των αναλογιών (odds ratio, OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του για τη συσχέτιση της HRT με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

ever use | corpus uteri cancer status of hrt	no	yes	Total
no	64,192	314	64,506
yes	50,607	287	50,894
Total	114,799	601	115,400

7) Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων (λογιστική παλινδρόμηση) οδήγησε στο παρακάτω αποτέλεσμα. Τι παρατηρείτε;

Logistic regression Number of obs = 115400

cancer	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf. Interval]	
hrt_everuse	1.159371	.0949296	1.81	0.071	.9874747	1.361191
_cons	.0048916	.0002767	-94.05	0.000	.0043782	.0054652

8) Ένας πιθανός συγχυτικός παράγοντας της σχέσης HRT και καρκίνου ενδομητρίου είναι η ηλικία. Γιατί;

9) Για να εξουδετερώσουμε τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας διαστρωματώνουμαι τα δεδομένα μας σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 57 και άνω των 57 ετών. Υπολογίστε τους λόγους αναλογιών ξεχωριστά για τους παρακάτω δύο πίνακες (και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους). Τι παρατηρείτε; Είναι η ηλικία και τροποποιητής της σχέσης;

<57 ετών

ever use | corpus uteri cancer status

of hrt | no yes Total

	no	yes	Total
no	24,484	93	24,577
yes	30,081	99	30,180
Total	54,565	192	54,757

≥57 ετών

ever use | corpus uteri cancer status

of hrt | no yes | Total

	no	yes	Total
no	39,708	221	39,929
yes	20,526	188	20,714
Total	60,234	409	60,643

10) Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση έδωσε το παρακάτω αποτέλεσμα. Σχολιάστε. Είναι η ηλικία συγχυτικός παράγοντας της σχέσης HRT και καρκίνου ενδομητρίου;

Logistic regression Number of obs = 115400

cancer	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf. Interval]	
hrt_everuse	1.402965	.1203157	3.95	0.000	1.185904	1.659756
age	1.057442	.0070287	8.40	0.000	1.043755	1.071308
_cons	.0001729	.0000708	-21.15	0.000	.0000775	.0003859

11) Είναι ο δείκτης μάζας σώματος συγχυτικός παράγοντας της σχέσης HRT και καρκίνου ενδομητρίου;

```
Logistic regression                                     Number of obs   =     115400
------------------------------------------------------------------------------
        cancer |  Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
 hrt_everuse |   1.560806   .1356237     5.12   0.000     1.316391      1.8506
      age    |   1.057282   .0071579     8.23   0.000     1.043345    1.071405
      bmi_c  |   1.069161   .0085701     8.34   0.000     1.052496    1.086091
      _cons  |   .0000291   .0000138   -22.08   0.000     .0000115    .0000736
------------------------------------------------------------------------------
```

12) Μπορείτε να σκεφτείτε ένα συστηματικό σφάλμα πληροφορίας (σφάλμα που προκύπτει από τη συλλογή λανθασμένων πληροφοριών κυρίως για την έκθεση ή την έκβαση της μελέτης) από το οποίο μπορεί να πάσχει η μέλετη;

13) Πως θα εκτιμούσατε την έκταση αυτού του σφάλματος και πως θα το διορθώνατε;

14) Εάν μαθαίναμε πως 20% των γυναικών που δήλωσαν πως έπαιρναν HRT, στην πραγματικότητα δεν έπαιρναν, ενώ δεν είχαμε σφάλμα μέτρησης για τις γυναίκες που δήλωσαν πως δεν έπαιρναν HRT, πως θα διαμορφωνόταν ο πίνακας στην ερώτηση 6; Υπολογείστε τον νέο λόγο αναλογιών. Τι παρατηρείτε;

15) Εάν και 20% των γυναικών που δήλωσαν πως δεν έπαιρναν HRT, στην πραγματικότητα έπαιρναν, πως θα διαμορφωνόταν τώρα ο πίνακας στην ερώτηση 6; Υπολογείστε τον νέο λόγο αναλογιών. Τι παρατηρείτε;

16) Μπορείτε να σκεφτείτε ένα συστηματικό σφάλμα επιλογής (σφάλμα που προκύπτει κατά την επιλογή των συμμετεχόντων σε μια μελέτη) από το οποίο μπορεί να πάσχει η μέλετη; Πώς θα το διορθώνατε;

American Journal of Epidemiology
© The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.
Vol. 172, No. 12
DOI: 10.1093/aje/kwq300
Advance Access publication: October 20, 2010

Original Contribution

Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Carcinoma Among Postmenopausal Women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

Naomi E. Allen*, Konstantinos K. Tsilidis, Timothy J. Key, Laure Dossus, Rudolf Kaaks, Eiliv Lund, Kjersti Bakken, Oxana Gavrilyuk, Kim Overvad, Anne Tjønneland, Anja Olsen, Agnès Fournier, Alban Fabre, Françoise Clavel-Chapelon, Nathalie Chabbert-Buffet, Carlotta Sacerdote, Vittorio Krogh, Benedetta Bendinelli, Rosario Tumino, Salvatore Panico, Manuela Bergmann, Madlen Schuetze, Fränzel J. B. van Duijnhoven, H. Bas Bueno-de-Mesquita, N. Charlotte Onland-Moret, Carla H. van Gils, Pilar Amiano, Aurelio Barricarte, Maria-Dolores Chirlaque, Maria-Esther Molina-Montes, María-Luisa Redondo, Eric J. Duell, Kay-Tee Khaw, Nick Wareham, Sabina Rinaldi, Veronika Fedirko, Traci Mouw, Dominique S. Michaud, and Elio Riboli

* Correspondence to Dr. Naomi E. Allen, Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, Medical Sciences Division, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom (e-mail: naomi.allen@ceu.ox.ac.uk).

Initially submitted March 30, 2010; accepted for publication August 9, 2010.

Estrogen-only menopausal hormone therapy (HT) increases the risk of endometrial cancer, but less is known about the association with other types of HT. Using Cox proportional hazards regression, the authors examined the association of various types of HT with the risk of endometrial cancer among 115,474 postmenopausal women recruited into the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition between 1992 and 2000. After a mean follow-up period of 9 years, 601 incident cases of endometrial cancer were identified. In comparison with never users of HT, risk of endometrial cancer was increased among current users of estrogen-only HT (hazard ratio (HR) = 2.52, 95% confidence interval (CI): 1.77, 3.57), tibolone (HR = 2.96, 95% CI: 1.67, 5.26), and, to a lesser extent, estrogen-plus-progestin HT (HR = 1.41, 95% CI: 1.08, 1.83), although risks differed according to regimen and type of progestin constituent. The association of HT use with risk was stronger among women who were older, leaner, or had ever smoked cigarettes. The finding of a strong increased risk of endometrial cancer with estrogen-only HT and a weaker association with combined HT supports the hypothesis that progestins have an attenuating effect on endometrial cancer risk. The increased risk associated with tibolone use requires further investigation.