

Statistikk innen kreftepidemiologisk forskning: En løsning på et kolinearitetsproblem ved analyse av graviditeters betydning

Grethe Albrektsen og Ivar Heuch

Matematisk institutt, Universitetet i Bergen

Korrespondanse: Grethe Albrektsen, Matematisk institutt, Universitetet i Bergen, 5008 Bergen

Telefon: 55 58 26 86 E-post: msega@uib.no

SAMMENDRAG

Mange epidemiologiske studier har undersøkt mulige sammenhenger mellom kvinners reproduksjonshistorie og kreftisiko. Både antall barn og kvinnens alder når hun føder sine barn, har vært funnet å være relatert til kreftisiko. Det har også vært fokusert på tidsrelaterte effekter av graviditeter, gitt ved tiden som har gått siden kvinnen fødte sine barn. Det er nødvendig å justere for kvinnens alder i analyser av betydningen av disse reproduktive faktorene. Det er imidlertid umulig å utføre en tradisjonell aldersjustert analyse av alder ved en bestemt fødsel og tid siden fødselen. Problemet oppstår fordi hver av de tre faktorene kan skrives som en lineærkombinasjon av de to andre (alder ved barnefødsel = kvinnens alder – tid siden barnefødsel). Det er dermed ingen variasjon i verdiene for hver bestemt variabel for en gitt verdikombinasjon av de to andre, og det blir umulig å skille effektene av disse eksponeringsfaktorene i en analyse med gjensidig justering. Det spesielle med den aktuelle problemstillingen er at de reproduktive faktorene som studeres bare er definert for kvinner som har barn. Prinsippet med vår nye metode som ble utviklet for å løse kolinearitetsproblemet, var å estimere alderseffekten på grunnlag av kvinner uten barn. I denne artikkelen gir vi en nærmere beskrivelse av metoden og påliteligheten av den. Vi sammenligner også med alternative modeller som er blitt foreslått for å studere tidsrelaterte effekter av graviditeter på kreftisiko.

Albrektsen G, Heuch I. **Statistics in cancer epidemiology: Circumventing a problem of collinearity in analyses of time-related effects of pregnancies.** *Nor J Epidemiol* 2003; 13 (2): 249-256.

ENGLISH SUMMARY

Associations between reproductive factors and cancer risk have been considered in several epidemiological studies. Significant relations have been found both with the number of children and the mother's age at delivery. Time-related effects of pregnancies, as determined by the time since a particular childbirth, have also been studied. In analyses of associations between reproductive factors and cancer risk, it is essential to adjust for age. However, due to the collinearity between these variables, it is impossible to distinguish between the effects of age at birth and time since birth in an ordinary age-adjusted model. In this particular situation the reproductive factors of interest are defined for parous women only. The basic idea behind our new method that was designed for circumventing the problem of collinearity, was to estimate the general age effect on the basis of nulliparous women, in a joint analysis of the reproductive factors among parous women. In the present paper we describe this method and discuss its reliability in more detail. We also compare with alternative methods for studying time-related effects of pregnancies on cancer risk.

1. INNLEDNING

Et viktig formål med epidemiologisk forskning er å identifisere risikofaktorer for spesielle sykdommer. En måte å nå dette målet på er å samle inn data og analysere statistiske sammenhenger mellom potensielle risikofaktorer og forekomst av sykdom. Det er mange forhold som spiller inn ved tolkning av resultatene fra slike analyser. Generelt er det vanskelig å trekke konklusjoner om årsaksforhold, selv når vi kan påvise noenlunde sikre statistiske sammenhenger.

Et vanlig problem ved tolkning av resultater er knyttet til begrepet effektforveksling (confounding). Gitt at man ønsker å studere sammenhengen mellom

eksponeringsfaktoren X_1 og sykdom, representert ved variabelen Y , så vil en annen eksponeringsfaktor X_2 kunne påvirke resultatene vi får ved analyse av sammenhenger mellom X_1 og Y dersom X_2 er assosiert både med X_1 og Y . Vi vil kunne finne enten en for sterk eller en for svak sammenheng. Med andre ord vil den sammenhengen vi ser mellom X_1 og Y , delvis gjenspeile sammenhengen mellom X_2 og Y . Når vi har registreringer i datasettet av eksponeringsfaktoren X_2 , er det likevel mulig å justere for X_2 i analysen. I en slik justert analyse beregnes en anslagsverdi for sammenhengen mellom X_1 og Y , basert på det man finner for ulike verdier av X_2 , under antagelse om at relasjonen mellom X_1 og Y er den samme for alle verdier av

X_2 . Er det grunn til å tvile på antagelsen om lik effekt over ulike verdier av X_2 , bør interaksjonsledd inkluderes i modellen.

For å få beregnet anslagsverdier på relasjonen mellom X_1 og Y i en analyse justert for X_2 er det en forutsetning at det er tilstrekkelig variasjon i verdiene av X_1 for ulike verdier av X_2 . Dersom det er svært sterk korrelasjon mellom X_1 og X_2 , vil denne forutsetningen være brutt. I ytterste konsekvens er det så sterk korrelasjon mellom X_1 og X_2 at det ikke er noen som helst variasjon i verdiene av X_1 for ulike verdier av X_2 . Det vil da være umulig å utføre en tradisjonell analyse med gjensidig justering. I slike situasjoner har vi et såkalt kolinearitetsproblem.

Et ekstremt tilfelle av kolinearitet finner vi i alderperiode-kohort-analyser, som er relevante når man ønsker å fange opp tidstrender i sykdomsforekomst. Kolinearitetsproblemet omfatter her tre eksponeringsfaktorer. Hver faktor kan uttrykkes lineært ved de to andre (alder = kalenderår – fødselskohort), og for hver kombinasjon av verdier av to av variablene er det dermed ingen variasjon i den tredje. F.eks. er det ingen variasjon i verdiene av fødselskohort for en gitt alder og kalenderperiode (alle personer som blir 20 år i år 2000, er født i 1980). Uten variasjon er det ikke mulig å foreta en tradisjonell analyse med gjensidig justering for å skille effektene av alder, kalenderperiode og kohort (fødselsår). Det er utviklet spesielle analysemetoder for denne situasjonen, såkalte driftsmodell-analyser (1,2). Man starter med å inkludere i modellen den faktoren som antas å ha størst betydning, vanligvis alder. Deretter inkluderer man et 'driftsledd' som representerer en felles lineær effekt av de to gjenværende faktorer. Modelltilpasningen vil være identisk om driftsleddet teknisk sett representeres ved lineær effekt av den ene eller andre variabelen (gitt at de oppgis i samme enhet). Neste trinn er å inkludere ikke-lineære effekter av disse variablene, en av gangen, uten å ta hensyn til at de allerede er representert lineært. Denne modellen er overparameterisert, og risikoestimatene er dermed ikke tolkbare på tradisjonelt vis. P-verdier for bidragene fra de ikke-lineære ledd, dvs. test på avvik fra felles lineær trend, kan gi en indikasjon på hvilke av faktorene som har betydning utover den felles effekten.

I denne artikkelen vil vi gi en nærmere beskrivelse av ideen bak en ny teknikk som ble utviklet for å løse et kolinearitetsproblem i analyser av tidsrelaterede effekter av graviditeter på kreftrisiko (3). Formålet med den nye metoden var å få beregnet risikoestimer med tradisjonell tolkning i en modell med gjensidig justering, til tross for kolinearitetsproblemet. Vi vil gi en kort beskrivelse av resultatene vi har fått ved anvendelse av metoden på populasjonsbaserte data i analyser av kreftrisiko blant norske kvinner (4-6). Påliteligheten av den nye analysemetoden er evaluert i tidligere simuleringstudier (7). Vi har også publisert en mer detaljert matematisk beskrivelse, hvor resultatene framkommet ved anvendelse av metoden ble sammenlignet med

alternative framgangsmetoder for modellering av tidsrelaterede effekter i kasus-kontroll studier (8,9). Et utdrag av resultatene fra disse studiene vil bli presentert.

2. PROBLEMET – OG EN MULIG LØSNING

2.1. Praktisk problemstilling

Hormonelle faktorer antas å ha betydning for mange kreftformer. Et svangerskap innebærer store hormonelle endringer i kvinnens kropp, og en rekke studier har derfor undersøkt mulige sammenhenger mellom reproduksjonshistorie og kreftrisiko. I forhold til brystkreft-risiko har man tradisjonelt sett funnet en beskyttende effekt av å få barn, og jo yngre kvinnen er når hun føder sitt første barn, jo gunstigere er det. I senere arbeider har man i større grad fokusert på tidsrelaterede effekter av graviditeter, representert ved tiden som har gått siden kvinnen fødte sine barn. Problemstillingen har vært studert spesielt i forhold til risiko for brystkreft for å avdekke eventuelle forskjeller i korttids- og langtidseffekter av graviditeter, men også for å evaluere mulige biologiske hypoteser (10).

Ettersom brystkreftrisiko er sterkt relatert til alder, og alder også har betydning for reproduksjonshistorie, er det nødvendig å justere for alder i analyser av sammenhengen mellom reproduksjonshistorie og brystkreftrisiko. I praksis betyr det at man sammenligner kvinner på samme alder når man studerer f.eks. betydningen av morens alder når hun føder sine barn. Dersom det tar en viss tid før den beskyttende effekten av svangerskapet inntreffer, vil kvinner som føder sine barn tidlig, ha en lavere risiko enn kvinner på samme alder som får barn ved en høyere alder, som en direkte følge av at det har gått lengre tid siden de fikk barn. Kvinner på 50 år som fikk sitt første barn i en alder av 20 år, vil f.eks. ha 10 år lengre tid siden første svangerskap enn kvinner som fikk sitt første barn i 30-årsalderen. For å skille effekten av de ulike variablene ville det i utgangspunktet vært mest naturlig å utføre en tradisjonell justert analyse hvor både alder, alder ved fødsel og tid siden fødsel ble inkludert i den statistiske modellen. Siden hver av disse faktorene kan skrives som en lineærkombinasjon av de to øvrige (alder ved barnefødsel = kvinnens alder – tid siden fødselen), vil det imidlertid være umulig å utføre en slik analyse. I de fleste arbeider har man studert enten bare alder ved fødsel eller bare tid siden fødsel (første og/eller senere barnefødsler) i en aldersjustert modell, uten å ta hensyn til mulig effektforveksling. Det kan derfor tenkes at den sammenhengen som tradisjonelt er funnet f.eks. mellom kreftrisiko og morens alder ved første fødsel, i stor grad gjenspeiler en effekt av tiden som har gått siden kvinnen fødte barnet.

2.2. Løsning på kolinearitetsproblemet i den praktiske situasjonen

Resultater fra driftsmodell-analyser vil kunne gi en indikasjon på om bare den ene eller begge de repro-

duktive faktorene, alder ved fødsel og tid siden fødsel, er relatert til kreftrisiko i en aldersjustert modell, utover den felles lineære effekten. Slike analyser vil imidlertid ikke kunne gi risikoestimer med tradisjonell tolkning.

Det spesielle med den aktuelle problemstillingen er at de reproduktive faktorene som studeres bare er definert for kvinner som har fått barn. Det faktum at kreftrisikoen endrer seg med alderen for alle kvinner, danner bakgrunnen for en praktisk løsning på kolinearitetsproblemet. Prinsippet er å estimere alderseffekten på grunnlag av kvinnene uten barn, i en felles analyse med kvinner som har barn (4,7,8). Ved en slik teknikk forutsetter man at den rene alderseffekten er den samme for alle kvinnene. Med andre ord går man ut fra at det ikke er noen interaksjon mellom alder og antall barn kvinnen har fått (8,9).

Dersom denne metoden skal anvendes ved hjelp av standard statistiske programpakker for regresjonsanalyse, f.eks. for Cox- eller Poisson-regresjon, må kvinner uten barn bli tildelt en kunstig, konstant verdi for alder ved fødsel og tid siden fødsel. Den statistiske modellen må ellers inneholde en indikatorvariabel som viser om kvinnen har barn eller ikke, eventuelt hvor mange. Tolkningen av de estimerte regresjonskoeffisientene for denne indikatorvariabelen vil avhenge av hvilke kunstige verdier som tildeles de reproduktive faktorene blant kvinnene uten barn. Risikoestimatene for alder ved fødsel og tid siden fødsel blant kvinner med barn kan imidlertid tolkes på tradisjonell vis, selv om analysene også inkluderer kvinner uten barn. Dette fungerer fordi det ikke er variasjon i verdiene som tildeles de reproduktive faktorene blant kvinnene uten barn, og således blir det ikke noe direkte bidrag fra denne gruppen ved beregning av risikoestimatene.

For å gi en enkel matematisk forklaring av modellen begrenser vi oss til å betrakte kvinner uten barn og kvinner med bare ett barn. Vi antar at logaritmen til sykdomsraten \square kan skrives som et additivt uttrykk bestemt av de aktuelle risikofaktorene. Hos kvinner uten barn vil sykdomsraten ved alder a være gitt ved uttrykket

$$\ln \square = \square + \square_a^A.$$

Her representerer leddet \square_a^A den generelle alderseffekten. Den øvre indeksen viser hvilken faktor vi ser på (A for alder), mens den nedre indeksen angir aktuell verdi (kategori) av denne faktoren ($A = a$). Vi kan tenke oss at $\square_{d_0}^A = 0$ for en bestemt referansekategori a_0 .

For kvinner med ett barn vil sykdomsriskoen ved alder a ha endret seg som følge av at kvinnen har fått barn (i motsetning til å forbli barnløs), og den vil også avhenge av alderen d som kvinnen hadde da hun fikk barnet, og tiden t som har gått etterpå. Effektene av disse variablene kan tilsvarende representeres ved leddene \square_1^P (P for 'parity'), \square_d^D (D for 'delivery age') og \square_t^T (T for 'time') i den statistiske modellen. Med valgte referansekategorier d_0 og t_0 for alder ved fødsel og tid siden fødsel, henholdsvis, vil leddene $\square_{d_0}^D = 0$ og

$\square_{t_0}^T = 0$. Et naturlig valg av referansekategori for tid siden fødsel vil være $t_0 = 0$. For kvinner som fikk barnet ved den bestemte alderen d_0 , vil log-raten umiddelbart etter fødselen (for $t_0 = 0$) være lik $\square + \square_{d_0}^A + \square_1^P$, og paritetsleddet \square_1^P representerer da det øyeblikkelige tillegget i log-raten pga. fødselen. For kvinner som fikk barnet ved en annen alder d , vil log-raten like etter fødselen være lik $\square + \square_d^A + \square_1^P + \square_d^D$. Det fullstendige uttrykket for log-raten for kvinner med ett barn blir

$$\ln \square = \square + \square_a^A + \square_1^P + \square_d^D + \square_t^T.$$

Paritetsleddet \square_1^P i denne modellen får en noe spesiell tolkning i forhold til en vanlig analyse ettersom det representerer bidraget for kvinner med ett barn, for en bestemt verdi d_0 av alder ved fødselen og tid $t_0 = 0$ siden fødselen.

Aldersverdiene a oppfyller betingelsen $a = d + t$. Denne betingelsen gjelder bare for kvinner med barn, ettersom kvinner uten barn ikke har noen verdi for d og t . Dersom vi har til rådighet data både for kvinner med og uten barn, vil imidlertid alle parametrene være estimerbare. At kvinner uten barn ikke har noen verdi definert for variablene D og T , har ingen betydning for gyldigheten av modellen. I analyse av data ved hjelp av vanlige regresjonsprogrammer, må alle individer i datasettet likevel ha en definert verdi for variablene som skal inkluderes i den statistiske modellen. Modellen spesifisert ovenfor kan uten videre tilpasses slike programmer ved å innføre de kunstige, konstante verdiene d_0 og t_0 for faktorene D og T for de barnløse kvinnene.

2.3 Anvendelse av metoden

Vi anvendte den nye metoden for å unngå kolinearitetsproblemet i kohortstudier av sammenhenger mellom reproduktive faktorer og risiko for brystkreft (4), og kreft i endometrium (5) og ovarier (6). Datamaterialet omfattet over 1 million norske kvinner i alderen 20-56 år, født i 1935 eller senere, og registrert i det norske Folkeregisteret. Datasettet var framkommet ved kobling mellom den såkalte mødrefilen basert på data fra Folkeregisteret (11), og data fra Kreftregisteret. I disse arbeidene ble betydningen av både første og siste fødsel studert. Alder ved og tid siden siste fødsel ble modellert som tidsavhengige variabler, og risikoestimatene for disse faktorene representerte dermed en gjennomsnittseffekt over alle barnefødsle. Kvinner med bare ett barn og kvinner med to eller flere barn ble analysert hver for seg ettersom første og siste fødsel for førstnevnte gruppe var identiske. Resultater både med og uten gjensidig justering mellom alder ved og tid siden siste fødsel ble presentert, slik at man bedre kunne se i hvilken grad det var effektforveksling til stede dersom man studerte disse reproduktive faktorene hver for seg.

I analyser av brystkreft (4) hvor alder ved og tid siden siste fødsel ble studert hver for seg, fant vi at

kreftrisikoen øket jo eldre moren var da hun fikk et barn. Bortsett fra en økning i risiko de første 3-4 årene etter fødselen, spesielt etter første og andre fødsel, avtok risikoen jo lengre tid som hadde gått siden fødselen. I en felles analyse med gjensidig justering, hvor den generelle alderseffekten ble estimert på grunnlag av kvinner som ikke hadde barn, fant vi imidlertid at sammenhengen med morens alder ved siste fødsel i stor grad kunne tilskrives en tidsrelatert effekt av graviditeten. Morens alder ved første fødsel var signifikant relatert til kreftrisiko blant kvinner med to eller flere barn (utover effektene av alder ved og tid siden siste fødsel), men dette kunne tenkes å være et resultat av effektforveksling med tid siden den første fødselen.

Også for kreft i endometriet var det effektforveksling til stede når alder ved og tid siden fødselen ble studert hver for seg. I analyser uten gjensidig justering fant vi en signifikant reduksjon i risiko med økende alder ved siste fødsel og en signifikant økning i risiko med økende tid siden fødselen (5). Da vi inkluderte begge variablene i modellen (gjensidig justering), fant vi en økning i risiko med økende alder ved siste fødsel (men ikke signifikant, muligens pga. et nokså lavt antall krefttilfeller), mens den positive relasjonen med tid siden fødselen ble styrket (5).

Tolkning av resultatene fra analyser av kreft i ovarier var noe mer komplisert ettersom det var visse forskjeller mellom ulike undergrupper av denne kreftformen (6). I en samlet behandling av alle undergruppene fant vi i tradisjonelle analyser av hver av de reproduktive faktorene en signifikant reduksjon i risiko med økende alder ved fødsel og en signifikant økning i risiko med økende tid siden fødsel. Disse relasjonene holdt seg i analyser med gjensidig justering for alder ved og tid siden siste fødsel, riktig nok noe svakere og statistisk signifikant bare for kvinner med ett barn.

Fremdeles er det en rekke uavklarte spørsmål knyttet opp mot disse problemstillingene, spesielt i forbindelse med betydning av alder ved første fødsel og mulige interaksjonseffekter mellom de ulike reproduktive faktorer. Vi vil nå gi en kort oppsummering av resultatene fra tidligere arbeider for evaluering av påliteligheten av metoden basert på analyse av simulerte data (7) og sammenligning med alternative modeller (8).

3. RESULTATER

3.1 Evaluering av påliteligheten ved metoden

Originaldata fra kohortstudien ble brukt for å definere risikoprofilen for kvinner i de simulerte datasettene, mens utfallet (representert ved en indikatorvariabel for om kvinnen fikk kreft eller ikke) ble generert ved hjelp av tilfeldige trekninger for binomiske utfall (12). Sannsynligheten for å bli et kasus ble beregnet ut fra forhåndsdefinerte relasjoner mellom de ulike demografiske og reproduktive faktorer og kreftrisiko. Disse relasjonene representerte forskjellige hypotetiske muligheter for sanne sammenhenger, gitt ved verdiene av

regresjonskoeffisientene for de ulike variabler i den statistiske modellen. Verdiene ble definert tilnærmet lik estimatene vi fant i analyser av originaldata for kreft i bryst og endometriet. De simulerte dataene ble, i likhet med originaldataene, analysert i en regresjonsmodell for Poissonfordeling, og risikoestimatene ble sammenlignet med de sanne verdiene av regresjonskoeffisientene. For hver hypotetisk situasjon ble det gjennomført 1000 simuleringer.

Utvalgte resultater fra simuleringer av sammenhengen mellom de reproduktive faktorene og brystkreft-risiko er gjengitt i tabell 1, 2 og 3 (7). Tabell 1 og 2 viser gjennomsnitt av estimater av regresjonskoeffisientene (omregnet til insidensrate-ratioer) for tid siden siste fødsel og alder ved siste fødsel, henholdsvis, blant kvinner med to eller flere barn. De hypotetiske sanne verdier av regresjonskoeffisientene og relativ effisiens er også oppgitt. Tabellene viser resultater basert på en felles analyse hvor den generelle alders-effekten er estimert på grunnlag av kvinner uten barn (ny metode), og fra en analyse hvor alder ved siste fødsel og tid siden siste fødsel er studert hver for seg (tradisjonell metode), med forskjellig nominelt antall kasus i datasettet (N=500, 1000 eller 5500). For N=1000 vises også resultater når det ikke er noen sammenheng med kreftrisikoen for den aktuelle variabelen (IRR=1,00 for alle kategorier), samtidig som der er en sann sammenheng med den andre faktoren av størrelsesorden som spesifisert i den andre tabellen. Tabell 3 viser tilhørende estimert signifikansnivå (kun for N=1000) og styrke på de statistiske testene for de to alternative modellene, og styrke på test på avvik fra trend i en driftsmodell-analyse.

Simuleringene viste at modellen som inkluderte både alder ved fødsel og tid siden fødsel (gjensidig justering), med en alderseffekt estimert på grunnlag av kvinner uten barn, generelt sett gav risikoestimer uten skjevheter (Tabell 1,2). Selv med bare 500 krefttilfeller totalt, var gjennomsnittsverdiene av de estimerte risikoestimatene nesten helt lik de hypotetiske sanne verdiene. Spredningen i de estimerte verdiene ble imidlertid mindre da antallet krefttilfeller øket (7). Til sammenligning kunne risikoestimer fra en tradisjonell modell hvor de reproduktive faktorene ble studert hver for seg, være misvisende (Tabell 1,2). Dette kom godt fram i situasjonen hvor relasjonen med den aktuelle variabelen var fjernet, samtidig som det var en relasjon som følge av effektforveksling. Simuleringene viser at tradisjonelle analyser f.eks. vil kunne gi en falsk relasjon med morens alder ved barnefødsel og kreftrisiko dersom det er en sann sammenheng med tid siden fødselen, men ikke alderen ved fødselen. Kun en modell med gjensidig justering vil gi et klart svar på om bare den ene eller begge de reproduktive faktorene er relatert til kreftrisiko.

Simuleringene viste ellers at antallet krefttilfeller må være stort (minst 1000, helst mye mer) for at den nye metoden skal gi pålitelige resultater og gi vesentlig

Tabell 1. Geometrisk gjennomsnitt av estimerte incidensrate-ratioer (\overline{IRR}) av sammenheng mellom tid siden siste fødsel og brystkreftrisiko blant kvinner med to eller flere barn, basert på analyser av 1000 simulerte datasett¹.

Nominelt antall kasus	Tid siden siste fødsel (år)	Gj.snitt antall kasus	Sann IRR	Ny metode – justert for ASF ² \overline{IRR}	Tradisjonell metode – ikke justert for ASF ² \overline{IRR}	Relativ effisiens, ny vs. tradisjonell metode
N = 5500	0-2	275	1,03	1,04	1,10	1,29
	3-4	259	1,11	1,12	1,16	1,18
	5-6	281	1,01	1,01	1,03	1,05
	7-9	518	1,00	ref.	ref.	–
	10-14	925	0,85	0,84	0,81	1,24
	15-19	978	0,87	0,85	0,79	1,65
	≥ 20	802	0,82	0,82	0,73	1,66
N = 1000	0-2	48	1,03	1,05	1,11	1,10
	3-4	45	1,11	1,11	1,15	1,05
	5-6	49	1,01	1,01	1,03	1,02
	7-9	90	1,00	ref.	ref.	–
	10-14	161	0,85	0,84	0,81	1,05
	15-19	172	0,87	0,86	0,80	1,13
	≥ 20	141	0,82	0,82	0,73	1,13
N = 500	0-2	23	1,03	1,05	1,10	1,06
	3-4	21	1,11	1,12	1,15	1,03
	5-6	23	1,01	1,01	1,03	1,00
	7-9	42	1,00	ref.	ref.	–
	10-14	76	0,85	0,84	0,82	1,03
	15-19	81	0,87	0,86	0,80	1,08
	≥ 20	66	0,82	0,82	0,74	1,07
N = 1000	0-2	47	1,00	1,01	1,06	1,09
	3-4	40	1,00	1,00	1,04	1,04
	5-6	48	1,00	1,00	1,02	1,00
	7-9	90	1,00	ref.	ref.	–
	10-14	190	1,00	1,00	0,96	1,05
	15-19	198	1,00	0,99	0,92	1,13
	≥ 20	171	1,00	1,00	0,90	1,14

¹ Gjengitt med tillatelse fra *Statistics in Medicine*² ASF = Alder ved siste fødsel (relatert til kreftrisiko som angitt i tabell 2)**Tabell 2.** Geometrisk gjennomsnitt av estimerte incidensrate-ratioer (\overline{IRR}) av sammenheng mellom alder ved siste fødsel og brystkreftrisiko blant kvinner med to eller flere barn, basert på analyser av 1000 simulerte datasett¹.

Nominelt antall kasus	Alder ved siste fødsel (år)	Gj.snitt antall kasus	Sann IRR	Ny metode – justert for TSSF ² \overline{IRR}	Tradisjonell metode – ikke justert for TSSF ² \overline{IRR}	Relativ effisiens, ny vs. tradisjonell metode
N = 5500	□ 24	579	1,00	ref.	ref.	–
	25-29	1530	1,00	0,99	1,03	1,13
	30-34	1363	1,07	1,06	1,15	1,45
	≥ 35	568	1,14	1,13	1,32	1,78
N = 1000	□ 24	101	1,00	ref.	ref.	–
	25-29	267	1,00	0,99	1,03	1,00
	30-34	239	1,07	1,06	1,16	1,03
	≥ 35	99	1,14	1,13	1,32	1,05
N = 500	□ 24	48	1,00	ref.	ref.	–
	25-29	126	1,00	1,00	1,03	0,99
	30-34	112	1,07	1,06	1,16	0,95
	≥ 35	46	1,14	1,11	1,31	0,94
N = 1000	□ 24	112	1,00	ref.	ref.	–
	25-29	297	1,00	0,99	1,03	1,00
	30-34	248	1,00	0,99	1,08	1,01
	≥ 35	96	1,00	0,99	1,15	1,06

¹ Gjengitt med tillatelse fra *Statistics in Medicine*² TSSF = Tid siden siste fødsel (relatert til kreftrisiko som angitt i tabell 1)

Tabell 3. Estimert signifikansnivå og statistisk styrke på tester for sammenhenger mellom reproduktive faktorer og brystkreftisiko blant kvinner med to eller flere barn i felles (1, ny metode), separat (2, tradisjonell metode) og en driftsmodell-analyse (3), basert på analyser av 1000 simulerte datasett¹.

Nominelt antall kasus	Signifikansnivå			Statistisk styrke								
	N = 1000			N = 5500			N = 1000			N = 500		
Statistisk modell	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
<u>Tid siden siste fødsel</u>												
test for												
- linearitet	0,05	0,12		0,89	0,99		0,29	0,51		0,17	0,26	
- avvik fra linearitet	0,05	0,05	0,05	0,56	0,56	0,54	0,13	0,13	0,13	0,08	0,08	0,08
- heterogenitet	0,05	0,08		0,90	0,99		0,23	0,36		0,13	0,17	
<u>Alder ved siste fødsel</u>												
test for												
- linearitet	0,06	0,14		0,34	0,98		0,09	0,38		0,06	0,22	
- avvik fra linearitet	0,06	0,07	0,06	0,19	0,29	0,19	0,07	0,09	0,08	0,06	0,07	0,05
- heterogenitet	0,06	0,11		0,36	0,97		0,10	0,32		0,06	0,15	

¹ Gjengitt med tillatelse fra *Statistics in Medicine*

gevinst i forhold til en tradisjonell analyse. Med 500 krefttilfeller var effisiensen av estimatorene (forholdet mellom bruttovarians, definert som gjennomsnittlig avvik fra de sanne verdiene av regresjonskoeffisientene) for kategorier av tid siden fødsel 0-8% bedre i analysen som var justert for alder ved fødselen (ny metode) enn i den tradisjonelle analysen uten slik justering (Tabell 1). Når antallet krefttilfeller øket til 1000 var effisiensen 2-13% bedre. Med ytterligere økning i antall krefttilfeller til 5500 (tilsvarende originalmaterialet), var effisiensen 5-66% bedre. For alder ved siste fødselen, som var noe svakere relatert til brystkreftisikoen, var effisiens av estimatorene noe bedre i analysen som ikke var justert for tid siden fødselen (tradisjonell metode) når antallet krefttilfeller var så lavt som 500 (Tabell 2). Med en økning til 1000 krefttilfeller, gav den justerte analysen (ny metode) best resultat (effisiens 3-5% bedre). Med 5500 krefttilfeller var forbedringen betydelig; effisiens av estimatorene var nå 13-78% bedre i modellen som var justert for effekten av tid siden fødselen. Behovet for et stort antall krefttilfeller i anvendelser av den nye metoden kan henge sammen med at det er viktig å ha et tilstrekkelig antall kvinner uten barn i de eldste aldersgruppene, slik at aldersestimeringen/justeringen beregnet på grunnlag av denne gruppen, blir god nok. Alderseffekten, illustrert ved relativ risiko for 40- vs. 35-årige kvinner, ble generelt noe overestimert (7). Skjevheten øket jo mindre antall krefttilfeller ble.

Signifikansnivået for statistiske tester for lineær sammenheng og heterogenitet for de reproduktive faktorer var tilnærmet likt det nominelle 5% nivået i modellen hvor alderseffekten ble estimert på grunnlag av kvinner uten barn (Tabell 3, ny metode). Styrken på testene ble vesentlig redusert da antallet krefttilfeller gikk ned (Tabell 3). Styrken på testen på avvik fra linearitet var nokså lik i modellen hvor alderseffekten

ble estimert på grunnlag av kvinner uten barn (ny metode) og i drifts-modellen (Tabell 3).

3.2 Sammenligning med resultater basert på alternative modeller

En oversiktsartikkel av Cummings m.fl. (13) tok opp tolkningsmessige problemer med metodene som tidligere hadde vært anvendt for å si noe om tidsrelaterte effekter av graviditeter på kreftisiko. Forfatterne påpekte åpenbare svakheter ved modellene som hadde vært benyttet, bl.a. i arbeidet av Lambe, Hsieh og medarbeidere (14,15). Alternative matematiske modeller som, i likhet med en del tidligere anvendte modeller, omfattet interaksjonsledd med kvinnens alder, ble foreslått for å løse noen av problemene. Hensikten med de ekstra interaksjonsleddene var å unngå at vilkårlige valg av kunstige verdier for reproduktive faktorer hos kvinner uten barn skulle påvirke risikoestimatene for sammenligningen mellom kvinner med og uten barn.

Den lineære avhengigheten mellom kvinnens alder, alder ved fødsel og tid siden fødsel spilte ellers en vesentlig rolle i argumentasjonen for og imot de ulike modellene i arbeidet av Cummings m.fl. (13). Siden de ikke klarte å skille effektene av alder ved fødsel og tid siden fødsel, gikk de til den motsatte ytterlighet, nemlig å postulere at enhver meningsfylt modell måtte gi akkurat de samme predikerte risikoverdier, uansett om den statistiske analysen bygget på alder ved fødsel eller tid siden fødselen. Denne forutsetningen medførte at ytterligere kompliserte interaksjonsledd måtte innføres i modellene. Det ble dermed ikke lenger snakk om gjensidig justering for de aktuelle variablene. Avhengig av hvilken variabel som ble trukket inn ved tolkningen, ville de estimerte relasjonene i noen tilfeller også representere mer kompliserte kvadratiske sammenhenger.

Forfatterne av oversiktsartikkelen overså den enklere og mer direkte løsningen på kolinearitetsproblemet som var brukt i våre kohortstudier (4-6). At også vi innfører kunstige verdier for reproduksjonsfaktorene som en rent teknisk tilpasning til et passende statistikk-program, har ingen betydning for den underliggende modellen som har forskjellig antall parametre for kvinner med og uten barn. Muligens betraktet ikke Cummings og medforfattere denne metoden som brukbar ved analyse av data fra kasus-kontroll-studier. For å illustrere anvendelse av den nye metoden i kasus-kontroll-studier, og også sammenligne resultater fra de alternative modellene, analyserte vi de norske dataene på nytt i en nøstet kasus-kontroll-studie (8). For hvert brystkrefttilfelle ble det trukket ut tilfeldig 5 kontroller. Kontrollene ble matchet på fødselsår, og dataene ble analysert i en betinget logistisk regresjonsmodell. Alderseffekten blir da ikke estimert på samme måte som i kohortstudien, men prinsippet for estimering av de andre parametrene er det samme (8).

I de nye analysene beregnet vi predikerte risiko-verdier både på grunnlag av modellen med gjensidig justering og de ulike interaksjonsmodellene foreslått av Cummings (13). Resultatene fra interaksjonsmodellene viste svært varierende og til dels misvisende risikokurver (8). Små forandringer i modellene medførte vesentlige endringer i de predikerte verdiene. Forfatterne av oversiktsartikkelen (13) kommenterte selv at de inkonsistente resultatene ved tilpasning av modellene til amerikanske data neppe gav god mening, sett fra en biologisk synsvinkel.

Etter vår oppfatning vil den enkle modellen som vi har innført og anvendt i tidligere arbeider, og som vi her har gitt en nærmere beskrivelse av, gi resultater som ligger mye nærmere den praktiske problemstillingen enn de alternative modellene som ble foreslått av Cummings m.fl. (13). Modellen gir mulighet for direkte prediksjon av sammenhengen mellom kreftrisikoen

og de ulike reproduktive faktorene som er av interesse. Metoden er nylig tatt i bruk av andre forskere i kasus-kontroll-studier av kreft i bryst (16) og ovarier (17).

4. VIDERE ARBEID

Resultatene fra simuleringstudien (7) viser at det er viktig å ha svært store datamaterialer for å kunne fastslå betydningen av de aktuelle reproduktive faktorene med tilstrekkelig pålitelighet, kolinearitetsproblemet tatt i betraktning. For å kunne si noe om korttidseffekter av en graviditet er det spesielt viktig å ha mange krefttilfeller blant yngre kvinner, hvor insidensraten generelt er lav. Dersom man skal undersøke interaksjonseffekter mellom ulike reproduktive faktorer, stilles det særdeles store krav til datamaterialet. I Norden har man gode muligheter for å gjennomføre slike analyser på grunnlag av data fra nasjonale registre. Dette er unikt i internasjonal sammenheng.

Det er nylig satt i gang en norsk studie som en videreføring av et tidligere doktorgradsprosjekt (3) for å studere tidsrelaterte effekter av graviditeter på kreftrisiko. Forskningsprosjektet finansieres av Den Norske Kreftforening. Det nye datasettet har 8 års videre oppfølging med hensyn til reproduksjonshistorie og krefttilfeller, og omfatter et betydelig høyere antall krefttilfeller. Dette vil gjøre det mulig å utvide de statistiske modellene basert på den nye teknikken for å omgå kolinearitetsproblemet. Resultatene fra den nye studien forventes å kaste lys over en del ubesvarte spørsmål. Det vil være interessant å undersøke betydningen av tidsrelaterte effekter både av første og senere svangerskap, og spesielt studere interaksjonseffekter mellom de reproduktive faktorene. Slike analyser vil være aktuelle for ulike kreftformer, men de mest detaljerte analysene vil det bare være mulig å utføre for brystkreft, som er den vanligste krefttypen blant kvinner i reproduktiv alder.

REFERANSER

1. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Statistics in Medicine* 1987; **6**: 449-467.
2. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Statistics in Medicine* 1987; **6**: 469-481.
3. Albrektsen G. *Time-related effects of a pregnancy on the risk of female cancers. A prospective study of one million Norwegian women* (thesis). University of Bergen, Norway, 1998.
4. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *British Journal of Cancer* 1995; **72**: 480-484.
5. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. Is the risk of corpus cancer reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *International Journal of Cancer* 1995; **61**: 485-490.
6. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. Reproductive factors and incidence of epithelial ovarian cancer: a Norwegian prospective study. *Cancer Causes and Control* 1996; **7**: 421-427.
7. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. Joint effects on cancer risk of age at childbirth, time since birth and attained age: a solution to a problem of collinearity. *Statistics in Medicine* 1999; **18**: 1261-1277.
8. Heuch I, Albrektsen G, Kvåle G. Modeling effects of age and time since delivery on subsequent cancer risk. *Epidemiology* 1999; **10**: 739-746.

9. Heuch I, Albrektsen G, Kvåle G. Modeling effects of age and time since delivery on subsequent cancer risk. The authors reply. *Epidemiology* 2000; **11**: 481.
10. Pathak DR. Dual effect of first full term pregnancy on cancer risk: empirical evidence and postulated underlying biology. *Cancer Causes and Control* 2002; **13**: 295-298.
11. Brunborg H, Kravdal Ø. Fertility by birth order in Norway: A register based analysis. Report 86/27. Oslo-Kongsvinger: Statistisk sentralbyrå/ Statistics Norway, 1986.
12. NAG. *Fortran Library Manual, Mark 17*. Oxford: NAG Ltd, 1995.
13. Cummings P, Weiss NS, McNight B, Stanford JL. Estimating the risk of breast cancer in relation to the time interval since last term pregnancy. *Epidemiology* 1997; **8**: 488-494.
14. Lambe M, Hsieh C-C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**: 5-9.
15. Hsieh C-C, Lan S-J. Assessment of postpartum risk time-dependent disease risk in case-control studies; an application for examining age-specific estimates. *Statistics in Medicine* 1996; **15**: 1545-1556.
16. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh S-F, Ekblom A, Hsieh C-C. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk. *Cancer Causes and Control* 2002; **13**: 299-305.
17. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003; **12**: 42-46.