

kukaheroko

SKIN CANCER PREDICTION

KUVIOT

Kuvio 1 Sovitetun mallin graafinen esitys	10
---	----

TAULUKOT

TAULUKKO 1 Aineiston muuttujat	6
TAULUKKO 2 Estimoidun mallin kertoimien ristitulosuhteet ja niiden 95 % luottamusvälit	9

SISÄLLYS

KUVIOT	2
--------------	---

TAULUKOT	2
----------------	---

SISÄLLYS.....	3
---------------	---

1 TUTKIMUS BEETAKAROTEENIN YHTEYDESTÄ IHOSYÖVÄN UUSIUTUMISEN TODENNÄKÖISYYTEEN	4
---	---

1.1 Aineiston kuvaus	5
----------------------------	---

1.2 Menetelmät	7
----------------------	---

1.3 Tulokset.....	8
-------------------	---

1.4 Johtopäätökset.....	10
-------------------------	----

LÄHTEET	12
---------------	----

LIITE 1 IHOSYÖPÄÄN SAIRASTUMISEN SUHTEELLISET FREKVENSSIT ERI I'ILLÄ JA AIEMMIN SAIRASTETTUJEN IHOSYÖPIEN ERI LUKUMÄÄRILLÄ	13
---	----

1 Tutkimus beetakaroteenin yhteydestä ihosyövän uusiutumisen todennäköisyyteen

Tämän harjoitustyön tarkoituksena on tutkia erityisesti lisäravinteena nautitun beetakaroteenin yhteyttä ihosyövän uusiutumiseen. Lisäksi tutkitaan iän, sukupuolen, ihotyyppin ja aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärän yhteyttä ihosyövän sairastuvuuteen. Harjoitustyön poikkileikkausaineistona toimii alun perin Greenbergin ym. (1990) käyttämän pitkittäisaineiston viimeisimmän havaintovuoden havainnot. Tutkimusongelmana on selvittää, onko edellä mainituilla tekijöillä yhteyttä ihosyövän sairastuvuuteen ja jos on, niin millainen tämä yhteys on. Menetelmänä harjoitustyössä toimii logistinen regressioanalyysi.

Beetakaroteeni on kasvien sisältämä karotenoidi, antioksidantti ja A-vitamiinin esiaste, jonka on ehdotettu ehkäisevän syöpää (Peto, Doll, Buckley & Sporn 1981). Ruokavaliot, jotka sisältävät runsaasti beetakaroteeni-rikkaita kasviksia ja hedelmiä, vaikuttaisivat todella pienentävän syöpään sairastumisen riskiä (Hennekens, Mayrent & Willett 1986). Näiden tulosten perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä johtopäätöksiä nimenomaisesti beetakaroteenin syöpää ehkäisevästä vaikutuksesta, sillä syöpää ehkäisevä vaikutus on voinut hyvin johtua vihannesten ja kasvien muista hyödyllisistä ominaisuuksista tai beetakaroteenin ja kasvien sekä hedelmien yhteisvaikutuksesta (Hennekens ym. 1986; Peto ym. 1981). Greenberg ym. (1990) lähtivät täyttämään tätä tutkimustiedollista aukkoa satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen avulla, jossa pyrittiin eristämään beetakaroteenin mahdollinen vaikutus ihosyöpäriskiin kontrolloimalla useita muita tekijöitä.

Tutkimuksessa ei saatu viitteitä beetakaroteenin ihosyöpää ehkäisevästä vaikutuksesta. Sen sijaan miehillä, iäkkäämmillä, herkkäihoisilla ja useamman ihosyövän elämässään jo sairastaneilla havaittiin suurempi riski sairastua ihosyöpään viiden vuoden havaintojaksolla. (Greenberg ym. 1990.) Toisaalta esimerkiksi Kröpcken ja Krutmannin (2008) meta-analyysin yhtenä johtopäätöksenä oli, että lisäravinteena nautittu beetakaroteeni auttaa ehkäisemään ihon palamista, mikä vaikuttaisi vähentävän ihosyöpään sairastumisen riskiä. Herceberg ym. (2007) kuitenkin havaitsivat satunnaistetussa vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessaan, että naisilla, jotka nauttivat useista antioksidanteista,

mukaan lukien beetakaroteeni, ja mineraaleista koostuvan lisäravinneannoksen päivittäin, oli suurempi riski sairastua ihosyöpään vertailujaksolla kuin naisilla, jotka eivät tätä lisäravinneannosta syöneet. Miehillä vastaavaa vaikutusta ei ollut havaittavissa (Herceberg ym. 2007). Druesne-Pecollon ym. (2010) esittävät meta-analyysissään usean satunnaistetun kontrollikokeen tulosten perusteella johtopäätöksen, että lisäravinteena nautittu beetakaroteeni ei pienennä ihosyöpään tai muihin syöpään sairastumisen riskiä, mutta voi sen sijaan nostaa esimerkiksi keuhkosyövän ja vatsasyöpien riskiä tietyissä ryhmissä.

Suppean kirjallisuuskatsauksen pohjalta voidaan asettaa muutama harjoitustyössä testattavaksi saatettava hypoteesi:

- H₁: Beetakaroteeni ei vaikuta ihosyöpäriskiin vähentävästi.
- H₂: Herkästi palava iho nostaa ihosyöpään sairastumisen riskiä.
- H₃: Ikä nostaa ihosyöpään sairastumisen riskiä.
- H₄: Aiemmin sairastettujen ihosyöpien määrän noustessa myös uusiutumisen riski kasvaa.
- H₅: Miehillä on korkeampi ihosyöpään sairastumisen riski kuin naisilla.
- H₆: Beetakaroteenin nauttiminen lisäravinteena nostaa naisten ihosyöpään sairastumisen riskiä, mutta ei miesten.

Harjoitustyön raportti jatkuu aineiston kuvauksella, minkä jälkeen esitellään käytettävät menetelmät. Sen jälkeen esitellään harjoitustyön tulokset ja raportti päätetään johtopäätösten esittelyyn.

1.1 Aineiston kuvaus

Harjoitustyön aineistona toimii 1683 korkean ihosyöpäriskin henkilön tiedoista koostuva poikkileikkausaineisto joka vastaa Greenbergin ym. (1990) alun perin käyttämän viiden vuoden pitkittäisaineiston viimeisen vuoden havaintoja. Aineistolla halutaan tutkia erityisesti beetakaroteenin mahdollista vaikutusta ihosyövän uusiutumisen riskiin. Kaikilla aineistoon kuuluvilla henkilöillä on taustallaan vähintään yksi sairastettu ihosyöpä, minkä vuoksi heidän riskinsä sairastua ihosyöpään on tavallista korkeampi. Tiedot on kerätty yhteensä kuu-desta muuttujasta, minkä lisäksi kullekin havaintoyksikkönä toimivalle henkilölle on annettu yksilöllinen tunniste. Aineistoon ovat tallennettuina tieto siitä, onko tutkittavalla henkilöllä havaittu uusi ihosyöpä vai ei, onko henkilö nauttinut päivittäisen 50 milligramman beetakaroteeni-kapselin vai kuulunut plasebo-ryhmään, minkä ikäinen henkilö on mitattuna vuosissa, onko tutkittavalla herkästi palava vai normaali iho, onko tutkittava mies vai nainen ja montako ihosyöpää tutkittava on aiemmin sairastanut. Aineistossa ei ole lainkaan puuttuvia havaintoja.

Taulukossa 1 on esitetty aineiston muuttujien yleisimmät tunnusluvut. Ihosyöpä uusiutui 18.4 % tutkittavista ja jäi uusiutumatta 81.6 %. Beetakarotee-

nia 50 milligrammaa päivässä nauttineiden osuus kaikista tutkittavista oli 50.9 % ja plasebo-ryhmän, eli lumekapselin päivässä nauttineiden, osuus 49.1 %. Miesten osuus tutkittavista, 68.9 %, on huomattavasti suurempi kuin naisten 31.1 % osuus. Greenberg ym. (1990) perustelivat epäsuhtaan johtuvan siitä, että miesten riski sairastua ihosyöpään on suurempi kuin naisten ja että tutkittavien rekrytoinnissa hyödynnettiin veteraanisairaalaita. Ihotyypiltään normaaleita tutkittavia on aineistossa jonkin verran enemmän kuin tutkittavia joilla on herkästi palava iho suhteellisten osuuksien ollessa 54.4 % ja 45.6 % vastaavassa järjestyksessä. Tutkittavien iän keskiarvo on 63 vuotta ja keskihajonta 9.9. Iän mediaani 64 vuotta on hyvin lähellä keskiarvoa. Nuorin tutkittava on 28-vuotias ja vanhin 84-vuotias. Aiemmin sairastettujen ihosyöpien keskiarvo tutkittavilla on 2.9 keskihajonnalla 3.4. Mediaani 2 sairastettua ihosyöpää on nyt alempi kuin muuttujan keskiarvo. Aineistoon pääsemiseksi tutkittavilla tuli olla taustalla vähintään yksi sairastettu ihosyöpä ja se on samalla muuttujan minimi. Maksimi on peräti 21 aiemmin sairastettua ihosyöpää.

TAULUKKO 1 Aineiston muuttujat

havaittu uusi ihosyöpä	n	kyllä	ei			
	1683	309 (18.4 %)	1374 (81.6 %)			
beetakaroteenia 50mg/d	n	kyllä	ei			
	1683	856 (50.9 %)	827 (49.1 %)			
sukupuoli	n	miehiä	naisia			
	1683	1160 (68.9 %)	523 (31.1 %)			
ihotyyppi	n	herkkä	normaali			
	1683	768 (45.6 %)	915 (54.4 %)			
ikä	n	ka	sd	md	min	max
	1683	63	9.9	64	28	84
aiempien ihosyöpien lkm	n	ka	sd	md	min	max
	1683	2.9	3.4	2	1	21

Tutkittavien keskuudessa ihosyöpään sairastumisen todennäköisyys on hieman korkeampi beetakaroteenia päivittäin 50 milligrammaa nauttineiden keskuudessa kuin plasebo-kapseleita syöneiden keskuudessa. Edellisessä ryhmässä ihosyöpään sairastumisen todennäköisyys on noin 20.1 % ja jälkimmäisessä ryhmässä 16.6 %. Edelleen miesten todennäköisyys sairastua ihosyöpään (21.7 %) on tutkittavien keskuudessa huomattavasti korkeampi kuin naisten todennäköisyys (10.9 %). Herkkäihoisilla tutkittavilla on heilläkin selvästi korkeampi todennäköisyys sairastua kuin normaali-ihoisilla tutkittavilla todennäköisyyksien ollessa vastaavassa järjestyksessä 22.7 % ja 14.8 %. Liitteessä 1 on esitetty ihosyöpään sairastumisen suhteelliset frekvenssit tutkittavien eri i'illä ja aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärillä. Iän ja ihosyöpään sairastumisen todennäköisyyden välinen yhteys ei vaikuta kovinkaan vahvalta. Sen sijaan

aiemmin sairastettujen ihosyöpien määrän noustessa myös ihosyövän uusiutumisen todennäköisyys vaikuttaisi pääsääntöisesti kasvavan.

1.2 Menetelmät

Tämän harjoitustyön päämenetelmänä toimii logistinen regressioanalyysi, joka soveltuu mainiosti dikotomisen vasteen mallintamiseen. Dikotominen vaste y voi saada joko arvon 0 tai 1. Logistisen regressioanalyysin tavoitteena on mallintaa todennäköisyyttä, että vaste y saa arvon 1. (Gelman & Hill 2007, 79.) Tätä todennäköisyyttä voidaan merkitä $P(y = 1) = \pi$ ja vastaavasti merkinnällä $P(y = 0) = 1 - \pi$ todennäköisyyttä, että y saa arvon 0. Vedonlyöntisuhde o (engl. odds) tapahtuman puolesta saadaan kaavasta $o = \pi / (\pi - 1)$. Kahden todennäköisyyden π_1 ja π_2 vedonlyöntisuhteiden osamäärää, $OR = (\pi_2 / (\pi_2 - 1)) / (\pi_1 / (\pi_1 - 1))$, kutsutaan ristitulosuhteeksi. Vedonlyöntisuhteita ja ristitulosuhteita hyödynnetään logistisen regressiomallin kerrointen tulkinnassa. (Nyblom 2015, 37, 39.)

Logistisessa regressioanalyysissä prediktorit linkitetään vasteen odotusarvoon logit-muunnoksella. Oletettaessa vasteen arvon y_i liittyvän prediktorin arvoon x_i , voidaan mallinnettava todennäköisyys merkitä $P(y_i = 1 | x_i) = \pi_i$ (vastaavasti $P(y_i = 0 | x_i) = 1 - \pi_i$), ja logistinen regressiomalli esittää muodossa :

$$(1) \text{logit}(\pi_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i = \log(\pi_i / (1 - \pi_i)), \quad 0 < \pi < 1,$$

tai vaihtoehtoisesti

$$(2) \pi_i = \text{logit}^{-1}(\beta_0 + \beta_1 x_i) = e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} / (1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_i}), \quad -\infty < x < \infty,$$

jolloin jatkuvat arvot saadaan muunnettua välille (0, 1) eli toisin sanoen tapahtuman π todennäköisyyksiksi. (Nyblom 2015, 37–38; Gelman & Hill 2007, 79–80.) Useamman muuttujan tapauksessa logistinen regressiomalli voidaan kirjoittaa muodossa:

$$(3) \text{logit}(\pi) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p,$$

ja todennäköisyys tapahtumalle π saadaan käänteisfunktioista $\text{logit}(\pi)^{-1}$ (Nyblom 2015, 44). Perinteinen tapa estimoida logistisen regressiomallin kertoimet on käyttää suurimman uskottavuuden menetelmää, joka toimii yleensä hyvin etenkin jos estimointiaineisto on suuri eikä mallissa ole mukana liikaa prediktoreita (Gelman & Hill 2007, 83).

Tässä harjoitustyössä vastemuuttuja saa arvon 1, mikäli tutkittavalla on diagnosoitu ihosyöpä havaintojaksolla ja arvon 0 muuten. Tavoitteena on mallintaa todennäköisyyttä ihosyöpään sairastumiselle, π_i . Lopulliseen logistiseen regressiomalliin prediktoreiksi valikoituivat beetakaroteenin

nauttiminen, sukupuoli, ihotyyppi, aiempien sairastettujen ihosyöpien määrä sekä beetakaroteenin nauttimisen ja ihotyypin interaktio. Malli voidaan esittää muodossa :

$$(4) \pi_i = \beta_0 + \beta_1 \text{trt} + \beta_2 \text{sukupuoli} + \beta_3 \text{ihotyyppi} + \beta_4 \text{exposure} + \beta_5 (\text{trt} * \text{ihotyyppi}),$$

missä trt on beetakaroteenin nauttimista mittaava muuttuja mittaava muuttuja ja exposure on aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärä. Malli voidaan sovitettuna esittää muodossa :

$$(5) \pi_i = -3.04 + 0.42 * \text{trt}(\text{beetakaroteeni}) + 0.74 * \text{sukupuoli}(\text{mies}) + 0.58 * \text{ihotyyppi}(\text{herkkä}) + 0.17 * \text{exposure} - 0.39(\text{trt} * \text{ihotyyppi}(\text{herkkä})).$$

Seuraavassa osiossa esitellään malliin liittyvät tulokset.

1.3 Tulokset

Taulukossa 2 on esitetty sovitetun logistisen regressiomallin kertoimien ristitulosuhteet ja niiden 95 % luottamusvälit. Prediktorin trt ristitulosuhde 1.53 tulkitaan siten, että oletettaessa muut tekijät vaikoiduiksi beetakaroteenin nauttiminen lisäravinteena päivittäin kasvattaa henkilön ihosyövän uusiutumisen vedonlyöntisuhdetta 1.53-kertaiseksi verrattuna henkilöön joka ei syö beetakaroteenia lisäravinteena. Toisaalta voidaan tulkita, että beetakaroteenia päivittäin lisäravinteena nauttivilla normaali-ihoisilla naisilla jotka ovat elämänsä aikana sairastaneet identtisen määrän ihosyöpiä, on 1.53-kertainen vedonlyöntisuhde ihosyöpään sairastumiselle verrattuna heidän kanssaan identtisen määrän ihosyöpiä elämänsä aikana sairastaneisiin normaali-ihoisiin naisiin jotka eivät syö beetakaroteenia lisäravinteena. Beetakaroteenia lisäravinteena syövien ihosyöpään sairastumisen todennäköisyys on korkeintaan 10.5 % suurempi kuin sellaisten henkilöiden jotka eivät syö lisäravinne-beetakaroteenia. Beetakaroteenin lisäravinnepäyttö-muuttujan kerroin ja ristitulosuhde ovat tilastollisesti merkitseviä.

Sukupuoli muuttuja saa arvon 1, kun henkilö on mies. Muuttujan positiivinen kerroin viittaa siihen, että miesten todennäköisyys sairastua ihosyöpään on korkeampi kuin naisilla, kun verrataan ihotyypiltään, beetakaroteenin lisäravinnepäytön tai -käyttämättömyyden ja aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärän osalta samanlaisia henkilöitä. Muuttujan ristitulosuhde tulkitaan siten, että miesten vedonlyöntisuhde ihosyöpään sairastumiselle on 2.09-kertainen verrattuna naisiin, kun verrataan ihotyypiltään, beetakaroteenin syönnin tai syömättömyyden ja aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärän osalta samanlaisia henkilöitä. Mallin mukaan miehillä voi olla korkeintaan 18.5 % suurempi todennäköisyys sairastua ihosyöpään kuin naisilla. Sukupuoli-muuttujan kerroin ja sen ristitulosuhde ovat myös tilastollisesti erittäin merkitseviä.

TAULUKKO 2 Estimoidun mallin kertoimien ristitulosuhteet ja niiden 95 % luottamusvälit

muuttuja	OR	95 % CI
trt(beetakaroteeni 50mg/d)	1.53	[1.04, 2.26]
sukupuoli(mies)	2.09	[1.52, 2.90]
ihotyyppi(herkkä)	1.79	[1.21, 2.66]
exposure	1.19	[1.15, 1.23]
trt * ihotyyppi(herkkä)	0.68	[0.40, 1.15]

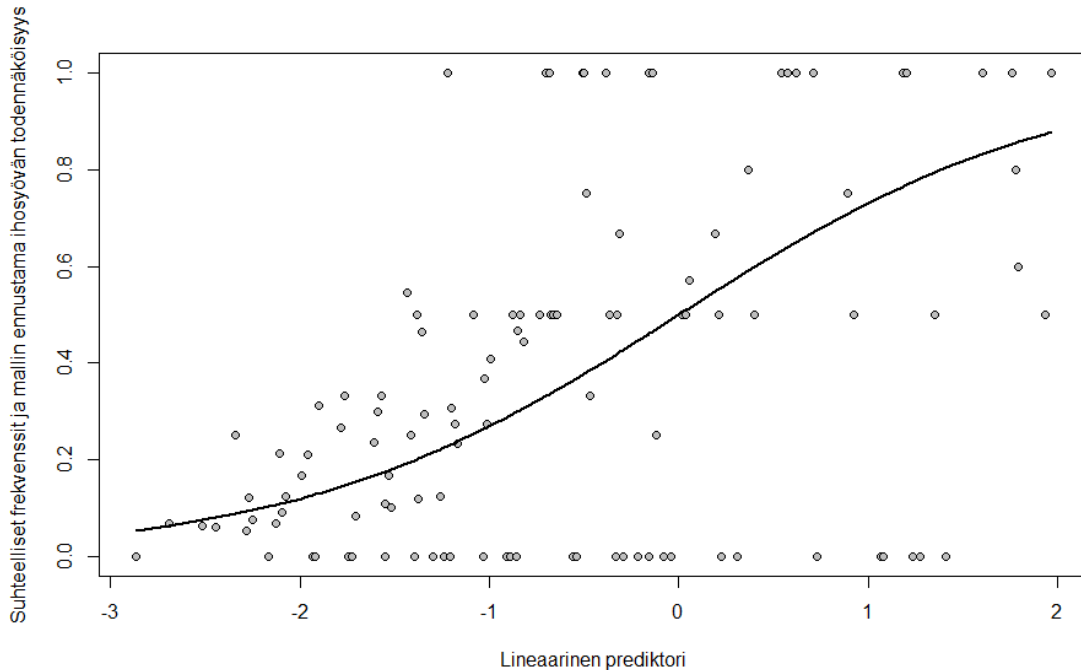
Ihotyyppi-muuttuja saa arvon 1, kun henkilöllä on herkästi palava iho ja 0, kun henkilöllä on normaali iho. Muuttujan positiivinen kerroin indikoi herkän ihotyypin kasvattavan ihosyöpään sairastumisen riskiä, kun oletetaan muut tekijät vaikoiduiksi. Suurimmillaan ero helposti palavan ja normaalin ihotyypin todennäköisyydessä voi mallin mukaan olla 14.5 %. Ristitulosuhde 1.79 voidaan tulkita siten, että herkkäihoisten vedonlyöntisuhde ihosyöpään sairastumiseen on 1.79-kertainen normaali-ihoisten vedonlyöntisuhteeseen verrattuna, kun sukupuoli, aiemmin sairastettujen ihosyöpien määrä ja beetakaroteenin lisäravinnekäyttö tai -käyttämättömyys oletetaan verrattavilla samoiksi. Ihotyyppi-muuttujan kerroin ja sen ristitulosuhde ovat nekin tilastollisesti erittäin merkitseviä.

Aiempien sairastettujen ihosyöpien lukumäärää mittaavan muuttujan kerroin on positiivinen, mikä viittaa lukumäärän nostavan ihosyöpään sairastumisen todennäköisyyttä. Yhden aiemmin sairastetun ihosyövän lisäys kasvattaa ristitulosuhteen 1.19-kertaiseksi verrattaessa saman sukupuolen, ihotyypin ja beetakaroteenin lisäravinnekäytön henkilöitä. Toisin sanoen oletettaessa muut tekijät vakioituiksi, ryhmässä, joka on sairastanut yhden ihosyövän enemmän kuin verrokkiryhmä, vedonlyöntisuhde ihosyövän uusiutumiselle on 1.19-kertainen verrokkiryhmään verrattuna. Suurin vaikutus, jonka yhden aiemmin sairastetun ihosyövän lisäys voi uusiutumisen todennäköisyyteen tuoda, on mallin mukaan 4.25 %. Aiemmin sairastettujen ihosyöpien lukumäärän muuttujan kerroin ja ristitulosuhde ovat tilastollisesti erittäin merkitseviä.

Interaktiotermin ristitulosuhde voidaan tulkita siten, että beetakaroteenia lisäravinteena nauttivien herkkäihoisten henkilöiden vedonlyöntisuhde ihosyöpään sairastumiselle on 0.68-kertainen sekä normaali-ihoisiin beetakaroteenia lisäravinteena nauttiviin että herkkäihoisiin ja normaali-ihoisiin beetakaroteenia lisäravinteena nauttimattomiin verrattuna. Maksimissaan beetakaroteenin nauttiminen voi herkkäihoisilla laskea ihosyöpään sairastumisen todennäköisyyttä 9.75 % :lla. Beetakaroteenin syöminen lisäravinteena vaikuttaisi siis laskevan ihosyöpään sairastumisen riskiä herkkäihoisilla. Vaikutus ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä ja vaatii tuekseen lisänäyttöä uusista tutkimuksista.

Kuviossa 1 on esitetty harjoitustyössä sovitettu malli graafisesti. Kuviosta nähdään, että malli sovituu aineistoon kohtalaisen hyvin. Sovitetun mallin luokitteluvirhe on 17.7 %. Aineiston tutkittavilla havaittiin ihosyöpä 18.4 % tapauksia, mikä tarkoittaa että sovitettu malli parantaa luokitteluvirhettä nollamalliin verrattuna 0.7 prosenttiyksikköä. Sovitetun mallin tuoma

luokitteluvirheen parannus ei siten ole kovinkaan merkittävä.



Kuvio 1 Sovitetun mallin graafinen esitys

1.4 Johtopäätökset

Tässä harjoitustyössä oli tavoitteena tutkia beetakaroteenin lisäravinnekäytön, sukupuolen, iän, ihotyypin ja aiemmin sairastettujen ihosyöprien vaikutusta ihosyöpään sairastumisen riskiin. Harjoitustyössä estimoititiin logistinen regressiomalli mallintamaan prediktoreiden ja kyseisen riskin välistä yhteyttä. Tuloksista voidaan vetää joitakin mielenkiintoisia johtopäätöksiä. Ensinnäkin beetakaroteenin lisäravinnekäyttö vaikuttaisi pääsääntöisesti kasvattavan ihosyöpään sairastumisen todennäköisyyttä. Näin ollen Ensimmäisen hypoteesin voimassapitämistä voidaan puoltaa. Sen sijaan kuudes hypoteesi hylätään, sillä beetakaroteenin lisäravinnekäytön ihosyöpäriskiä nostava vaikutus vaikuttaisi olevan sama niin naisille kuin miehille eikä merkitsevää yhteisvaikutusta näiden muuttujien väliltä löytynyt. Harjoitustyössä saatiin kuitenkin viitteitä ettei beetakaroteenin lisäravinnekäytön vaikutus ihosyöpäriskiin saman suuruinen tai edes samanlainen herkkäihoisilla, vaan beetakaroteenin lisäravinnekäyttö saattaa jopa laskea heidän riskiään sairastua ihosyöpään. Ehdotus vaatii kuitenkin lisää tutkimustietoa tuekseen.

Harjoitustyössä saatiin viitteitä herkästi palava ihon ihosyöpäriskiä kasvattavasta vaikutuksesta, mikä puoltaa toisen hypoteesin hyväksymistä ja voimassapitämistä. Kääntäen, normaali-ihoisilla vaikuttaisi olevan selvästi pienempi lähtökohtainen riski sairastua ihosyöpään. Tutkittavien iällä sen sijaan ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta ihosyöpään sairastumisten

riskiin, mikä puoltasi kolmannen hypoteesin hylkäämistä. Aiemmin sairastetut ihosyövät vaikuttaisivat nostavan ihosyövän uusiutumisen riskiä siten, että mitä useamman ihosyövän on elämänsä aikana sairastanut niin sitä suurempi on myös uusiutumisen riski. Tämä puoltaa neljännen hypoteesin hyväksymistä ja voimassapitämistä. Miesten ihosyöpäriski osoittautui selvästi korkeammaksi kuin naisten, mikä puoltaa viidennen hypoteesin voimassapitämistä.

Harjoitustyö sisältää joitakin merkittäviä rajoituksia, jotka tulee ottaa huomioon tuloksia tulkitessa. Esimerkiksi poikkileikkausaineiston ominaisuudet saattavat vaikuttaa siihen, millaisena tutkittavien tekijöiden yhteys ihosyöpäriskiin näyttäytyy. Vaihtoehtona poikittaisaineistolle olisi luonnollisesti ollut pitkittäisaineisto, joka mahdollistaa tekijöiden vaikutusten muutosten tutkimisen. Usein juuri vaikutusten ajallisen käyttäytymisen tutkiminen voi olla mielenkiintoisempaa kuin tekijän yhteyden tutkiminen tietyssä aikapisteessä. Tässä harjoitustyössä keskityttiin kuitenkin tutkimaan tekijöiden yhteyttä tutkittavien ihosyöpäriskiin vuoden aikajänteellä. Tuloksista ei siten voi vetää kovin luotettavia johtopäätöksiä tekijöiden pitkittäisvaikutuksista tai hyödyistä. Harjoitustyössä jouduttiin myös tekemään erilaisia valintoja koskien muuttujien ottamista lopulliseen estimoituun malliin. Esimerkiksi ikää ei otettu malliin mukaan, sillä sen vaikutus ihosyöpäriskiin oli korkeintaan hyvin pieni ja osana logistista monimuuttujamallia se ei säilynyt tilastollisesti tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Toisaalta beetakaroteenin lisäravinnekäytön ja ihotyypin interaktio päätettiin ottaa malliin mukaan vaikka sen kerroin ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Interaktion sisällyttämisen koettiin kuitenkin tuovan beetakaroteenin vaikutuksen paremmin esille.

Tulosten perusteella beetakaroteenin lisäravinnekäyttöä ei voida ilman lisätarkasteluja suositella kenellekään. Erityisesti lisäravinne-beetakaroteenin vaikutuksista herkkäihoisten ihosyöpäriskiin olisi hyvä saada lisää tutkimustietoa. Tämän hetkisen tutkimustiedon valossa beetakaroteenin mahdolliset terveyshyödyt ja ihosyöpää ehkäisevä vaikutus tulevat mitä ilmeisimmin parhaiten esille ruokavaliolla, joka sisältää runsaasti kasviksia ja hedelmiä. Harjoitustyön tulokset antoivat viitteitä myös herkästi palavan ihotyypin suuremmasta ihosyöpään sairastumisen riskistä verrattuna normaali-ihotyyppiin. Viitteitä saatiin edelleen miesten naisia suuremmasta ihosyöpäriskistä. Myös aiemmin elämässä sairastetut ihosyövät nostavat uusiutumisen riskiä siten, että mitä useampi sairastettu ihosyöpä on takana niin sitä todennäköisemmin se myös uusiutuu. Aineisto koostui korkean riskin tutkittavista, mikä tulee huomioida tuloksia yleistettäessä.

LÄHTEET

- Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., Norat, T., Barrandon, E., Bertrais, S., Galan, P., & Hercberg, S. (2010). Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *International journal of cancer*, 127(1), 172-184.
- Gelman, A., & Hill, J. (2007). *Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models* (Vol. 1). New York, NY, USA: Cambridge University Press.
- Greenberg, E. R., Baron, J. A., Stukel, T. A., Stevens, M. M., Mandel, J. S., Spencer, S. K., ... & Vance, J. C. (1990). A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *New England Journal of Medicine*, 323(12), 789-795.
- Hennekens, C. H., Mayrent, S. L., & Willett, W. (1986). Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer*, 58(S8), 1837-1841.
- Hercberg, S., Ezzedine, K., Guinot, C., Preziosi, P., Galan, P., Bertrais, S., & Malvy, D. (2007). Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *The Journal of nutrition*, 137(9), 2098-2105.
- Köpcke, W., & Krutmann, J. (2008). Protection from Sunburn with β -Carotene – A Meta-analysis. *Photochemistry and photobiology*, 84(2), 284-288.
- Nyblom, J. (2015). Yleistetyt Lineaariset Mallit. Jyväskylän yliopisto: Matematiikan ja tilastotieteen laitos.
- Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., & Sporn, M. B. (1981). Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?. *Nature*, 290(5803), 201-208.

LIITE 1 IHOSYÖPÄÄN SAIRASTUMISEN SUHTEELLISET FREKVENSsit ERI I'ILLÄ JA AIEMMIN SAIRASTETTUJEN IHOSYÖPIEN ERI LUKUMÄÄRILLÄ

