

Mukana saa olla funktiolaskin sekä mitä tahansa kirjallista opetus- ja muuta oheismateriaalia.

Merkitse vastauspaperiin ao. kohdalle, suoritanko kurssia tilastotieteen syventävinä opintoina vai aineopintoina.

Vastaa kaikkiin neljään (4) tehtävään. Osa eräiden tehtävien alakohdista, jotka mainitaan erikseen, vaaditaan vain syventävien opintojen suoritukseen, kun taas osa on tarkoitettu vain aineopintoina suoritettaville.

1. Erään päiväntasaajan molemmin puolin sijaitsevan valtion yhdessä maakunnassa tutkittiin imeväiskuolleisuutta eli alle 1-vuotiaiden lasten kuolleisuutta. Tutkimuksen aiheena oli sekä kokonaiskuolleisuus (vasteena minkä tahansa kuolemansyyn aiheuttama kuolema) että syykoh-tainen kuolleisuus (kuolema, jonka on aiheuttanut erityinen kuolemansyy, kuten ripulitauti).

Imeväisikäisten väkiluku maakunnassa oli tutkimusaikana koko ajan 10000 lasta, joista alle 1 kk vanhoja oli 9%, 1–5 kk ikäisiä 42% ja 6–11 kk ikäisiä 49%. Vuosien 2010–2011 kuluessa maakun-nassa eläneistä lapsista kaikkiaan 2000 kuoli alle 1 vuoden ikäisenä, näistä 40% ensimmäisen elinkuukauden aikana, 30% kuoli 1–5 kk ikäisenä; samoin 30% kuoli ehdittyään elää vähintään 6 kk. (8 p.)

- (a) *Vain aineopintoina suoritettaville.* Kuinka suuri oli keskimääräinen imeväiskuolleisuustiheys tässä väestössä näiden vuosien aikana?
- (b) Laske ja raportoi kuolleisuustiheydet kullekin kolmelle ikävälille erikseen.
- (c) Kuinka monta prosenttia tässä väestössä elävänä syntyneistä lapsista selviytyy imeväis-kautensa yli niin, että pääsee elävänä viettämään 1-vuotispäiväänsä? Laske ja raportoi piste-estimaatti tälle osuudelle annetun aineiston pohjalta.
- (d) *Vain syventäviin opintoihin.* Niiden lasten joukossa, jotka vuosina 2010–2011 kuolivat jo ensimmäisen elinkuukauden aikana eli neonataalikaudella, kaikkiaan 500 lapsen kuole-mansyynä oli ripuli. Laske piste-estimaatti riskille eli todennäköisyydelle, että lapsi kuolee nimen omaan ripuliin neonataalikauden aikana.

2. Eräässä Euroopan maassa syntyi 50000 lasta vuonna 2011, joista 400 lapsella diagnosoi-tiin synnynnäinen sydänvika. Tutkija A kävi läpi kaikkien näiden lasten sairauskertomukset. Hän myös hankki valtakunnallisesta reseptitietokannasta tiedot siitä, mitä reseptilääkkeitä äiti oli käyttänyt raskauden 1. kolmanneksen aikana. Osoittautui, että tuossa raskauden vaihees-sa näistä äideistä 20 oli useiden viikkojen ajan käyttänyt jotakin mielialälääkettä. Tutkijalla A ei kuitenkaan ollut aineistossaan yhtään sellaista äitiä, jonka lapsella ei ollut synnynnäistä sydänvikaa.

Tutkija B oli kiinnostunut raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä kaikkien v. 2011 samassa maassa synnyttäneiden äitien joukossa ilman, että hänellä alun perin oli erityistä kiinnostus-ta synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyteen. Hänellä ei ollut mahdollisuutta sisällyttää aineistoonsa kaikkia lapsia. Sen sijaan hän toimi seuraavalla tavalla: Vuoden jokaisena 365 päivänä syntyneiden lasten joukosta hän poimi yksinkertaisella satunnaisotannalla 3 lasta per

päivä, jolloin otokseen tuli kaikkiaan 1095 lasta. Hän hankki samasta reseptitietokannasta tiedot kaikkien otokseensa sisältyneiden lasten äitien lääkityksestä raskauden alkuvaiheessa. Näistä äideistä 50 oli käyttänyt jotakin mielialälääkkeitä useiden viikkojen ajan 1. kolmanneksen aikana.

Saatuun omat aineistonsa kerätyksi tutkijat A ja B tapasivat toisensa, löysivät yhteisen tutkimusintressin, eli he halusivat yhdessä selvittää raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön yhteyttä synnyttävän sydänvian esiintyvyyden kanssa. He yhdistivät omat aineistonsa yhdeksi kokonaisuudeksi. Vastaa tämän yhdistetyn aineiston pohjalta seuraaviin kysymyksiin. (8 p.)

- (a) Millaisin termein kuvaisit tutkimuksen asetelmaa, tutkimusväestöä ja -pohjaa sekä otantastrategiaa?
- (b) Laske ja raportoi tutkittavan vasteen sen (tai niiden) esiintyvyyssuure(id)en (ilmaantumisosuus, ilmaantumistiheys, vallitsevuus) arvo(t) koko tutkimusväestössä, jo(t)ka on mahdollista laskea suoraan annetuista luvuista.
- (c) Tutkijat halusivat siis selvittää synnyttävän sydänvian esiintyvyyden yhteyttä mielialälääkkeiden käyttöön raskauden 1. kolmanneksen aikana. Laske sen (tai niiden) relevant(t)i(e)n vertailuparametri(e)n piste-estimaatit, jotka ovat suoraan johdettavissa annetuista luvuista.
- (d) *Vain syventäviin opintoihin.* Onko annetun aineiston pohjalta mahdollista estimoida vasteen esiintyvyyttä erikseen mielialälääkkeitä käyttäneiden ryhmässä ja niitä käyttämättömien ryhmässä? Jos on, niin raportoi näiden altistusryhmäkohtaisten esiintyvyysslukujen estimaatit.

Tämän tehtäväpaperin erillisenä liitteenä on 7 ensimmäistä sivua artikkelista (Lampi ym. *Duodecim*, 1991), jossa raportoidaan Suomessa toteutettua monivaiheista ympäristöepidemiologista tutkimushanketta. Lue kirjoitus huolellisesti ja vastaa vain sen sisältämän *tapaus-verrokkitutkimuksen* osalta kysymyksiin 3. ja 4.

3. Kloorifenoliartikkeli: tutkimuskysymys ja -asetelma. (7 p.)

- (a) Miten parhaiten muotoilisit tutkimuksen kysymyksen koskien kiinnostavaa syy-seuraussuhdetta?
- (b) Minkälaisin käsittein luonnehtisit tämän tutkimuksen asetelmaa, tutkimusväestöä, tutkimuspohjaa ja otantastrategiaa?
- (c) Mitä teoreettista vertailuparametria tällä asetelmalla voidaan estimoida?
- (d) *Vain syventäviin opintoihin.* Tutkijat sovelsivat kaltaistusta verrokkien valinnassa. Mitä etuja tällä menettelyllä arvelet saavutetun verrattuna täysin satunnaiseen verrokkien valintaan?

4. Kloorifenoliartikkeli: Tulokset ja pohdinta. (7 p.)

- (a) Miten tiivistäisit ja tulkitsisit tutkimuksen päätulokset?
- (b) Liittyikö vasteiden ja/tai selittävien tekijöiden mittaamiseen tai luokitteluun sellaisia virhelähteitä, jotka voisivat aiheuttaa olennaista harhaa lopputuloksiin? Voidaanko sanoa jotain tämän harhan tai näiden harhojen todennäköisestä suunnasta? Perustele.
- (c) Voidaanko päätellä mitään vastauskadon mahdollisesti aiheuttamasta harhasta ja sen suunnasta lopputuloksissa? Perustele.

KLOORIFENOLIALTISTUKSEEN LIITTYVÄ SYÖPÄVAARA ETELÄSUOMALAISESSA KUNNASSA

Pentti Lampi, Timo Hakulinen, Tapio Luostarinen, Eero Pukkala ja
Lyly Teppo

Kloorifenolit ovat saastuttaneet juomavettä ja järveä Kärkölen kunnan Järvelässä luultavasti vuosikymmenien ajan. Geologiset olot, pohjaveden virtaukset ja kemialliset analyysit viittasivat siihen, että paikkakunnan saha on ainoa todennäköinen saastelähde. Syövän ilmaantuvuutta Kärkölen kunnassa (puolet kunnan asukkaista asuu Järvelässä) verrattiin ilmaantuvuuteen paikallisen kansanterveystyön kuntainliiton muissa osissa ja TAYS:n syövänhoidon vastualueen ilmaantuvuuden perusteella odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen. Pehmytkudossarkooman ja non-Hodgkin-lymfoomien ilmaantuvuus oli Kärkölässä suurentunut. Juomavedestä saatuun kloorifenoli-altistukseen liittyvät vaarasuhteet olivat tapaus-verrokkitutkimuksessa ykköstä suuremmat (ei merkitsevät) non-Hodgkin-lymfoomassa ja leukemiassa. Kloorifenolien saastuttaman järven kalojen syöntiin liittyi merkittävästi suurentunut non-Hodgkin-lymfooman vaara. Kun juomavesialtistuksen tutkimusta täydennettiin asuinpaikka-analyysillä, ilmeni, että kloorifenoli-altistuksella saattaa olla osuutta myös pehmytkudossarkoomien ilmaantuvuuden kasvuun. Vastaavanlaisia havaintoja on mahdollisesti tehtävissä muuallakin Suomessa, sillä kloorifenoleja on ollut käytössä sadoilla sahoilla eri puolilla maata.

Kärkölen keskustaajaman Järvelän vesijohtovedessä todettiin marras-joulukuussa 1987 suuria kloorifenolien kokonaispitoisuuksia (70—140 µg/l). Myöhemmin havaittiin syvällä pohjavedessä taajaman vedenottamon ja paikallisen sahan välisellä alueella kloorifenoleja 56 000—190 000 µg/l. Kyseinen saha tuottaa vaneria, lastulevyä ja sahatavaraa. Siellä oli käytetty ainakin 1940-luvulta lähtien vuoteen 1984 KY-5-nimistä lahonestoainetta estämään puutavaran sinisty-

mistä. Aineen pääkomponentti on fungisidi tetra-kloorifenoli.

Kansainvälisen Syöväntutkimuskeskuksen (IARC) arvion mukaan työperäisen kloorifenoli-altistuksen karsinogeenisuudesta on saatu osittaista näyttöä (International Agency for Research on Cancer 1986, 1987). Sahatyössä saadun työperäisen altistuksen lisäksi Järvelässä on otettava huomioon myös saastuneesta juomavedestä ja kalasta saatu altistus (Lampi ym. 1990).

Järvelän väestön kloorifenolialtistuksen suhdetta syöpävaaraan tutkittiin kahdella tapaa: syöpän ilmaantuvuuden maantieteellisiä eroja ja aikatrendejä arvioitiin kuntatasolla käyttäen väestöpohjaista, maanlaajuista Suomen Syöpärekisteriä. Tapaus-verrokkitutkimukseen valittiin pehmytkudossarkooma, lymfoomat, virtsarakkosityöpä, paksusuolisyöpä ja leukemia. Maksa- ja nenäsyövät, jotka kirjallisuuden perusteella niin ikään liittyvät kloorifenoli- tai sahatyöaltistukseen (International Agency for Research on Cancer 1986), olivat liian harvinaisia tapaus-verrokkitutkimukseen.

AINEISTO JA MENETELMÄT

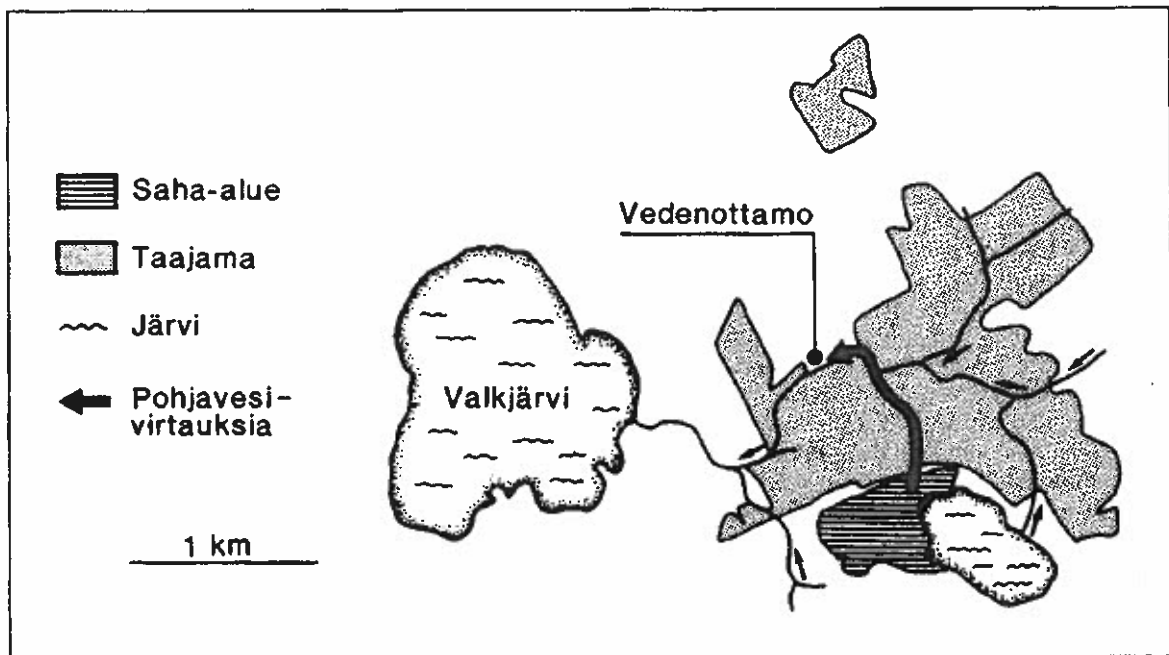
Tutkimusalue. Kärkölä on eteläsuomalainen 5 300 asukkaan kunta, jossa on pääasiassa maatalousvaltainen haja-asutusalue ja teollistunut yli 2 000 asukkaan keskustaajama Järvelä. Kärkölä ja sen naapurikunnat Hollola ja Koski HI muodostavat Tiirismaan kansanterveystyön kuntainliiton (asukkaita yli 27 000) (kuva 1), joka on osa TAYS:n syövänhoidon vastuualueita (asukkaita 1.1 miljoonaa). Saha lautatarhoineen sijaitsee luode-kaakkosuuntaisella harjulla, tärkeällä pohjavesialueella (kuva 2). Harjun ydinosa kulkee saha-alueen länsiosan läpi. Tästä harjasta purkautuu pohjavettä Järvelän vedenottamon suuntaan. Vedenottamoon on sahalta noin 800 m



K u v a 1. Tiirismaan kansanterveystyön kuntainliiton kunnat ja Järvelän asutuskeskuksen (J) sijainti.

ja lautatarhalla, joka sijaitsee sahalla kaakkoon, noin 3 400 m. Järvelän vedenottamo oli käytössä vuodesta 1962. Se jakoi pohjavettä vesijohtoverkon kautta lähes 3 500:lle Kärkölään asukkaalle. Vedenottamo suljettiin 1987.

Kloorifenolimittaukset. Syksyllä 1985 sahan luoteispuolel-



K u v a 2. Järvelän kartta, johon on merkitty saha-alue, asutusalue, maanalainen pohjavesivirtaus, vedenottamo ja Valkjärvi.

la sijaitsevan kaivon veden kokonaiskloorifenolipitoisuus oli 0,1—0,4 µg/l. Samaan aikaan lautatarhan luoteispuolelta otettu pohjavesinäyte oli puhdas. Kesä- ja syyskuussa 1987 pohjavedestä mitattu pitoisuus oli sahan ja lautatarha-alueen eri näytteenottopisteissä 0,9—4,1 µg/l.

Marras- ja joulukuussa 1987 vedenottamon vedessä todettiin suuria pitoisuuksia. Marraskuussa pitoisuus oli 70 µg/l ja joulukuussa 140 µg/l. Sen jälkeen pitoisuus suureni vedenottamalla edelleen arvoon 250 µg/l. Myöhemmin mitattiin sahan ja vedenottamon väliseltä alueelta pohjavedestä pitoisuuksia 56 000—190 000 µg/l. Tämä osoittaa, että kloorifenolit voivat kulkeutua suotuisissa maaperä- ja pohjavesiolioissa pitkiä matkoja.

Tiirismaan kuntainliiton kuntien muiden pohjavesialueiden kloorifenolipitoisuudet tutkittiin ottamalla näyte 24 pisteestä. Näytteet olivat puhtaita: 2,4,6-trikloorifenolin pitoisuudet olivat alle 0,015 µg/l, 2,3,4,6-tetrakloorifenolin alle 0,028 µg/l ja pentakloorifenolin alle 0,040 µg/l. Järvelän taajaman lähellä olevan Valkjärven (kuva 2) todettiin myös saastuneen. Järviveden kloorifenolipitoisuus oli 2,6—11,0 µg/l. Valkjärvi on paikallisen kotitarvekalastuksen kannalta tärkeä. Valkjärven kalojen kokonaiskloorifenolipitoisuus vaihteli: se oli ahvenissa 175 µg/kg ja kuhissa 925 µg/kg (Lampi ym. 1990). Tulokset on ilmoitettu tuorepaina kohti.

Virtsan kloorifenolipitoisuuksien perusteella voitiin osoittaa, että saastunutta vettä juonut tai saastuneen järven kaloja syönyt väestö oli todella altistunut kloorifenoleille (Lampi ym. 1990). Läheisen haja-asutusalueen maanviljelijät, jotka eivät olleet altistuneet vedelle eivätkä kalalle, olivat altistuneet fungisideille työssään.

Sahan ainakin 1940-luvulta vuoteen 1984 käyttämä fungisidiliiuos sisältää 2,3,4,6-tetrakloorifenolia (75—85 % kloorifenolien kokonaisuudesta), pentakloorifenolia (5—15 %) ja 2,4,6-trikloorifenolia (5—15 %) (Lampi ym. 1990). Teknisissä ja kaupallisissa tuotteissa on todettu epäpuhtauksina myös polykloorattuja dibentso-p-dioksiineja (PCDD) ja dibentsofuraaneja (PCDF). Saastunutta juomavettä käyttäneet eivät kuitenkaan olleet altistuneet PCDD:lle eivätkä PCDF:lle (Lampi ym. 1990).

Ilmaantuvuustrendit ja -erot. Syöväen ilmaantuvuustiedot Tiirismaan kuntainliiton alueelta vuosilta 1953—86 saatiin Suomen Syöpärekisteristä. Syöväen ilmaantuvuutta Kärkölässä verrattiin ilmaantuvuuteen Hollolan-Kosken alueella ja odotettuun ilmaantuvuuteen, joka laskettiin TAYS:n vastuualueen lukujen perusteella.

Viisivuotisjaksojen havaitut ja odotetut tapausmäärät analysoitiin Poissonin regressiolla (Breslow ja Day 1987); ensimmäinen ajanjakso oli kuitenkin nelivuotinen (1953—56). Odotetut tapausmäärät laskettiin erikseen naisille ja miehille kuntien henkilövuosien ja TAYS:n vastuualueen sukupuoli- ja viisivuotisikäryhmittäisten ilmaantuvuuslukujen avulla. Ilmaantuvuusasteet (vaarasuhteet) laskettiin toisaalta Kärkölässä ja Hollolan—Kosken alueen, toisaalta Kärkölässä ja TAYS:n vastuualueen lukujen välille. Myös peräkkäisten viisivuotisjaksojen väliset keskimääräiset vaarasuhteen muutokset laskettiin. Eryistä huomiota kiinnitettiin niihin syöpämuotoihin, jotka oli valittu tapaus-verrokkitutkimukseen.

Tapaus-verrokkitutkimus. Kaikki valittuihin syöpiin (paksusuoli-, virtsarakko- ja pehmytkudossyöpä, lymfoomat, leukemia) vuosina 1967—86 sairastuneet Tiirismaan kuntainliiton asukkaat otettiin mukaan tutkimukseen. Kutakin syöpätaipaisuutta kohden valittiin väestörekisteristä neljä verrokkia. Verrokkien oli oltava elossa ja asuttava Tiirismaan kuntainliiton alueella syöpätapausten toteamisen aikaan. Verrokkit kaltaistettiin sukupuolen ja iän mukaan (± 2 vuotta). Jokaiselle potilaalle ja verrokkille lähetettiin kyselylomake, jossa tiedusteltiin työhistoriaa, juomaveden ja muun talousveden käyttöä, käytetyn kalan alkuperää ja määrää, keittoruoan käyttötaajuutta ja tupakointitotumuksia. Jos tavoiteltu henkilö oli kuollut, otettiin yhteyttä lähiomaiseen. Kuolleiden syöpäpotilaiden verrokkit saattoivat olla eläviä ja päinvastoin.

Vastaukset analysoitiin EPIXACT-ohjelmiston (EGRET 1988) tarkoilla kontingenssitaulukkojen menetelmillä (Mehta ym. 1986). Vaarasuhteet laskettiin useille altistusmuuttujille ja niiden yhdistelmille. Muuttujista tärkeimmät liittyivät sahatyöhön, fungisidialtistukseen (KY-5), Järvelän juomaveden käyttöön ja Valkjärven kalojen syöntiin. Niitä kutsutaan jäljempänä avainaltistuksiksi. Kaikki altistusmuuttujat olivat kaksiluokkaisia (kyllä/ei). Avainaltistusyhdistelmät muodostettiin seuraavasti: henkilö katsottiin altistuneeksi, jos hänen vastauksensa oli myönteinen ainakin yhteen yhdistelmän kysymykseen, ja altistumattomaksi määriteltiin henkilö, jonka vastaus oli kaikkiin kysymyksiin kielteinen. Muuten avainaltistusyhdistelmää pidettiin tuntemattomana (ainakin yhden avainaltistuksen osalta tieto oli tällöin tuntematon).

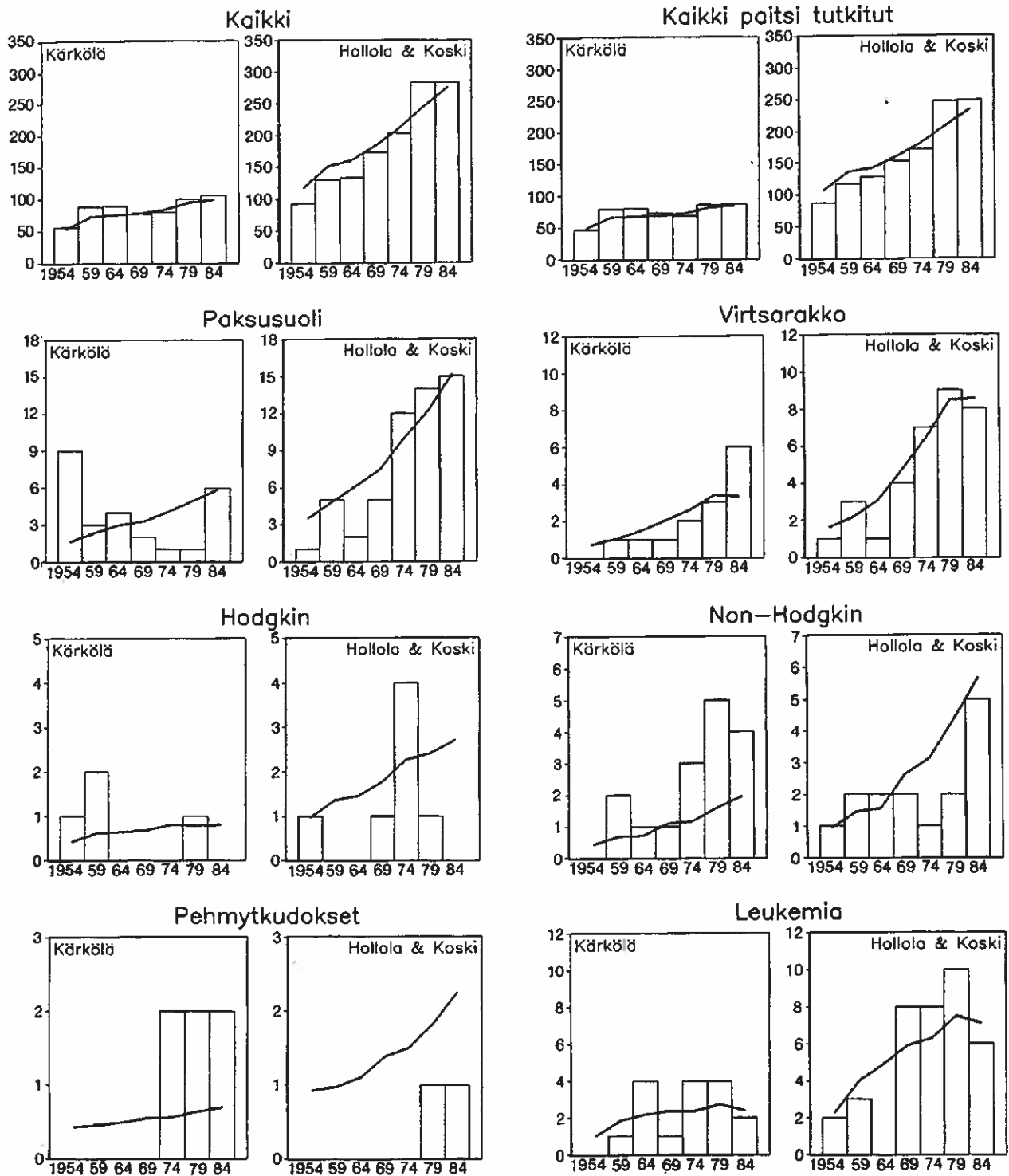
Tutkimukseen hyväksyttiin vain ne kaltaistuksen tuloksena syntyneet tapaus-verrokkiryhmät, joissa sekä potilaalta että ainakin yhdeltä verrokkilta oli saatu vastaus kyselyyn. Analyysissä tuloksiin vaikuttivat vain ryhmät, joissa ainakin yhden verrokin altistuminen erosi potilaan altistumisesta. Yksilöt, joiden altistusta ei tiedetty, suljettiin pois vertailusta kyseisen muuttujan osalta.

Pehmytkudossarkoomaan ja non-Hodgkin-lymfoomaan sairastuneiden ja vastaavien verrokkien tuntematon juomavesialtistus arvioitiin tarkan asuinpaikkatiedon perusteella. Päätös todennäköisestä juomavesialtistuksesta tehtiin tietämättä, oliko kyseessä potilas vai verrokki. Näin saatuaan lisätietoon liittyvät tulokset on esitetty erikseen.

TULOKSET

Ilmaantuvuustrendit ja -erot. Syöväen kokonaisilmaantuvuus oli Kärkölässä kunnassa suunnitteen sama kuin TAYS:n vastuualueen lukujen perusteella laskettu odotettu ilmaantuvuus (kuva 3). Yksittäisten syöpien ilmaantuvuusluvuissa oli kuitenkin selviä eroja.

Kärkölässä todettiin vuosina 1953—56 yhdeksän paksusuolisyöpätapausta; odotettu määrä oli 1,6. Kullakin kolmella viimeisellä viisivuotisjaksolla oli Kärkölässä ilmaantunut kaksi pehmyt-



Kuva 3. Uusien syöpätapausten havaitut määrät (pylväät) ja odotetut määrät (käyrät) Kärkölässä (altistusalue) ja Hollolan—Kosken alueella viisivuotisiajaksoittain 1953—86. Pylväiden alla olevat luvut tarkoittavat kyseisen vuosijakson keskimäästä vuotta.

T a u l u k k o 1. Muutamien syöpämuotojen vaarasuhteet (RR) 95 %:n luottamusväleinen (95 % CI) vuosina 1953—86 (miehet ja naiset yhdistettynä). RR 1 = Kärkölen ja Hollolan—Kosken alueen välinen vaarasuhde, RR 2 = Kärkölen ja TAYS:n vastualueen välinen vaarasuhde. RR 2:n muutos tarkoittaa peräkkäisten viisivuotiskasojen välisten RR 2 -muutosten keskiarvoa vuosina 1953—86.

Syöpämuoto	RR 1 (95 % CI)	RR 2 (95 % CI)	RR 2:n muutos (95 % CI)
Paksusuolisyöpä	1.1 (0.7, 1.8)	1.0 (0.7, 1.5)	0.7 (0.6, 0.9)
Virtsarakkosalisyöpä	1.0 (0.6, 1.9)	1.0 (0.6, 1.6)	1.3 (0.9, 1.9)
Pehmytkudossarkooma	8.9 (1.8, 44)	1.6 (0.7, 3.5)	1.8 (1.0, 3.3)
Hodgkinin tauti	1.5 (0.4, 5.0)	0.8 (0.3, 2.2)	0.6 (0.4, 1.1)
Muut lymfoomat	2.8 (1.4, 5.6)	2.1 (1.3, 3.4)	1.1 (0.8, 1.5)
Leukemia	1.1 (0.6, 2.0)	1.1 (0.7, 1.7)	1.1 (0.8, 1.5)
Muut syöväät	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	1.0 (0.9, 1.0)
Kaikki syöväät	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	1.0, (0.9, 1.0)

kudossarkoomaa, kun odotettu määrä oli 0.6. Hollolan—Kosken alueella todettiin kaksi pehmytkudossarkoomatapausta, mikä on odotettua määrää vähemmän.

Non-Hodgkin-lymfomien osalta Kärkölen havaitut luvut olivat suuremmat kuin odotetut. Virtsarakkosalisyövässä, Hodgkinin taudissa, leukemiassa tai muissa syöväissä ei eroja ollut havaittavissa.

Kun kaikki ajanjaksot otetaan huomioon paksusuolisyövän riski oli Kärkölessä TAYS:n vastualueen ilmaantuvuuden perusteella lasketun odotetun riskin suuruinen (taulukko 1). Pehmytkudossarkoomat olivat Kärkölessä paljon yleisempiä kuin Hollolan—Kosken alueella ($p < 0.05$), ja non-Hodgkin-lymfomien ilmaantuvuus oli Kärkölessä suunnilleen kaksinkertainen verrattuna TAYS:n vastualueen perusteella laskettuun odotettuun ilmaantuvuuteen ($p < 0.05$). Yksikään vaarasuhteista ei lisääntynyt merkittävästi ajan myötä (taulukko 1).

Kaksikymmenvuotisjaksolla 1967—86 Kärkölessä ilmaantui yksi naisten ja kolme miesten maksasyöpätapausta (1.8 odotettua tapausta sekä miehillä että naisilla). Yhtään nenäsyöpää ei todettu tuona ajanjaksona (0.9 odotettua), mutta 1953—66 ilmaantui kaksi tapausta (0.9 odotettua).

Tapaus-verrokkitutkimus. Neljä tapausta 177:stä tapaus-verrokkitutkimukseen periaattees-

sa kelpollisesta ilmoitettiin Syöpärekisteriin tutkimuksen aloittamisen jälkeen 1988. Tutkimuksen 173 potilaalle löytyi 688 verrokkia. Ainakin yhteen avainaltistusta koskevaan kysymykseen saatiin tieto 123 potilaalta tai potilaan omaiselta (71 %) ja 494 verrokkilta tai verrokin omaiselta (72 %). Vastausten peittävyys oli paras harvinaisimpien syöpien eli pehmytkudossarkooman ja Hodgkinin taudin osalta (taulukko 2).

Potilas poistettiin analyysistä, jos hänen verrokeiltaan ei ollut käytettävissä vastauksia, ja verrokkit poistettiin samalla perusteella. Täten lopullinen keskimääräinen tapaus-verrokkisuhde oli noin 1:3 alkuperäisen suhteen 1:4 sijasta. Altistuneiden potilaiden ja verrokkien suhde $> 1/3$

T a u l u k k o 2. Tapaus-verrokkitutkimukseen soveltuvien syöpätapausten kokonaismäärät sekä avainaltistuksia (juomavesi, kala, sahatyö ja fungisidit) koskeviin kysymyksiin vastanneiden potilaiden prosenttiosuuden vaihteluväli (pienin ja suurin osuus).

Syöpämuoto	Potilaita	Pienin osuus (%)	Suurin osuus (%)
Paksusuolisyöpä	56	59	64
Virtsarakkosalisyöpä	40	68	73
Pehmytkudossarkooma	8	75	75
Hodgkinin tauti	7	71	86
Muut lymfoomat	23	61	74
Leukemia	43	58	65

T a u l u k k o 3. Informatiivisten eli altistustiedoiltaan heterogeenisten tapaus-verrokkiryhmien määrät sekä näihin ryhmiin kuuluvien verrokkien määrät eri avainaltistusten osalta.

Syöpämuoto	Juomavesi		Kala		Sahatyö		Fungisidi	
	Ryhmiä	Verrokkeja	Ryhmiä	Verrokkeja	Ryhmiä	Verrokkeja	Ryhmiä	Verrokkeja
Paksusuolisyöpä	6	15	2	4	10	30	1	4
Virtsarakkosityöpä	5	14	2	4	11	35	2	8
Pehmytkudossarkooma	1	4	—	—	1	3	—	—
Hodgkinin tauti	1	3	—	—	3	10	—	—
Muut lymfoomat	9	29	3	11	5	14	1	2
Leukemia	6	19	1	3	9	26	5	16

osoittaa karkeasti, että altistukseen liittyy lisävaara. Vastaavasti suhde $<1/3$ viittaa altistukseen liittyvään pienentyneeseen vaaraan. Avainaltistuksiin liittyvät aineistot pienenevät huomattavasti, kun mukaan otettiin vain analyysihin vaikuttavat tapaus-verrokkiryhmät (taulukko 3).

Paksusuolisyövän osalta yksikään altistuksiin tai altistusryhmiin liittyvistä vaarasuhteista ei ollut suurentunut (taulukko 4). Suurin oli maanviljelyyn liittyvä vaarasuhde (2.1), joka ei kuitenkaan eronnut merkitsevästi ykkösestä. Merkitseviä eroja ei havaittu myöskään virtsarakkosityövässä, jonka suurimpien vaarasuhteiden (esim. sahatyö vähintään viisi vuotta: vaarasuhde 3.2)

luottamusvälit olivat suuret.

Kun pehmytkudossarkooma-aineiston tuntemattomat juomavesitiedot täydennettiin asuinpaikkatiedoilla, kaksi potilasta, joiden juomavesialtistus oli tuntematon, luokiteltiin altistuneiksi. Vaarasuhde oli 4.0 mutta luottamusväli suuri (taulukko 5). Maanviljelyyn liittyvä vaarasuhde oli pienempi kuin yksi, mutta tässäkin luottamusväli oli suuri.

Vain yksi Hodgkin-potilas oli altistunut, ja vaarasuhteen kapeinkin 95 %:n luottamusväli ulottui nollassa 24:ään. Non-Hodgkin-lymfomien osalta todettiin merkitsevästi ($p < 0.05$) suurentunut kalansyöntiin liittyvä vaarasuhde

T a u l u k k o 4. Paksusuoli- ja virtsarakkosityövän vaarasuhteet (RR) 95 %:n luottamusvälineen (95 % CI) eri altistusten ja altistusyhdistelmien osalta sekä altistuneiden potilaiden ja altistuneiden verrokkien määrät (P/V).

Altistus, altistusyhdistelmä	Paksusuolisyöpä			Virtsarakkosityöpä		
	RR	(95 % CI)	P/V	RR	(95 % CI)	P/V
Juomavesi	0.4	(0.0, 4.1)	1/5	0.6	(0.0, 5.1)	1/5
Juomavesi vähintään 5 v	0.6	(0.0, 5.5)	1/4	1.4	(0.0, 28)	1/2
Kala	—	(—, 9.0)	—/2	—	(—, 11)	—/3
Juomavesi tai kala	0.3	(0.0, 3.2)	1/6	0.4	(0.0, 3.7)	1/7
Sahatyö	0.2	(0.0, 1.6)	1/12	1.1	(0.2, 4.4)	4/13
Sahatyö vähintään 5 v	—	(—, 2.5)	—/5	3.2	(0.4, 39)	3/5
Juomavesi tai kala tai sahatyö	0.3	(0.0, 1.2)	2/17	0.6	(0.1, 2.3)	4/19
Fungisidi	—	(—, 160)	—/1	2.5	(0.0, 220)	1/2
Juomavesi tai kala tai fungisidi	0.3	(0.0, 2.4)	1/7	0.4	(0.0, 3.2)	1/9
Maanviljely	2.1	(0.8, 5.7)	20/45	0.8	(0.3, 2.3)	12/51

T a u l u k k o 5. Pehmytkudossarkoomien vaarasuhteet (RR) 95 %:n luottamusväleinen (95 % CI) muutamien altistusryhmien osalta sekä altistuneiden potilaiden ja altistuneiden verrokkien määrät (P/V).

Altistusryhmä	RR (95 % CI)	P/V
Juomavesi tai asuinpaikka	4.0 (0.3, 55)	3/2
Juomavesi tai kala tai fungisidi tai asuinpaikka	4.0 (0.3, 55)	3/2
Maanviljely	0.6 (0.1, 6.1)	2/8

(taulukko 6). Kun juomavesialtistusta täydennettiin asuinpaikkatiedoilla, suhteeksi tuli 3.4 ($p = 0.05$). Kloorifenolialtistukseen liittyvä leukemian lisäriski ei ollut merkitsevä.

Tutkimukseen valitut syövät yhdessä eivät paljastaneet mitään vaarasuhdetta, joka olisi ollut merkitsevästi ykköstä suurempi. Keittojen syönnin tai tupakointiin liittyvät vaarasuhteet eivät eronneet merkitsevästi ykkösestä minkään tarkastellun syövän osalta.

POHDINTA

Tutkimuksen tavoitteena oli saada selville, liittyykö kloorifenoleiden saastuttaman veden tai kalan nauttimiseen suurentunut riski sairastua syöpään. Pääpiirteissään Kärkölan väestön syöpävaara vastasi sekä Hollolan—Kosken alueen että TAYS:n vastuualueen väestön syöpävaaraa. Vaikka Tiirismaan kuntainliitto sijaitsee TAYS:n vastuualueen itäosassa, syövän ilmaantuvuudet ovat alueilla suunnilleen samat (Pukkala ym. 1987).

Poikkeuksiakin oli. Pehmytkudossarkoomien suurentunutta ilmaantuvuutta ei tapaus-verrokkitutkimuksessa voitu yhdistää kloorifenolialtistuksiin. Asuinpaikka-analyysin tuoma täydentävä tieto viittasi kuitenkin tällaiseen mahdollisuuteen (vaarasuhde = 4).

Non-Hodgkin-lymfoomien tulokset koskevat vain imusolmukekasvaimia. Jos otetaan huomioon kaksi Kärkölässä todettua imusolmukkeiden ulkopuolista lymfoomaa, vaarasuhteet pienenevät hieman: 1.6:een verrattuna TAYS:n vastuualueeseen ja 2.0:aan verrattuna Hollolan—Kos-

T a u l u k k o 6. Non-Hodgkin-lymfoomien ja leukemian vaarasuhteet (RR) 95 %:n luottamusväleinen (95 % CI) eri altistusten ja altistusryhmien osalta sekä altistuneiden potilaiden ja altistuneiden verrokkien määrät (P/V).

Altistus, altistusryhmä	Non-Hodgkin-lymfoomat			Leukemia		
	RR (95 % CI)	P/V		RR (95 % CI)	P/V	
Juomavesi	2.7 (0.5, 15)	5/9		2.6 (0.3, 20)	3/5	
Juomavesi vähintään 5 v	2.8 (0.4, 20)	4/6		3.5 (0.3, 48)	2/3	
Kala	∞ (1.1, ∞)	3/1		— (—, 120)	—/1	
Juomavesi tai kala	6.9 (1.1, 74)	6/9		2.4 (0.3, 19)	3/5	
Sahatyö	0.7 (0.0, 6.8)	1/4		3.1 (0.7, 16)	5/5	
Sahatyö vähintään 5 v	0.9 (0.0, 11)	1/3		4.7 (0.7, 54)	4/3	
Juomavesi tai kala tai sahatyö	5.7 (0.9, 62)	6/11		2.8 (0.6, 15)	6/8	
Fungisidi	∞ (0.1, ∞)	1/—		2.1 (0.2, 18)	2/3	
Juomavesi tai kala tai fungisidi	6.5 (1.1, 70)	6/9		2.4 (0.4, 14)	4/6	
Juomavesi tai asuinpaikka	3.4 (1.0, 12)	9/16		
Juomavesi tai kala tai fungisidi tai asuinpaikka	5.2 (1.4, 24)	10/16		
Maanviljely	0.9 (0.1, 4.9)	6/17		1.2 (0.4, 3.6)	12/30	

.. = asuinpaikkaselvitystä ei tehty: tieto puuttuu