

Anhang 4

Bias durch Überdiagnose von papillären Mikrokarzinomen

Bias durch Überdiagnose von papillären Mikrokarzinomen

H. Bertelsmann

AG Epidemiologie und Medizinische Statistik
Universität Bielefeld

Dezember 2004

Bias durch Überdiagnose von papillären Mikrokarzinomen

Symptomatischer Schilddrüsenkrebs ist bei jungen Erwachsenen eine seltene Erkrankung. Die Inzidenzen liegen in Europa ungefähr bei 2,5 pro 100000 Personen und Jahr. Sehr viel höhere Prävalenzen wurden in Autopsiestudien gefunden, hier lag der Anteil von zuvor unentdeckten Schilddrüsentumoren zwischen 2% und 30% (Details und Literatur siehe Anhang 1, Kapitel 5). Dabei handelte es sich fast ausschließlich um Tumoren mit einem Durchmesser von weniger als 1cm, so genannte Mikrokarzinome. Aufgrund einer verbesserten Ultraschall-Diagnostik werden diese Mikrokarzinome zunehmend diagnostiziert wodurch sich die Inzidenz für Schilddrüsenkrebs erhöht, ohne dass sich die tatsächlichen Fallzahlen verändern. Insbesondere in systematischen Screeningprogrammen oder bei einer erhöhten Aufmerksamkeit der Bevölkerung gegenüber der Erkrankung ist mit einer solchen Überdiagnose zu rechnen. Im Gegensatz zu der erwünschten Früherkennung von Krebsfällen in einem frühen Stadium der Erkrankung handelt es sich hier tatsächlich um zusätzliche Fälle, die ohne das Screening zum größten Teil zu Lebzeiten der betroffenen Menschen nicht symptomatisch geworden wären.

Der Anstieg der Krebs-Fallzahlen nach einem Expositionereignis wie dem Tschernobyl-Unfall kann teilweise auf eine solche Überdiagnose zurückgehen, wodurch ein Risikoschätzer für den Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankungswahrscheinlichkeit beeinflusst werden kann.

Im der folgenden Simulation soll, angelehnt an die Situation nach dem Tschernobyl-Unfall, der Einfluss einer Überdiagnose von papillären Mikrokarzinomen in der Schilddrüse für verschiedene Szenarien beschrieben werden. Dargestellt wird die Situation jeweils sowohl für eine individuelle Kohortenstudie als auch für eine ökologische Analyse.

Annahmen für die Simulation

Die simulierte Population besteht aus 100 Clustern mit jeweils 600 Personen, die über 10 Jahre beobachtet werden. Insgesamt werden 600000 Personenjahre beobachtet. Die Simulationsparameter wurden so gewählt, dass ohne den Einfluss von Mikrokarzinomen kein ökologischer Bias entsteht. Der ökologische Risikoschätzer und der individuelle Risikoschätzer sind nahezu gleich.

In der Simulation wird davon ausgegangen, dass in der Schilddrüse zwei Arten von Karzinomen entstehen können, die sich mikro-biologisch nicht voneinander unterscheiden.

Typ1-Karzinome, die kontinuierlich wachsen und nach einer Latenzzeit klinisch relevant werden. $\exp(\alpha)$ sei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines solchen Karzinoms für nicht-exponierte Personen und $\exp(\beta)$ das relative Risiko. In einer Population liegt ein kleiner Anteil dieser Karzinome als Mikrokarzinome vor, der größere Anteil hat einen Durchmesser $>1\text{cm}$ und wird hier als Makrokarzinome bezeichnet. Um eine stabile Schätzung zu erhalten, wird die Grundwahrscheinlichkeit unrealistisch hoch angesetzt.

Typ2-Karzinome, die bei einer Größe von $<1\text{cm}$ ihr Wachstum einstellen. Diese Karzinome werden nicht symptomatisch und werden nur im Zuge von Screeningmaßnahmen entdeckt. Es wird angenommen, dass das Auftreten dieser Mikrokarzinome von der Strahlenexposition unabhängig ist..

Für die Personen werden drei Merkmale erzeugt, eine Exposition, die Wahrscheinlichkeit an einem Typ1-Karzinom zu erkranken und die Wahrscheinlichkeit an einem Typ2-Karzinom zu erkranken. Mit diesen Wahrscheinlichkeiten werden binominalverteilte Zufallsvariablen simuliert, die das tatsächliche Auftreten der Erkrankung darstellen.

Exposition: Mittelwert: 1,00
 Varianz: 0,6
 Gruppenmittelwerte: zwischen 0,02 und 2, schrittweise um 0,02 steigend
 Varianz innerhalb der Gruppe: 0,2
 Verteilung: normalverteilt

Erkrankung: 1. Expositionsabhängige Fälle
 Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung:

$$P(x) = \frac{\exp(\alpha + \beta x)}{1 + \exp(\alpha + \beta x)}$$

mit $\alpha=-8,3$ Baselinewahrscheinlichkeit 2,49 pro 10.000 Personenjahre
 und $\beta=2$ OR: 7,39

Tumorgröße: 80% >1cm, Diagnosewahrscheinlichkeit 100%;
 20% <1cm, Diagnosewahrscheinlichkeit 20%

2. Expositionsunabhängige Fälle

Erkrankungswahrscheinlichkeit 0%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%.

Diagnosewahrscheinlichkeit: 20%

Die simulierten Daten wurden anschließend sowohl auf individueller Ebene als auch auf Gruppenebene ausgewertet. Auf individueller Ebene wurde die Abhängigkeit der individuellen Erkrankung von der individuellen Exposition mit der Logistischen Regression untersucht, auf Gruppenebene wurde die Abhängigkeit der Logits der Erkrankungsrate von den Expositions-Mittelwerten der Gruppen in einer Linearen Regression modelliert.

1. Simulation: Diagnose der Mikrokarzinome unabhängig von der Exposition

Die Wahrscheinlichkeit, mit der Mikrokarzinome diagnostiziert werden, ist unabhängig von der Exposition. Diese Situation entspricht der Realität, wenn die Höhe der Exposition nicht bekannt ist und die Ausstattung mit Diagnosegeräten und die Besorgnis der Bevölkerung im ganzen Studiengebiet gleich ist.

2. Simulation: Diagnose der Mikrokarzinome abhängig von der Exposition

In der Realität ist der Anteil diagnostizierter Mikrokarzinome an der Prävalenz der Mikrokarzinome insgesamt wahrscheinlich nicht unabhängig von der Strahlenexposition. Es ist zu erwarten, dass in höher exponierten Gebieten eine große Besorgnis von Seiten der Bevölkerung und der Ärzte vorliegt. In diesen Gebieten werden auch bevorzugt neue, leistungsstärkere Ultraschallgeräte angeschafft. Im zweiten Simulationsansatz ist daher die Wahrscheinlichkeit für vorhandene Mikrokarzinome diagnostiziert zu werden abhängig von der mittleren Exposition des Clusters.

Ergebnisse

Um den Einfluss der zusätzlich diagnostizierten Mikrokarzinome auf die Zahl der beobachteten Tumoren zu betrachten, wurden exemplarisch eine Wahrscheinlichkeit von 0,20

bzw. 0,01 gewählt („Diagnoserate“: Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikrokarzinom erkannt wird).

Simulation 1: Kein Zusammenhang zwischen Exposition und Diagnoserate

Tabelle 1: Ergebnisse der Simulationsstudie: (1) Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikrokarzinom diagnostiziert wird ist 0,2; (2) es besteht kein Zusammenhang zwischen Exposition und Diagnoserate.

Anteil Mikrokarzinome in der Population	RR (Individuelle Auswertung)	RR (Ökologische Auswertung)	Anteil Mikrokarzinome unter Tumoren	Fälle gesamt
0%	2,997	2,0168	0,0472%	1.760
2%	0,744	0,665	58%	4.229
5%	0,3954	0,3613	78%	7.811
10%	0,2216	0,2074	87%	13.806
20%	0,1155	0,1112	92%	25.759
30%	0,0805	0,0772	95%	37.711

Bei einer Diagnoserate der Mikrokarzinome von 20% kommt bereits bei der kleinsten in Autopsiestudien gefundenen Prävalenz der Mikrokarzinome, 2%, zu erheblichen Abweichungen des Risikoschätzers. Das entsprechende OR läge bei 2,1 statt bei 7,4, wie es dem tatsächlichen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung entspricht. Die Risikoschätzer der ökologischen Analyse liegen bei dieser Konstellation geringfügig niedriger als die der individuellen Analyse, verhalten sich aber sonst wie die individuellen Schätzer.

Tabelle 2: Ergebnisse der Simulationsstudie: (1) Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikrokarzinom diagnostiziert wird ist 0,01; (2) es besteht kein Zusammenhang zwischen Exposition und Diagnoserate.

Anteil Mikrokarzinome	RR (Individuelle Auswertung)	RR (ökologische Auswertung)	Anteil Mikrokarzinome	Fälle gesamt
0%	2,0037	2,0042	0,0025%	1.833
2%	1,858	1,8501	6%	1.892
5%	1,6089	1,5447	15%	2.048
10%	1,3537	1,2511	26%	2337
20%	1,058	0,9494	41%	2957
30%	0,8559	0,7618	51%	3547

Auch bei einer Diagnosewahrscheinlichkeit von 1% wird der wahre Zusammenhang unterschätzt. Die individuelle und die ökologische Analyse führen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Simulation 2: Mikrokarzinom-Diagnose abhängig von der Exposition

Im Folgenden wurde die Simulation wie oben beschrieben wiederholt. Die Diagnose-Wahrscheinlichkeit ist abhängig von der Exposition.

Tabelle 3: Ergebnisse der Simulationsstudie: (1) Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikrokarzinom diagnostiziert wird ist 0,02 für exponierte und 0.01 für nichtexponierte Personen;

Anteil Mikrokarzinome	RR (Individuelle Auswertung)	RR (aggregierte Auswertung)	Anteil Mikrokarzinome	Fälle gesamt
0%	1,9999	2,0222	0,0025 %	1.747
2%	1,925	2.0105	7%	1859
5%	1,9154	2,0711	15%	2078
10%	1,8663	2,2959	27%	2335
20%	1,7718	2,3960	42%	2965
30%	1,7212	2,5443	51%	3569

Fazit

Latente papilläre Mikrokarzinome in der Schilddrüse können den Risikoschätzer für die Exposition gegenüber Strahlen beeinflussen. Liegen zusätzlich zu den durch Strahlen induzierten Tumoren strahlenunabhängige Mikrokarzinome mit Prävalenzraten zwischen 2% und 30% vor, entsteht ein Bias in Richtung 0, wenn das Auffinden der Mikrokarzinome unabhängig von der Strahlendosis ist. Ökologische Studien bilden bei dieser Konstellation keinen ersichtlichen Nachteil, ihr Risikoschätzer entspricht dem der individuellen Analyse. Liegt ein Zusammenhang zwischen Exposition und Diagnose-Wahrscheinlichkeit vor, in diesem Fall durch eine einfache Teilung des Untersuchungsgebietes in ein hoch- und ein niedrig exponiertes Gebiet, sinken die individuellen Schätzer mit steigendem Anteil der Mikrokarzinome weniger stark als in der ersten Simulation. Die ökologischen Schätzer steigen dagegen an. Es zeigt sich, dass die Überdiagnose von Mikrokarzinomen einen Einfluss auf den Risikoschätzer hat. Für die Bewertung der Ergebnisse der ökologischen Studie ist die Größenordnung dieser Verzerrung zu berücksichtigen. Dem wurde in den Simulationsmodellen dadurch Rechnung getragen, dass verschiedene Szenarien untersucht wurden für die Abhängigkeit der Screening-Aktivitäten von der Strahlenexposition.