

Környezeti eredetű daganatos megbetegedések területi halmozódásainak vizsgálata

Sándor János,¹ Szerencse Péter,² Szücs Mária,² Németh Árpád,¹ Kiss István,¹ Ember István¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humán Közegészségtani Intézet, Pécs,

²Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Tolna Megyei Intézete, Szekszárd

Háttér: Környezetünk, ami karcinogén hatások forrása, kellő részletességgel nem monitorozható. Ezért érdemes olyan informatikai rendszereket működtetni, melyek elvégzik a daganatos betegségek területi halmozódásainak szűrését, segítve a magas esetszámot produkáló populációk korai észlelést, változó megalapozottságú clustergyanúk megfogalmazása révén. Mivel egy-egy gyanú vizsgálata rendkívül forrásigényes lehet, fokozatosan mélyülő protokollokat alkalmaznak a vizsgálatkor, ahol minden lépés előtt értékelik: a már rendelkezésre álló információk alapján ki lehet-e zárni a cluster valódiságát; vagy további vizsgálatok szükségesek; esetleg a bizonyítékok elegendőek beavatkozások megtételéhez is. Célkitűzés: Tolna megye veszélyeshulladék-tárolói körüli daganatincidencia értékelése a közvetlen, a vizsgálatokban alkalmazható eljárások használati értékének demonstrálása pedig a másodlagos cél volt. Módszer: A megye hisztológiai vizsgálata alapján elkészített incidenciadatok és a 7 veszélyeshulladék-tároló közötti kapcsolat térinformatikai leírása. Eredmények: 6 hulladéklerakó körül nem volt magas az incidencia, de S. településen a fokozott rizikót valószínűsíti a magas standardizált incidenciahányados (SIH=1,41) és a magas empirikus Bayes-beccsléssel korrigált SIH (SIH_{EB}=1,38). A z-teszt 10%-os, a mid-p-teszt 15%-os statisztikai hibahatár mellett mutatta szignifikánsnak a rizikóemelkedést. A megyében az incidencia nem homogén eloszlású, a valóban emelkedett rizikójú települések száma 2,3-6,6 és ezért nem zárható ki, hogy az S.-en leírt rizikóemelkedés pozitív eredményt jelent. S.-en évtizedek óta működik a daganatkeltő krómot is tároló telep a Sió partján. A folyó expozíció közvetítő szerepét feltételezve, 5 km-es közelében elhelyezkedő települések adatait 15 folyamkilométerenként összegezve, a SIH-ok S.-től távolodva szignifikáns rizikócsökkenést mutatnak. Következtetések: Általában nem mérül fel a veszélyeshulladék-lerakók körül emelkedett daganatincidencia gyanúja. S. esetében azonban több adat is a rizikóemelkedés mellett szól. Az ottani expozíció elvben magyarázhatja a clustert. Ezért S.-nél indokolt további vizsgálatok elvégzése a bizonytalanságok csökkentése érdekében. Az eset demonstrálja, hogy a clusteres rendszeres vizsgálata beilleszthető a népegészségügyi praxisba, ahol elsősorban a daganatkontroll hatékonyságának javítása lehet a feladata. *Magyar Onkológia 47:177–183, 2003*

Background: The environment is source of carcinogen effects, which cannot be monitored as precisely as it would be required. Due to this fact, it is worth to screen for areas with higher than expected number of cancers that is for clusters. The significance of cluster suspicion is highly variable and the investigations for clusters could need significant resources. Therefore step-wise protocols are recommended, which evaluate before proceeding the possibility of exclusion of cluster existence, or of requirement for further epidemiological investigations. Sometimes, the results establish actions to reorganise the environmental control. Objectives: The relationship between cancer incidence and dangerous waste disposal sites was investigated in Tolna county (Hungary) and the usefulness of cluster studies was demonstrated by the results. Methods: The incidence data based on histological investigations and the location of 7 dangerous waste disposal sites were analysed by geographical information system. Results: The incidences were not elevated around 6 sites. The cancer risk seemed to be high by site in settlement S., because of high standardised incidence ratio (SIH=1.41) and empirical Bayes adjusted SIH (SIH_{EB}=1.38). The risk increase proved to be significant in z-test and mid-p test by 10% and 15% type I error. Since the risks showed non-homogeneous spatial distribution in the county and the number of high-risk settlements was 2.3 to 6.6, the cluster in S. cannot be rejected as false positive observation. The chromium contaminated wastes have been stored in S. for several decades at river-side. Assuming that the exposure was spread by the river and the villages in the 5-km vicinity of the river were exposed, the SIHs were aggregated for every 15-km intervals. The distance from S. was inversely related to the aggregated SIHs. Conclusions: The sites proved to be non-carcinogenic sources apart from the site S. for which the results suggested the high-risk status. The environmental pollution by site in S. could explain the increased incidence. Consequently, additional studies are indicated in S. to improve the reliability of cluster evaluation. The study also demonstrated that the cluster investigation can be inserted into public health practise to improve the efficiency of cancer control. *Sándor J, Szerencse P, Szücs M, Németh Á, Kiss I, Ember I. Investigation of spatial cluster for environmental related cancers. Hungarian Oncology 47:177-183, 2003*

Közlésre érkezett: 2002. október 1.

Elfogadva: 2002. november 11.

Levelezési cím: dr. Sándor János, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humán Közegészségtani Intézet, 7643 Pécs, Szigeti utca 12., tel.: 72 536 394, fax: 72 536 395, e-mail: janos@pubhealth.pote.hu

Bevezetés

Az epidemiológia egyes betegségek és az egészségi állapotra valamilyen módon ható faktorok előfordulási gyakoriságát vizsgálja különböző populációkban. A megfigyelt különbségek természetét statisztikai módszerek segítségével elemzi. Alapvetően 3 szempont alapján képi a vizsgált populációkat és mérőszámokat: időtrendeket határoz meg, személyes tulajdonságok alapján definiál vizsgálati csoportokat (nem, életkor, foglalkozás stb.), vagy azonos területen élőket vizsgál. A területi elvet használó vizsgálatoknak voltak ugyan történelmi előzményei (6, 19, 23), de a 70-es évektől kezdődő korszakban, amikor az epidemiológia meghatározó tudományággá vált, még nem játszottak jelentős szerepet. Az első nemzetközi kongresszust, ami kizárólag a területi egyenlőtlenségek elemzésével foglalkozott, 1989-ben rendezték (14).

Alapvetően elmondható, hogy az egészségi állapot legtöbb determinánsa területileg strukturált. Területi különbségek vannak a népesség szocio-ökonomiai állapotában (képzettségben, jövedelmi viszonyokban, munkanélküliségi mutatókban, etnikai összetételben stb.). A környezet állapota és így az egészségi állapotot rontó környezeti expozíciók jelentős térbeli variabilitást mutatnak. Az egészségügyi ellátás is területi elven szerveződik és néha jelentős eltérés tapasztalható az ellátórendszer hatékonyságában egyes területek között (3). A mindig is meglévő területi strukturáltság meglétéén túl azonban mind a technikai feltételeknek, mind a vizsgálati formával szembeni igénynek meg kellett változni az elmúlt két évtizedben ahhoz, hogy a területi epidemiológiai vizsgálatok alkalmazása gyakoribbá váljon, a módszer előtérbe kerüljön (24). A lezajlott minőségi változások kifejezésére, a területileg kódolt adatokkal foglalkozó és eredményeit zömmel térképek segítségével bemutató alkalmazott informatikát térinformatikaként definiáljuk. Ennek elég sokrétű a módszertana és csak egyik alapmódszere a betegségek előfordulásának kis felbontású térképeken történő ábrázolása, a betegségek előfordulási gyakoriságának térképezése.

A technikai lehetőségek megteremtése után, kezdetben a legtöbb térkép a daganatos megbetegedésekre koncentrált (21). A daganatok térképezése ma már rendelkezik olyan hosszú történelemmel, hogy elmondható: a módszer nem váltotta be azokat a reményeket, hogy ilyen módon egy sor alapvetően fontos etiológiai kérdést lehet majd tisztázni. Alig egy-két daganatkeltő ágens felfedezése vezethető vissza ilyen módszerek alkalmazására (13). Ezzel párhuzamosan egyre kisebbek lettek a környezet szennyeződésének karcinogenezisben játszott szerepére vonatkozó becslések is, csökkentve némileg a környezeti karcinogének megismerésével kapcsolatos igényt. (A világon ma az egészségesen leélhető életévek 5,1%-a vész el daganatok miatt, ezek 20–25%-át okozzák környezeti ágensek.) (17).

De ettől függetlenül, az ipari társadalmakban a környezet folyamatos problémaforrás, aminek állapota az erőfeszítések ellenére kellő részletességgel nem monitorozható és aminek környezet-egész-

ségügyi szempontból sok komponense nem kellően ismert. Egy-egy környezetszennyezési probléma körül ezért alakulhatnak ki parttalan viták.

Az exponáltak veszélyforrásnak érzik környezetük szennyezettségét. Főleg az önmagukban szintén félelemkeltő daganatok esetében erősödnek fel a félelmek és ezért alakul ki időről időre sokakban az a vélemény, hogy adott területen (házi-orvosi praxisban, lakóközösségben stb.) sok a daganatos megbetegedés és ennek valamilyen konkrét környezeti oka van.

A laikusok félelme a környezettől biztosan nem mindig megalapozott, de sajnos van példa arra is, hogy a szokásos környezet-egészségügyi szabályozás a környezet-toxicológiai ismeretek hiányossága miatt nem elég szigorú és így emelkedhet meg a daganatos betegségek gyakorisága az exponáltak között az éppen hatályos szabályozás megsértése nélkül is. (A csávázószerként használt hexaklórbenzol (2) és a peszticidek komponenseként használt arzén (22) daganatkeltő tulajdonságaira későn derült fény. Az ionizáló sugárzás közegészségügyi határértékei ma alacsonyabbak, mint néhány évtizede. Mivel a kereskedelmi forgalomban levő kémiai anyagok többsége máig nem esett át részletes toxikológiai vizsgálaton, továbbra is számítani lehet későn felismert karcinogén tulajdonságú molekulák azonosítására.) Továbbá, sajnos az sem zárható ki, hogy elvben megfelelően szabályozható expozíciós helyzetben az előírások hiányosságai, vagy tudatos (pl. termelési érdekből történő) szabályszegések miatt lesz magas az expozíció és a daganatos rizikó az érintettek között.

A szabályozás elvi korlátjai miatt érdemes olyan informatikai rendszereket működtetni (24), melyek a kialakult egészségkárosodások felől ellenőrzik a környezetkontroll megfelelőségét. Ezek rendszeresen elvégzik a daganatos betegségek területi halmozódásainak szűrését, segítve a várhatóan magasabb esetszámot produkáló populációk minél korábbi észlelést, lehetőséget teremtve a hatékony beavatkozásra. Ilyen rendszer a Nemzeti Környezet-egészségügyi Akcióprogram keretei között Magyarországon is működik, ami leírta például a Jász-Nagykun-Szolnok megyei tudórakos clustert (20). Több megyében lokális rendszerek működnek a helyi problémák kezelésére (8).

A cluster gyanú tehát felmerülhet lakossági csoportokban, egészségügyön belül vagy a clusterkereső projektek működésének köszönhetően. Ezek megalapozottsága nagyon különböző lehet és a nemzetközi tapasztalat szerint a legtöbb gyanú mögött nincsenek valójában kedvezőtlen folyamatok. Ugyanakkor, egy-egy konkrét gyanú vizsgálata (azaz annak eldöntése kellően nagy bizonyossággal, hogy kizárt vagy biztos a helyi probléma megléte) rendkívül forrásigényes lehet. Ezért az ajánlásokban olyan protokollok kifejlesztését és alkalmazását tartják helyesnek, amik fokozatosan mélyítik a vizsgálat alaposságát és minden lépés előtt értékelik azt, hogy a már rendelkezésre álló információk alapján nem lehet-e kizárni az esethalmozódás létezését (18). (Sok csoport alapvető érdekeit szolgálhatják illetve sérthetik a vizsgálati eredmények, ezért is fontos, hogy a tényleges szakmai tevékeny-

ség előre rögzített protokollok mentén folyjon, külső befolyás lehetőleg ne érvényesülhessen (5)). Az egyre részletesebb vizsgálatok egyre nagyobb forrásokat és időt is igényelnek. Így a fokozatosság együtt jár a források gazdaságos felhasználásával is. Ezekre a protokollokra jellemző az is, hogy elsősorban nem új tudományos ismeretek megszerzését célozzák meg, hanem népegészségügyi szolgáltatásként, a meglévő ismeretek hasznosításaként funkcionálnak.

A javasolt protokollok (1. ábra) általában a következő lépéseket tartalmazzák. Ha nem rutin elemzés a gyanú forrása, akkor először a meglévő teljes körű adatbázisok segítségével kell kiegészíteni az adatgyűjtést. Ebben a fázisban általában nem és életkor szerint standardizált gyakoriságokat számítanak és így írják le az érintett populációban és a referencia populációban megfigyelt kockázat viszonyát. A tapasztalatok szerint lakossági felvételek alapján megfogalmazott gyanúk esetében ezen a szinten általában le is lehet állítani a vizsgálatot, mert lokális rizikóbecslés alapján elég biztosan lehet állítani, hogy nincs rizikónövekedés a kérdéses populációban. (A teljes képhez hozzátartozik, hogy a világon mindenütt előfordul, hogy az önmagukban meggyőző számok ellenére valamilyen érdekcsoport nyomása hatására mégis folytatják a vizsgálatot (7). Mutatja ez is, hogy a clusterekkel való foglalkozás nem csak epidemiológiai feladat.)

A továbbiakban az adott daganat elvileg lehetséges rizikófaktorainak számbavétele történik meg. Majd adatokat gyűjtenek ezekről a faktorokról. Ismert források által okozott expozíciók mennyiségi leírása (korábbi mérési eredmények rendszerezése), esetleg eddig nem ismert forrásokra vonatkozó mérések kivitelezése is ebben a fázisban zajlik. A vizsgálati jelentésben megállapítják, hogy adott daganat biológiai jellegét figyelembe véve a várhatónál magasabb megbetegedési, halálozási kockázat lehet-e kapcsolatban valamilyen expozícióval. Azaz nem csak a statisztikai adatok alapján formálnak véleményt.

A záró jelentés elvben három végkonklúzióra vezethet: (1) a vizsgálat lezárható, további teendő nincs, (2) elégséges bizonyíték van a magas daganatos rizikó mellett és preventív intézkedéseket (pl. expozícióscsökkentés) kell kivitelezni, (3) további részletes vizsgálatokra (pl. kiegészítő környezeti mérésekre, eset-kontroll vizsgálatokra) van szükség a bizonytalanságok csökkentésére.

A kiegészítő vizsgálatok között alapvetően különbséget kell tenni az érintett lakosság aktív részvételét igénylő és nem igénylő eljárások között. Előbbi módszerek indokolatlan feszültséget generálhatnak, ami aztán a vizsgálat validitását veszélyeztetheti. Utóbbi módszereknek ezért elsőbbsége van. Ebbe a csoportba tartoznak azok a területi epidemiológiai vizsgálatok is, melyek a vélt expozíció terület és nem exponált területek adatait hasonlítják össze.

A térinformatikai vizsgálatok gyakori célpontjai a veszélyes hulladékokat tároló telepek. Ezek földrajzilag könnyen kezelhetők és az előírt regisztrációs kötelezettség miatt a lehetséges expozíció is viszonylag jól jellemezhető. Mivel a közelükben élők

általában bizalmatlanok a telepek biztonságát illetően, a lakossági igény is megvan ezekre az elemzésekre.

Vizsgálatunk közvetlen célja a daganatos megbetegedések incidenciája és a veszélyeshulladéklerakók elhelyezkedése közötti kapcsolat meghatározása volt. Ezen keresztül azt szeretttük volna demonstrálni, hogy a halmozódások vizsgálata milyen módszerekkel, milyen hatékonysággal képes a daganatkontrollt támogatni. Magyarországon is gyakran merül fel a területi ellátást végző orvosokban a halmozott daganatelfordulás gyanúja. Jelenleg ezek értékelése nem megoldott. Ezért is lehet fontos annak áttekintése, hogy a gyakorló orvos által észlelt szokatlanul magas megbetegedési számok esetén milyen lehetőségek állnak rendelkezésre annak eldöntésére, hogy adott esethalmozódást hogyan kell értelmezni és hogy adott esetben van-e ok valamilyen beavatkozás kezdeményezésére, van-e tennivaló a halmozódással kapcsolatban.

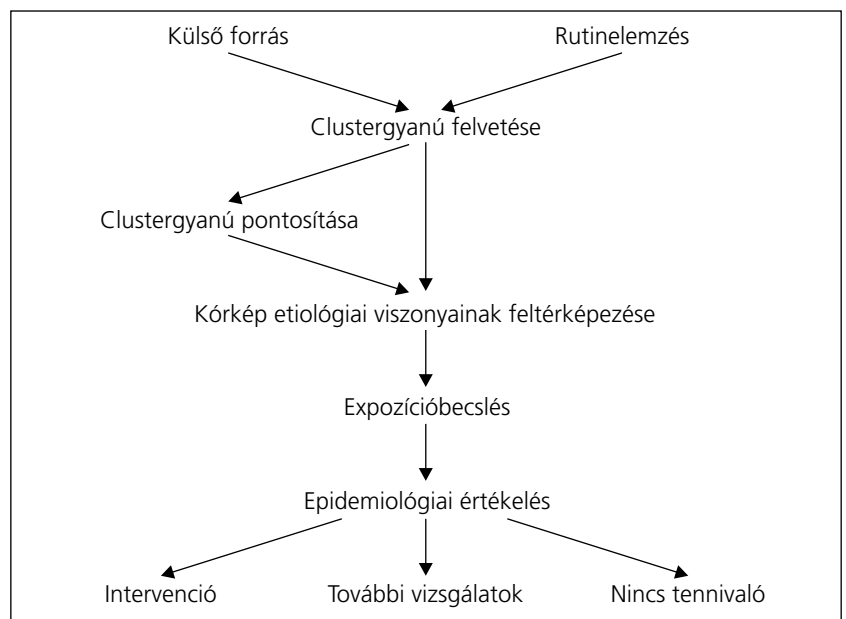
Adatok és módszerek

Az elemzés Tolna megyére terjedt ki. A vizsgálat alapvető földrajzi egységei a települések voltak. A megye 108 településén 7 veszélyeshulladék-lerakó működött. A telephelyüknek megfelelő települések neveit kezdőbetűikkel helyettesítettük.

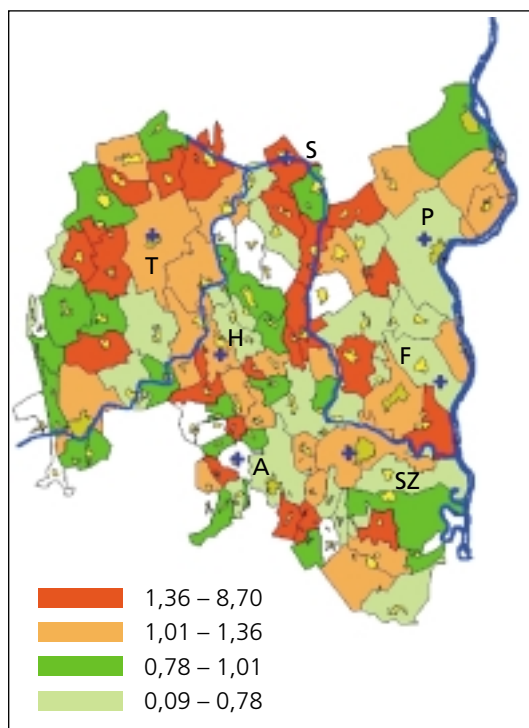
Az incidenciára vonatkozó adatbázist a megyét ellátó patológiai osztályok 2000-ben keletkezett szövettani vizsgálatainak eredményei alapján állítottuk össze. Lehetőség volt így az ismételt vizsgálatok illetve a nem primer tumoron végzett szövettani vizsgálatok kizárására. A bőr és függelékeit leszámítva minden rosszindulatú daganattípust magában foglalt a létrehozott adatbázis. 984 volt a teljes megyei esetszám.

A településenként megfigyelt esetszámokat (M) a (megyében megfigyelt kor/nem-specifikus incidenciára és a település demográfiai összetétele alapján számított) várható esetszámhoz (V) viszonyítva kaptuk meg a standardizált incidenciára há-

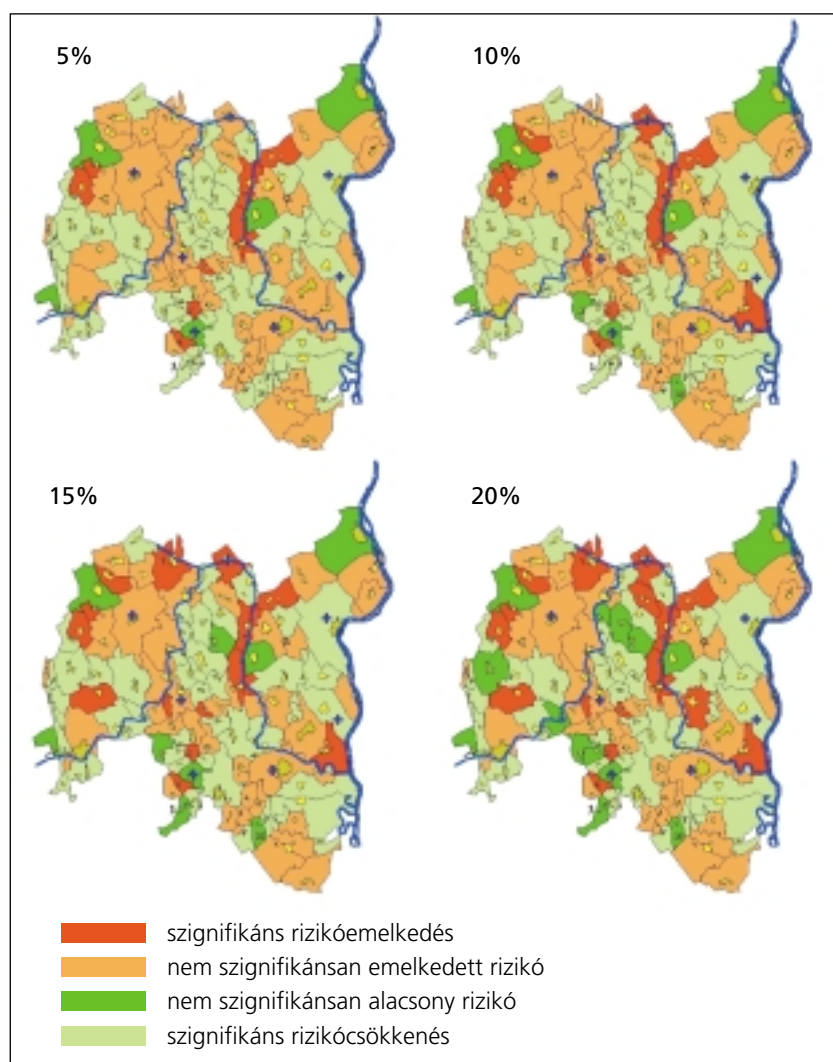
1. ábra.
Clustervizsgálati
protokollok vázlatja



2. ábra.
Standardizált
incidencia hányadosok
(SIH) és a regisztrált
veszélyeshulladék-
tárolók elhelyezkedése
Tolna megyében
(kék kereszt)



3. ábra. Z-teszt 5%-, 10%-, 15%- és 20%-os hibahatárok szerint kategorizált
eredményei és a regisztrált veszélyeshulladék-tárolók elhelyezkedése Tolna megyében



nyadost ($SIH = M/V$). Ez megadta, hogy a megyei átlaghoz képest hányszorosa adott településen a megbetegedési kockázat (9). Az eredményeket térképen ábráztoltuk.

Annak eldöntésére, hogy a térképen látható rizikóeloszlás előfordulhat-e a megyében teljesen homogén megbetegedési kockázat esetén is, vagy a valós megbetegedési rizikó biztosan nem egyforma a településeken, számítottuk a településszintű megbetegedési kockázatok tényleges variációját és annak 95%-os megbízhatósági tartományát (12).

A településenkénti megfigyelt és a várható esetszámok különbségének természetét z-teszttel értékeltük. A szignifikanciaszt eredményeül kapott p értéket térképen ábráztoltuk. Különböző döntési küszöböt (5, 10, 15 és 20%-os hiba) alkalmazva állítottuk be a térképek kategória-határait.

Függetlenül az alkalmazott döntési küszöbtől, álpozitív eredményeink mindig, valóban pozitív eredményeink nem biztos, hogy lesznek az így kapott térképeken. (Valóban pozitív az a település, ahol valamilyen helyi okból emelkedett a megbetegedési kockázat. Álpozitív esetben a szélsőséges érték pusztán a véletlenel magyarázható a településen.) Az álpozitív esetek számát közvetlenül a döntési küszöb alapján becsültük meg. (Például a szokásos 5%-os döntési küszöb esetén 108 települést elemezve $108 \times 0,05 = 5,4$ az extrém értékek várható száma: 2,7 magas és 2,7 alacsony kockázatu települést láthatnánk a térképen anélkül, hogy bárhol előfordulna lokális rizikónövelő expozíció.) Az álpozitív esetek számát becsültük az alapján is, hogy homogén rizikóeloszlás esetén a magas és az alacsony rizikójú települések száma hasonló. Grafikus módszerrel is számítottuk az álpozitív települések valószínű számát, kihasználva, hogy homogén rizikóeloszlás esetén az összes szignifikanciaszt eredményének hisztogramja $f(x) = x$ függvény: a megfigyelt teszteredmények hisztogramjára (0;1) és (0,5;1) tartományban illesztve egyenest becsültük meg az álpozitív települések számát (1).

Mivel az incidens esetek száma Poisson-eloszlást mutató valószínűségi változó, amit csak nem negatív egész számokra értelmezünk (nem lehet például 1,2 a megfigyelt esetek száma), a z-teszt mellett mid-p-tesztet is alkalmaztunk. Ezáltal pontosabbá tettük a szignifikanciasztelést és a pozitív esetek kiemelését szigorúbb feltételhez kötöttük (16).

A SIH-ok és a statisztikai tesztek eredményei a kisebb településeken a kis esetszámok miatt jelentős bizonytalansággal tükrözik csak a valós viszonyokat. Ezért a két módszer hibáit kiküszöbölő empirikus Bayes-bebecslés segítségével az SIH-ok korrigált értékeit (SIH_{EB}) számítottuk. Az eljárás során a várható esetszámnak megfelelően közelítettük az eredeti SIH-t a megyei átlagos SIH felé (aminek hatására kisebb település esetén nagyobb mértékben, nagyobb településnél kisebb mértékben változott az eredetileg számított SIH) (4). Az így kapott lokális rizikómérő számokat egyenlő elemszámú kvartilisokba rendezés után térképen ábráztoltuk.

A településszintű elemzés során felmerülő clustergyánú ellenőrzésére a gyanított forrás környezetében összegeztük a megbetegedési kockáza-

tokat a feltételezhető teljes expozíciós területre vonatkozóan. Ezen a területen belül a feltételezett pontfórrástól való távolságnak megfelelően közeli és távoli sávokat definiáltunk. Ezekre számítva a SIH-okat a feltehetően magasabb és alacsonyabb expozíciót elszenvedő populációk veszélyeztetettségét hasonlítottuk össze.

Eredmények

A SIH-ok 0 és 8,71 között szóródtak (2. ábra). Több településen is extrém értékeket látunk: a 108 vizsgáltból 18 településen volt legalább 50%-os az így meghatározott rizikóemelkedés.

A megbetegedési kockázat területi homogenitásának vizsgálatok azt találtuk, hogy a településeken a megbetegedési kockázat varianciája 0,14 (a becslés 95%-os megbízhatósági tartománya 0,06-0,28), vagyis a homogenitás (amikor ez a variancia nulla) nagy bizonyossággal kizárható.

A szignifikanciasztek (z-teszt) eredményeit és a veszélyeshulladék-lerakók helyeit egy térképen ábrázolva jól látható, hogy egyetlen hely (a térképeken jelölt: S.), esetében kaptunk csak emelkedett rizikót, igaz ott is csak 10%-os döntési küszöb mellett (3. ábra), ahol 26 esetet regisztráltak 18,4 várható esetszám mellett. Ez megfelel 41%-os rizikóemelkedésnek (SIH=1,41) illetve 10%-os döntési küszöb esetén szignifikáns többletnek ($p=0,08$). Ennél a 10%-os döntési küszöbnél 12 volt a magas értéket mutató települések száma a megyében, melyekből 2,3-6,6 lehet valóban pozitív, az álpozitív települések száma 5,4-9,7 (1. táblázat).

A mid-p-teszt már csak 6 pozitív települést talált 10%-os döntési küszöb mellett. Ennél a megközelítésnél S. csak 15%-os döntési küszöb mellett mutatkozott szignifikáns mértékben emelkedett rizikójú településnek (4. ábra).

Az empirikus Bayes-becsléssel korrigált SIH-ok 0,24 és 4,31 között fordultak elő (5. ábra). S. esetében a számított érték 38%-os rizikóemelkedést mutatott (SIH_{EB}=1,38), ami a megyén belüli 86 percentilisnek felelt meg. (A SIH-ra kapott percentilis érték 82% volt.)

S. a Sió mellett helyezkedik el. Maga a lerakó közvetlenül a folyó partján található. Ezért feltehető, hogy a környező településeken lakók a folyón keresztül exponálódtak. Konkrét expozíciós adatok hiányában a folyó 5 km-es közelében elterülő településeket tekintettük exponálnak. A Sió folyásának megfelelően 15 km-enként összegezve a megfigyelt és várható esetek számát azt kaptuk, hogy a SIH 1,33 (0-15 km), 1,23 (15-30 km), 1,19 (30-45 km) és 1,06 (45-60 km) volt az egyes szakaszokon (6. ábra). A SIH-k egymástól szignifikánsan különböztek és a trend monoton csökkenő volt.

Megbeszélés

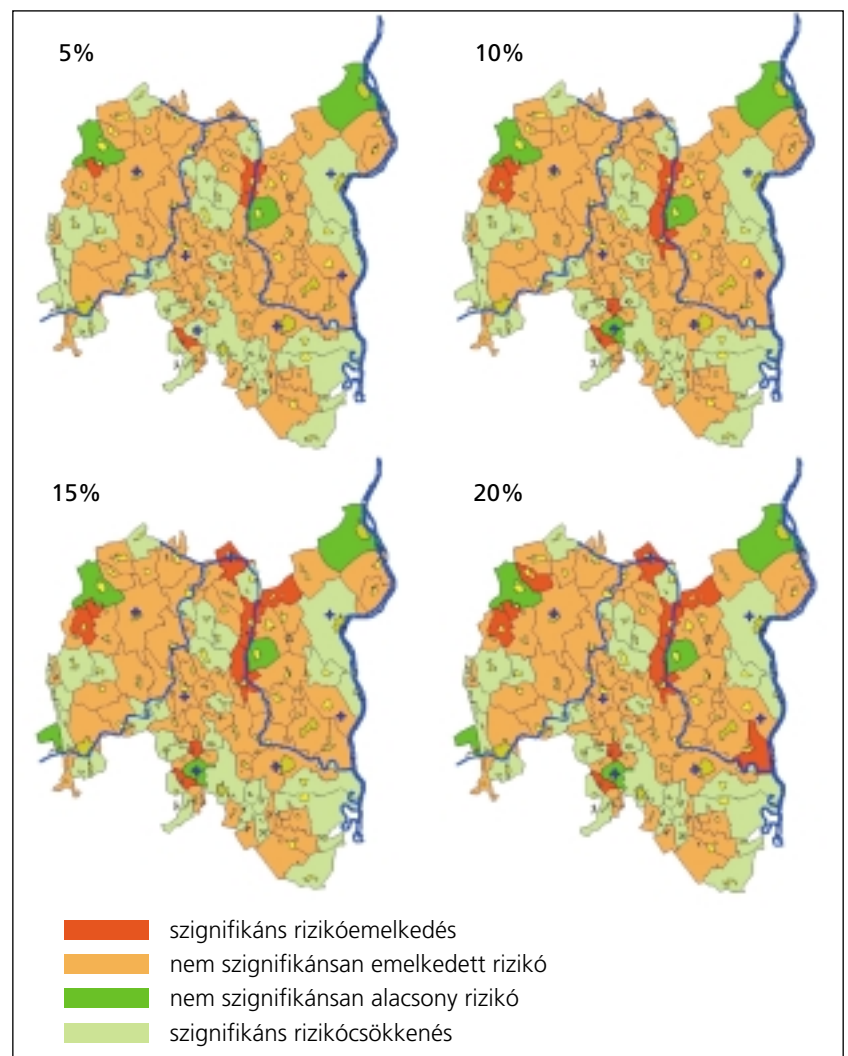
A magas rizikójú területek azonosítása első közelítésben az extrém magas SIH-ú települések meghatározását jelenti. Az életkor és a nem zavaró hatásait kontrollálva azt láttuk, hogy csak S. hulladéklerakó településén volt legalább 50%-kal magasabb az incidencia, mint a megyében. A SIH ér-

tékelésekor azonban figyelembe kell venni: nem mindegy, hogy bizonyos rizikóemelkedést milyen várható érték mellett (milyen nagy településen) látunk. Kisebb településeknél, ahol alacsony a várható esetek száma, egy-két többlet eset drasztikusan képes befolyásolni a megfigyelt SIH-t. Minél nagyobb egy település, annál kevésbé kell ilyen hatással számolnunk. A kisebb települések adatai pedig a valós viszonyokat csak jelentős bizonytalansággal tükrözik. S.-nél az egy év alatti többlet esetek száma 7,6 volt, ami komoly figyel-

1. táblázat.
Valóban pozitív esetek becsülhető száma különböző módszerek szerint

Alkalmazott módszer	Esetszám
Becslés a detektált negatív esetek száma alapján 10%-os döntési küszöb esetén	5
Becslés a detektált negatív esetek száma alapján 5%-os döntési küszöb esetén	3
Közvetlen becslés 10%-os döntési küszöb esetén	6,6
Közvetlen becslés 5%-os döntési küszöb esetén	5,3
P-plotting (0,5 ; 1) intervallumra illesztett egyenessel	4,84
P-plotting (0 ; 1) intervallumra illesztett egyenessel	2,30

4. ábra. Mid-p-tesztek 5%-, 10%-, 15%- és 20%-os hibahatárok szerint kategorizált eredményei és a regisztrált veszélyeshulladék-tárolók elhelyezkedése Tolna megyében



met érdemel akkor, ha ez nem magyarázható véletlennel.

A megfigyelt és várható esetek területi elrendeződése a megyén belül véletlennel nem magyarázható. A rizikóeloszlás heterogén, vagyis a véletlen önmagában nem magyarázza meg a területi különbségeket. Ezért a többlet-variabilitás kialakításáért felelős okokat érdemes keresni. Ennek megfelelően van értelme annak, hogy a SIH-ok közötti különbségekkel részletesebben foglalkozzunk, mert bizonyosan vannak olyan települések, ahol valami speciális helyi oknál fogva magasabb (illetve alacsonyabb) a megbetegedés kockázata, mint a megyében általában. Azaz bizonyosan van(nak) olyan ok(ok), ami(k) eltérít(ek) az átlagtól egyes populációkban a daganatok kialakulásának valószínűségét a „szokásostól”.

A z-teszttel kapott adatok is csak S. esetében pozitívak. 10%-os hibahatár esetén mutatkozik szigni-

fikánsan magas rizikójúnak a település. A többi lerakónál nem találunk szignifikáns rizikóemelkedést egyik hibahatárnál sem.

A megbízhatóbb eredményeket adó mid-p-teszt esetén is csak S. mutat szignifikáns rizikóemelkedést. Itt már csak 15%-os hibahatár esetén.

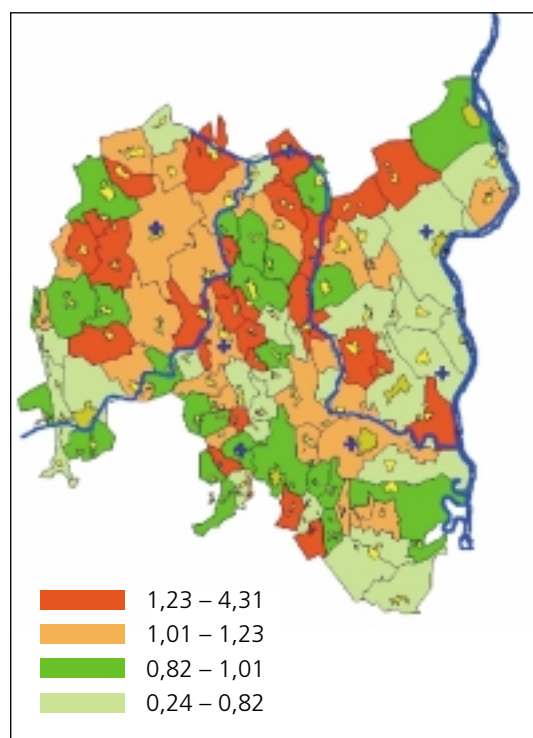
A szokásos 5%-os hibahatár mellett tehát nem találtunk pozitív települést. Azonban a statisztikai tesztek eredményeinek értékelésekor természetesen figyelembe kell vennünk azt is, hogy a szokásosan alkalmazott 5%-os döntési hibahatár nem elméletileg, hanem tapasztalati meghatározott érték, azaz nem érdemes hozzá mereven ragaszkodni. Továbbá a kisebb települések eredményeinek értékelésekor gondot jelent, hogy esetükben a teszt hatékonysága alacsony, ami álnegatív eredményként jelentkezik a térképeken (a kicsi esetszámok miatt nem találja a valójában lényeges rizikóemelkedést szignifikánsnak, kimutathatónak a teszt). Csak a tesztek eredményei alapján tehát nem lehet kizárni, különösen S. esetében, hogy a lerakók környezetében emelkedett az incidencia.

Az S.-nél talált nem túl határozott rizikóemelkedés értelmezésekor fontos figyelni arra is, hogy a térképeken szereplő adatok együttesen értelmezendők, azaz nem helyes, ha a térkép segítségével azonosított extrém megbetegedési kockázatokat kiemeljük és önmagukban értékeljük. Mert bár a megye nem homogén a daganatos incidenciá szempontjából (tehát részben a magas rizikójú települések szerepelnek az extrém kategóriában), de ezek mellett álpozitív települések is biztosan vannak a térképeken. (Kellően sok, azonos rizikójú település vizsgálatakor sem lesznek azonosak az éppen megfigyelt rizikók. A véletlen hatására a valós rizikó körüli szóródást mutatnak a megfigyelések. Ezek között pedig a statisztikai eloszlás természetének megfelelően biztosan lesz kevés extrém, a kétszeres szórás határán kívüli érték is.) Különböző módszerek által nyújtott kép elég egyöntetű és 2,3–6,6 közé tehetjük a keresett, valóban pozitív települések számát 5–10%-os szignifikanciahatárnál. Tehát ez a megközelítés sem teszi kizárhatóvá a lerakók incidencianövelő hatását. Hangsúlyozandó azonban, hogy csak a valóban pozitív esetek számát tudjuk így becsülni, de nem tudjuk ténylegesen azonosítani a kérdéses populációkat.

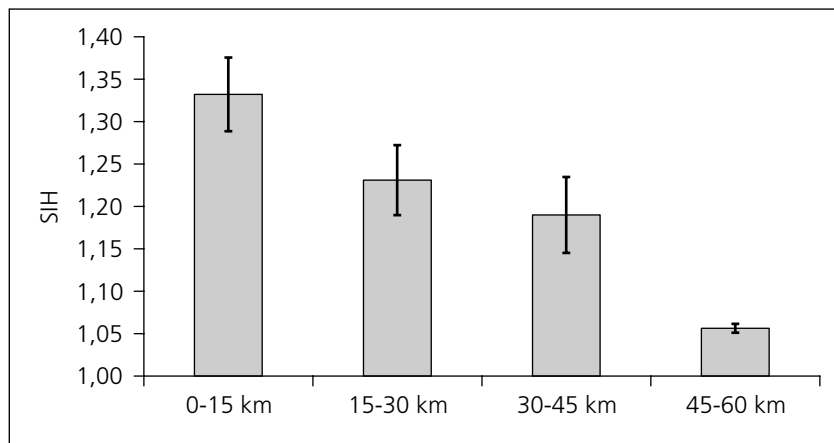
A pozitív települések azonosítását segíti, ha a kis települések esetében nem megbízható SIH és statisztikai teszt eredmény helyett az SIH_{EB}-t használjuk, mert az így kapott térképen a rizikókülönbségek már nem magyarázhatóak sem a népesség demográfiai összetételével, sem az adatok eltérő megbízhatóságával. Ebben a megközelítésben is csak S. szerepelt a felső kvartilisben.

Összességében tehát megállapítható, hogy nem kaptunk olyan eredményeket, melyek szerint a veszélyes hulladékok tárolása általában megbetegedési kockázatot növelő lenne. Egyedül S. esetében voltak pozitív adataink. Hogy ez álpozitív eredmény vagy nem, azzal kapcsolatban nem kaptunk segítséget a térképektől. Vagyis azt a kérdést, hogy egyszerű szelekciós torzítás vagy a veszélyeshulladék-tároló miatti rizikónövekedés magyarázza az

5. ábra.
Empirikus Bayes-eljárással korrigált standardizált incidenciá hányadosok (SIH_{EB}) és a regisztrált veszélyeshulladék-tárolók elhelyezkedése Tolna megyében



6. ábra. A Sió 5 km-es körzetében levő települések S.-től számított 15 folyamkilométerenként aggregált standardizált incidenciá hányadosai és azok 95%-os megbízhatósági tartományai



S-re vonatkozó eredményeket, nem sikerült megválaszolni.

Mivel a hulladéklerakók eltérő potenciális expozíciót jelentenek, egyáltalán nem jelent problémát az, hogy csak egy lerakó telephelyén merül fel a rizikóemelkedés veszélye. Eleve nem vártuk, hogy az összes telephelyen hasonló eredményeket fogunk találni.

Az S-en működő lerakó okozta expozícióval kapcsolatban elmondható, hogy egy bőrgyár évtizedeken keresztül működött ott, ami a melléktermékeként keletkező bőrhulladékot a Sió partjánál helyezte el; ennek eredményeképpen, mára 30–90 ezer tonnára becsült krómcserezett bőrt és szennyvíziszapot tároló telep jött létre. A króm toxikológiai megítélése a nem túl közeli múltban változott meg, amikor a nemzetközi szervezetek a 6-vegyértékű krómot bizonyítottan humán daganatkeltőnek nyilvánították (10,11). Vagyis mind az expozíció természete, mind a latenciaidők alapján elképzelhető, hogy kapcsolatban áll az expozíció és az emelkedett rizikó.

Ilyen értelemben indokoltnak tűnnek további elemzések S. körül. Legalábbis olyan kiegészítő vizsgálatok elvégzése, melyek még nem igényelnek célzott adatgyűjtést, de amik a gyanított expozíció szerepét hatékonyabban tesztelik, mint a települési kockázatokat bemutató térképek.

A folyó melletti települések 15 km-enként összegzett SIH-a szerint távolodva a lerakótól szignifikánsan csökken az incidencia. Az összegzett SIH-ok itt már elég nagy esetszámon alapulnak, önmagukban is jól értelmezhető értékek. A feltételezett forrástól távolodva csökkenő kockázat ezért amellettszólvó érv, hogy a vizsgált expozíciónak szerepe van a megbetegedési többlet létrehozásában.

Az elemzés szemléltette, hogy a daganatos cluster keresése viszonylag kis befektetésekkel és standardizálható metodikát használva elvégezhető. Ugyanakkor azt is demonstrálta a példa, hogy korlátai vannak a módszernek. A clusterkeresés eredménye végső soron különböző mértékben megalapozott clustergyánú megfogalmazása (magas rizikójúnak tűnő populáció azonosítása), amelynél az expozíció–esethalmozódás kapcsolat plauzibilitásának értékelése után lehet meghatározni a további lépéseket. A fokozatosság elvét követve, jelen esetben biztosan érdemes volna összevetni az ismertett eredményeket egyéb információkkal is és megválaszolni a következő kérdéseket: milyen volt a szervi lokalizációja a daganatoknak; tágabb időintervallumon is hasonlóak-e a rizikó-mérőszámok; mi volt a foglalkozása a betegeknek; milyen ivóvízbázisból látják el a vizsgált településeket; milyen mérési eredmények állnak rendelkezésre a krómra vonatkozóan?

Azaz számos kedvezőtlen tulajdonsága van a clusterkereső módszereknek (15). De minden korlát ellenére a módszer olcsó, gyors és nem is kötelező túlinterepretálni az eredményeit, főleg nem kell elvárni tőle, hogy minden epidemiológiai feladatot önmagában megold. A környezet-egészségügy és a daganatkontroll eszközeivel együtt pedig már biztosan érdemes használni. Vagyis hibáit ismerve, erőnyeit kihasználva a clusterkeresés vizsgálatá-

nak epidemiológiai és szolgáltató jellegű komponenseit be lehet illeszteni a népegészségügyi praxisba, ahol elsősorban nem új etiológiai ismeretek megszerzése, hanem a daganatkontroll hatékonyságának javítása lehet a feladata. Azaz inkább népegészségügyi, mint kutatási eszköz a daganatok esetében.

Irodalom

1. Abramson I, Wolfson T, Marcotte TD, Grant ITI. Extending the p-plot: heuristics for multiple testing. *J Int Neuropsych Soc* 5:510-517, 1999
2. Axelson O. A review of porphyria and cancer and the missing link with human exposure to hexachlorobenzene. In: *Hexachlorobenzene: Proceedings of an international symposium*. Eds: Morris CR, Cabral JRP, IARC, Scientific Publications 77:585-589, 1986, IARC, Lyon
3. Boján F, Belicza É. Bevezetés az egészségügy minőségbiztosításba. *EMIKK Füzetek* 5. Népjóléti Minisztérium, Debrecen, 1995
4. Cressie N. Smoothing regional maps using empirical Bayes predictors. *Geographic Anal* 24:75-95, 1992
5. Devie JR, Brownson RC, Bagdby JR. Jr, Carlson GM, Crellin JR. A public health response to cancer cluster in Missouri. *Am J Epidem* 132:S23-S31, 1990
6. Durkheim E. *Suicide: a study in sociology*. The Free Press, New York, 1951
7. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson H. State health department response to disease cluster reports: a protocol for investigation. *Am J Epidem* 132:S14-S22, 1990
8. Gombkötő Gy, Szeremi M. A Heves megyei lakosság megbetegedési-halálozási viszonyainak elemzése nemzetközi és magyarországi összehasonlításban. *NEKAP*, Eger, 1997
9. Hassard ThH. *Understanding biostatistics*. New York, Mosby-Year Book, 1991
10. IARC Monographs: Chromium, nickel and welding. IARC Scientific Public 49, IARC, Lyon, 1990
11. IARC Monographs: Wood, Leather and Some Associated Industries. IARC Scientific Public 25, IARC, Lyon, 1987
12. Martuzzi M, Hills M. Estimating the degree of heterogeneity between event rates using likelihood. *Am J Epidem* 141:369-374, 1995
13. Neutra RR. Counterpoint from a cluster buster. *Am J Epidem* 132:1-8, 1990
14. Rothenberg RB, Steinberg KK, Thacker SB. The public health importance of clusters. *Am J Epidem* 132:S3-S5, 1990
15. Rothman KJ: A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidem* 132:S6-S13, 1990
16. Samuels SJ, Beaumont IJ, Bereslow NE: Power and detectable risk of seven tests for standardized mortality ratios. *Am J Epidem* 133:1191-1197, 1991
17. Smit KR, Corvalan CF, Kjellström T. How much global ill health is attributable to environmental factors? *Epidem* 10:573-584, 1999
18. Thacker SB, Stroup DF. Future directions for comprehensive public health surveillance and health information systems in the United States. *Am J Epidem* 140:383-397, 1994
19. Vanderbroucke JP, Elkman Rooda HM, Beukers H. Who made John Snow a hero? *Am J Epidem* 133:967-973, 1991
20. Vincze I, Nádor G, Páldy A, Pintér A, Málnási T. *Spatial distribution of major diseases in Hungary 1986-1997*. Budapest, NEKAP, 2000
21. Walter SD, Birnie SE. Mapping mortality and morbidity patterns: An international comparison. *Int J Epidem* 20:678-689, 1991
22. WHO Commission on Health and Environment. *Arsenic*. Environmental Health Criteria 18, WHO, Geneva, 1981
23. WHO Commission on Health and Environment. *Selenium*. Environmental Health Criteria 58, WHO, Geneva, 1987
24. WHO Expert Committee on Information Support for New Public Health Action at District Level. *Information support for new public health action at district level*. WHO Technical Report Series 845, WHO, Geneva, 1994