

LA STATISTICA PER IL MEDICO

Introduzione all'epidemiologia

Professor Carlo La Vecchia

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI



STUDI CASO-CONTROLLO e di COORTE

Studi caso-controllo



Studi coorte



La differenza concettuale tra studi caso-controllo e di coorte è basata sulla definizione dei gruppi che si confrontano, e non su un criterio temporale.

Tutti gli studi caso-controllo sono retrospettivi, ma gli studi di coorte possono essere sia prospettici che "storici".

STUDI di COORTE PROSPETTICI E STORICI

Nel 2017 vengono identificati i gruppi che erano stati esposti o non esposti nel 1960

Nel 2017 vengono identificati i gruppi che erano stati esposti o non esposti e vengono seguiti per un certo numero di anni successivi

I gruppi



Vengono seguiti rintracciando i dati relativi al periodo 1960 - 2017

I gruppi



Vengono seguiti dal 2017 per un periodo successivo

1960

Anni di calendario

2017

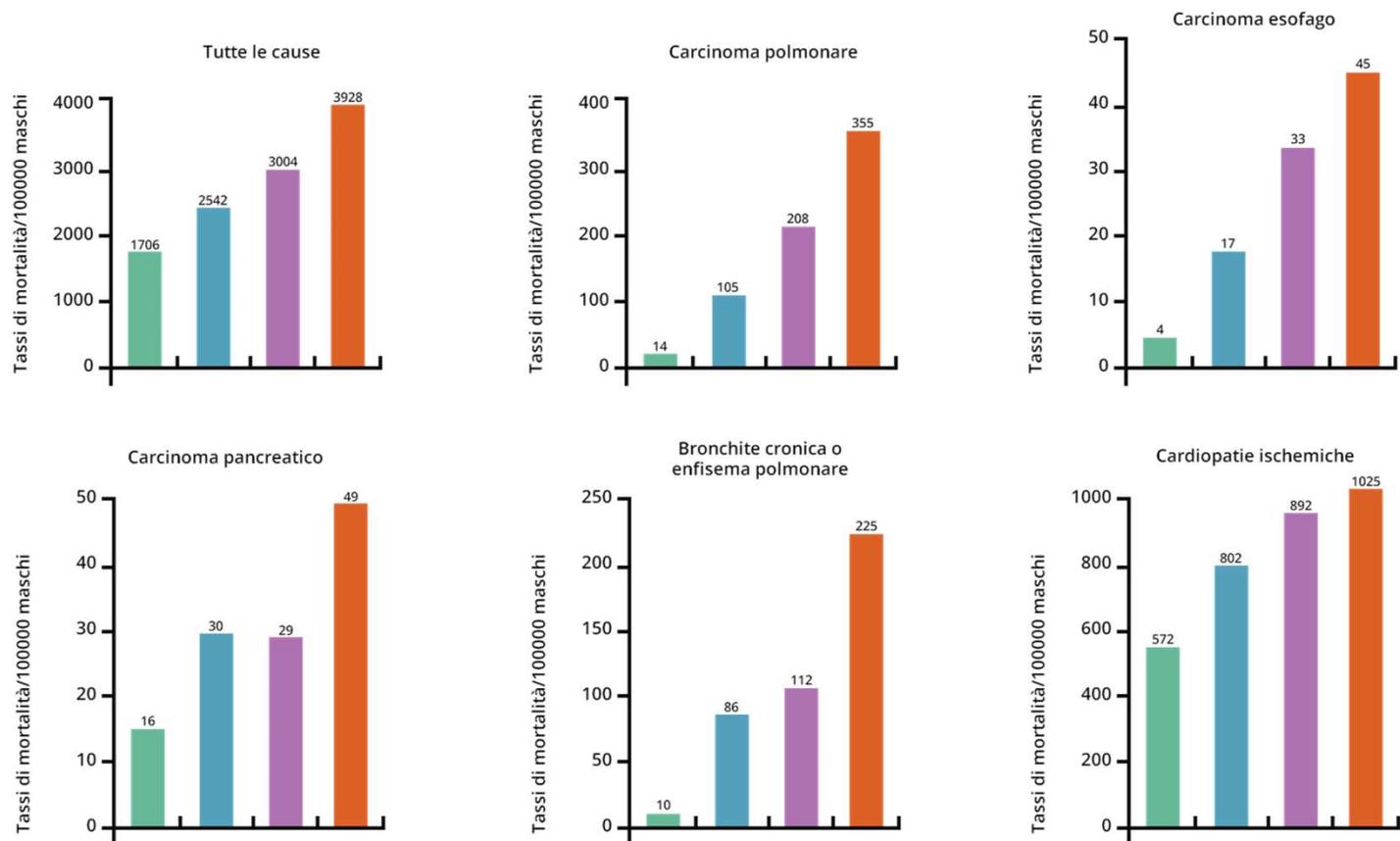
Studio di coorte storico

Studio di coorte prospettico

STUDIO PROSPETTICO DEI MEDICI INGLESIS

Mortalità globale per cause selezionate di relazione alle abitudini al fumo nei maschi

■ Non fumatori ■ Sig/die 1-14 ■ Sig/die 15-24 ■ Sig/die ≥ 25



Doll et al. 1994

■ STUDI CASO-CONTROLLO

I primi studi caso-controllo formali sono stati pubblicati all'inizio degli anni '50.

- continuum nella conoscenza epidemiologica

1. ipotesi da epidemiologia descrittiva
2. studi caso-controllo per indagare le cause
3. studi di coorte per confermarne il ruolo

- coerenza della conoscenza epidemiologica

STUDI CASO-CONTROLLO

Concetti riassuntivi:

1. definizione (selezione dei gruppi in base alla patologia)
2. criteri di inclusione di casi e controlli
3. schema base di presentazione dei dati - concetto di rischio relativo
4. implicazioni per la prevenzione
5. concetti ed esempi di errori sistematici ("bias")
6. inferenza e validità

CRITERI DI ESCLUSIONE DEI CASI NEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

Incidenti o prevalenti

La diagnosi non deve risalire a oltre un periodo di tempo di sopravvivenza per la patologia in studio.

Ciò consente che:

- il paziente non sia "cronicamente" condizionato dalla presenza della malattia;
- vengano intervistati tutti i pazienti, indipendentemente dalla prognosi, che potrebbe essere condizionata dai fattori di rischio indagati.

Non devono essere selezionati in base alla loro disponibilità e alla facilità ad ottenere risposte veloci ed attendibili.

- Tale selezione ne implica verosimilmente un'altra, di solito quella della classe sociale.
- Copertura della popolazione bersaglio definita.
- Criteri diagnostici standard.



CRITERI DI ESCLUSIONE DEI CASI NEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

In linea teorica, i **controlli** dovrebbero essere confrontabili con i **casi** per tutti i **fattori di rischio**, eccetto quelli in esame.

In questo senso, i controlli non devono necessariamente essere rappresentativi della popolazione generale, in particolare se i **criteri di selezione** sono stati introdotti nell'identificazione dei casi.

In genere, casi e controlli sono accoppiati ("*matched*") per sesso ed età, o comunque in strati comparabili per queste due variabili principali.



STIMATORI DI DIVERSE MISURE DI RISCHIO

Rischio assoluto

probabilità di insorgenza di un evento definito

Rischio relativo (RR)

rapporto tra la frequenza di un evento definito nei soggetti esposti a un fattore di rischio rispetto ai non esposti

Rischio attribuibile (RA)

differenza tra la probabilità di un evento definito tra gli esposti e i non esposti a un definito fattore usuale



SCHEMA BASE DI PRESENTAZIONE DEI DATI IN UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

Hanno la patologia

Esposizione al fattore di rischio oggetto della ricerca	Hanno la patologia		
	SI casi	NO controlli	Totale
SI – esposti	a	b	a+b
NO – non esposti	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	n

Odds

Probabilità di un evento rispetto alla probabilità dell'evento contrario

$$\frac{a}{a+b} \bigg/ \frac{b}{a+b} = \frac{a}{b}$$

Odds ratio

(approssimazione del RR, RR per eventi rari nella popolazione) o rapporto tra l'odds negli esposti e l'odds nei non esposti

$$\frac{a}{b} \bigg/ \frac{c}{d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

IL RISCHIO RELATIVO

Schema di interpretazione dei valori di Rischio Relativo e Odds Ratio



Il **rischio relativo** (RR) è un rapporto e fa riferimento a un modello moltiplicativo rispetto a una categoria arbitrariamente definita "di riferimento".

Il RR per esposizione combinata a due fattori è il prodotto dei singoli RR, in assenza di interazione sul modello moltiplicativo.

Rischi relativi di tumore del polmone in relazione al numero di sigarette fumate giornalmente.

Livello di esposizione (sigarette/die)	CASI		CONTROLLI	
	No.	%	No.	%
Non fumatori	7	0,5	61	4,5
<5	55	4,0	129	9,5
5-14	489	36,0	570	42,0
15-24	475	35,0	431	31,8
25-49	293	21,6	154	11,3
≥50	38	2,8	12	0,9

Livello di esposizione (sigarette/die)	Rischio Relativo	
Non fumatori	1	Riferimento
<5	3,7	
5-14	7,5	
15-24	9,6	
25-49	16,6	
≥50	27,6	

Doll e Hill, 1952

UN ESEMPIO – LO STUDIO CASO-CONTROLLO SUL CANCRO DELL'ESOFAGO A ILLE-ET-VILLAIN

Ille-et-Villaine è un dipartimento francese con incidenza estremamente elevata di tumore dell'esofago.

PRINCIPALI RISULTATI

1- Alcool

Consumo medio, grammi/die	CASI	CONTROLLI	RR	
			Grezzo	Aggiustato per alcool
<20	12	51	1+	1+
21-40	17	53	1,4	1,2
41-60	31	37	3,6	3,4
61-80	45	28	6,8	6,1
81-100	33	17	8,1	6,6
>100	62	13	19,7	18,3
	200	200	-	-

+ Categoria di riferimento

2- Tabacco

Consumo medio, grammi/die	CASI	CONTROLLI	RR	
			Grezzo	Aggiustato per alcool
<10	78	116	1+	+
10-19	58	50	1,7	1,5
20-29	33	27	1,9	1,6
≥30	31	8	5,9	6,1

+ Categoria di riferimento

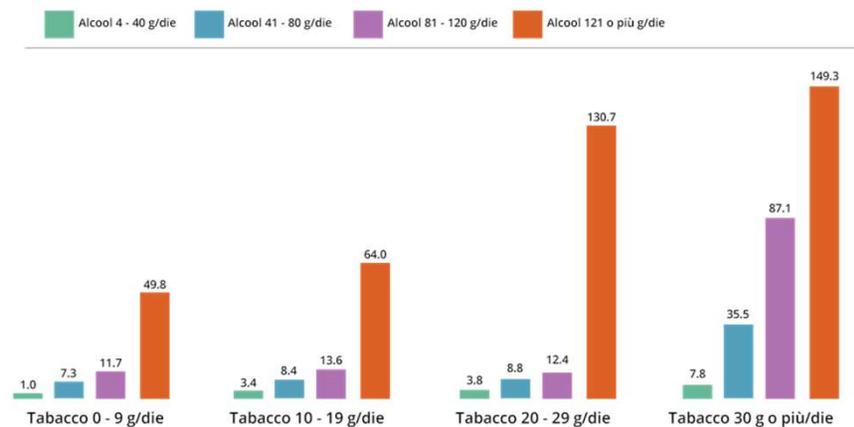
UN ESEMPIO - LO STUDIO CASO-CONTROLLO SUL CANCRO DELL'ESOFAGO A ILLE-ET-VILLAIN

PRINCIPALI RISULTATI

3- Interazione Tabacco/Alcool

	Consumo medio di tabacco (gr/die)		
	<10	10-19	≥20
Consumo medio di alcool (gr/die)			
<40	1+	3,4	5,1
41-80	7,3	8,4	12,3
>80	18,0	19,3	44,1

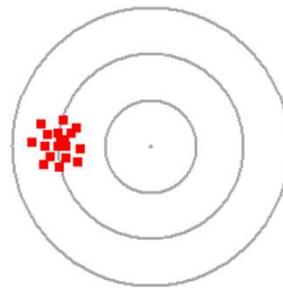
- > I due rischi si moltiplicano
- > I due fattori di rischio hanno azione indipendente



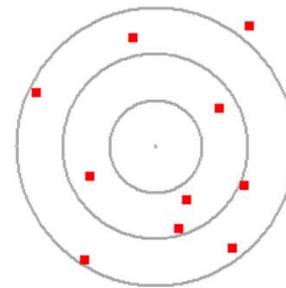
Rischio relativo di sviluppare un tumore dell'esofago in relazione all'abitudine al fumo e all'assunzione di alcool (senza distinzione tra non fumatori e fumatori leggeri, tra non bevitori e moderati bevitori, cosicché non indicano direttamente quale sarebbe l'effetto dell'alcool sui non fumatori e viceversa).

ALCUNI ERRORI SISTEMATICI O "BIAS"

1. Di selezione
2. Di informazione
3. Di misclassificazione
4. Confondimento



Systematic Error



Random Error

■ **Rischio relativo**

E' di solito necessario controllare che le **stime del rischio relativo** tengano conto delle diverse **distribuzioni** della patologia e dell'esposizione nei due sessi e nelle varie fasce d'età.

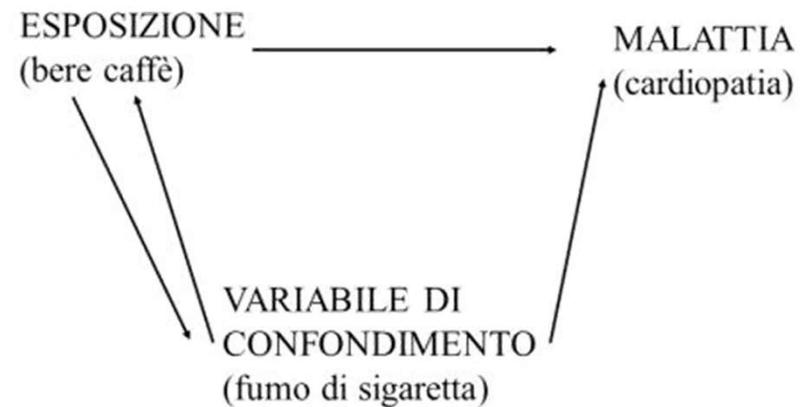
Esistono procedure per questo **aggiustamento** che calcolano il rischio relativo come una media pesata degli specifici rischi relativi di ogni sottogruppo di sesso ed età in modo tale che non venga attribuita la valutazione del rischio dipendente dall'età o dal sesso ad un'altra variabile.

CONFONDIMENTO

Il confondimento può interessare più variabili: sarà allora opportuno considerarle simultaneamente nei loro effetti sulla variabile in esame.

In questi casi è di solito usato un modello logistico basato su un metodo di regressione.

CONFONDIMENTO: bere caffè, fumo di sigaretta e coronaropatia



■ Rischio Relativo

Le stime dei **RR** calcolate con un **modello logistico** includente diverse variabili possono talvolta modificarsi rispetto alle stime aggiustate per **sexso** e per **età**.

Ad esempio, il RR di tumore del cavo orale e della faringe per i fumatori di un numero di sigarette tra 1 e 14 al giorno è di 6.6 se aggiustato per sesso ed età, ma scende a 5.9 quando nel calcolarlo viene tenuto conto del consumo giornaliero di alcool: il fumo condivide con l'alcool il rischio, ed è appunto l'alcool a rivelarsi parzialmente responsabile dell'eccesso di rischio attribuito al fumo.

CONFRONTO TRA STUDI CASO-CONTROLLO E COORTE

CASO-CONTROLLO	COORTE
Di solito di durata limitata, relativamente economici e logisticamente facili da condurre	Di solito di lunga durata, costosi e logistica-mente complessi
Possono essere l'unico modo per studiare patologie rare	Di solito praticabili solo per patologie relativamente comuni
Permettono di raccogliere informazioni specifiche e dettagliate a carico di ciascun soggetto, e di considerare diversi possibili fattori eziologici	La numerosità del campione di solito impedisce di raccogliere dati molto dettagliati su ciascun soggetto
Per definizione, si riferiscono a una sola patologia	Consentono di studiare contemporaneamente diverse patologie
Sono notoriamente soggetti a errori sistematici o "bias" nella selezione di casi e controlli	Di solito (ma non necessariamente) sono meno soggetti a "bias"
Di solito consentono di ottenere una stima soltanto di rischi relativi	Permettono di stimare sia i rischi relativi che i rischi assoluti
Non consentono di studiare le variabili che possono venire alterate dalla patologia stessa (ad es., lo "stato ormonale" nel caso del tumore della mammella)	Consentono di studiare anche variabili che vengono alterate dall'insorgenza di malattia
Possono insorgere problemi (e "bias") di memoria nel misurare l'esposizione	"Bias" di memoria relativi alla misura dell'esposizione possono essere evitati

CRITERI PER STABILIRE LA CAUSALITÀ DI UNA ASSOCIAZIONE

1. Relazione (sequenza) temporale
2. Plausibilità biologica
3. Entità dell'associazione (dimensione del rischio relativo)
4. Eventuale gradiente biologico dell'effetto (relazione dose-rischio e durata-rischio da considerare sempre separatamente)
5. Consistenza. Ripetutamente osservata da diversi studi, in diversi luoghi, circostanze
6. Specificità. Una causa produce un effetto
7. Reversibilità. La riduzione nell'esposizione è associata a una riduzione dei tassi della malattia
8. Analogia. Una relazione causa-effetto è già stata stabilita per un'analogia esposizione o malattia

Hill. 1937, 1965

SCELTA DEI CONTROLLI NEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

Controlli ospedalieri



Problemi

- Devono essere rappresentativi della popolazione che se avesse manifestato la malattia in studio, sarebbe entrata nell'indagine come caso e, cioè, devono provenire da ospedali con bacini di utenza coincidenti con quelli degli ospedali da cui provengono i casi
- Devono essere ricoverati per patologie che non condividano ipotesi eziologiche con la malattia in studio o che, comunque, non abbiano costituito indicazione o controindicazione per le esposizioni indagate
- Devono comprendere un numero il più vario possibile di patologie, tali che nessuna rappresenti più di una piccola quota del totale dei controlli (<10-20%)
- Soggetti che per caratteristiche mediche o socio culturali tendono ad essere ricoverati in ospedali più spesso o più a lungo non devono esservi sovra-rappresentati

Vantaggi

- Sono economici, i pazienti si rintracciano facilmente ed in numero sufficiente, già concentrati in strutture sanitarie facilmente accessibili all'intervistatore
- I controlli ospedalieri sono di solito molto collaborativi e permettono quote di rifiuto alla intervista molto basse
- Il ricovero ospedaliero è di solito servito da promemoria per diversi eventi, soprattutto attinenti alla anamnesi medica e farmacologica dei pazienti. Ciò di solito rende le interviste dei casi e dei controlli meglio confrontabili

■ SCELTA DEI CONTROLLI NEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

Controlli di popolazione



Problemi

- Richiedono, per la scelta, elenchi precostituiti dei soggetti eleggibili i
Interviste ad hoc devono essere organizzate per lo più a domicilio con notevole dispendio di tempo e denaro
- Tendono, in percentuale anche notevole, a rifiutare la loro collaborazione
- All'intervista risultano, almeno su certi temi, meno attenti e precisi dei controlli ospedalieri

Vantaggi

- Sono più rappresentativi della popolazione generale dei soggetti ospedalizzati

■ Esempio

CAUSE NOTE DEL CANCRO		IMPLICAZIONI PER LA PREVENZIONE
Tabacco	30% mortalità	30%
Alcool	5%	5%
Dieta	20-60%	?
Obesità	2%	2%
Fattori occupazionali	4%	2%
Inquinamento atmosferico	<1%	0,5%
Radiazioni	1%	0,5%
Raggi solari	1%	0,5%
Miglior utilizzo screening	3%	2%
<hr/>		
Miglior utilizzo terapie note	2%	2%
TOTALE	>100%	40%

Fonti utili

- MacMahon B, Pugh B&T. Epidemiology: Principles and Methods. Little, Brown & Company, Boston, Massachusetts, 1970.
- MacMahon B., Trichopoulos D., 1996. Epidemiology. Principle and Methods, second ed. Little Brown and Company, Boston.
- McLaughlin JK, Brookmeyer R. Epidemiology and biostatistics. (1993). In: McCunney RJ, editor, A Practical Approach to Occupational and Environmental Medicine, 2nd edition. Boston: Little, Brown & Company.
- La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G. Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica. Edizione Caleidoscopio. http://www.medicalsystems.it/wp-content/uploads/1998/06/98_Metodologia.pdf. Data ultimo accesso 21.09.2017
- Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E, Adami H-O (1997). Epidemiology of cancer. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors, Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.