

Caleidoscopio

Italiano



Carlo La Vecchia
Barbara D'Avanzo
Fabio Parazzini
Maria Grazia Valsecchi



Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica



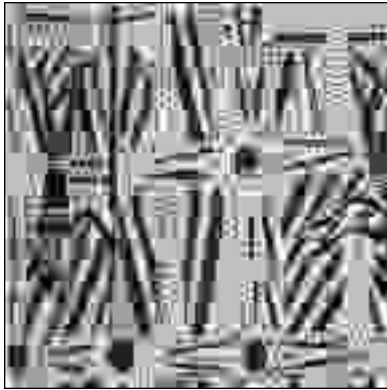
98

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1995

Caleidoscopio

Italiano



Carlo La Vecchia
Barbara D'Avanzo
Fabio Parazzini
Maria Grazia Valsecchi

Istituto di Biometria e Statistica Medica
Università degli Studi e Istituto di Ricerche
Farmacologiche "Mario Negri" Milano



Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica



Direttore Responsabile
Sergio Rassa

98

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1995

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

L'epidemiologia, ovvero lo studio delle cause e della distribuzione delle patologie nell'uomo, ha sicuramente un ruolo chiave nella Medicina.

Dobbiamo alla epidemiologia, ad esempio, la conoscenza che le abitudini sessuali sono importanti nella eziologia del carcinoma del collo dell'utero mentre la parità è importante nella insorgenza del carcinoma della mammella. Ancora più importante le conoscenze raccolte sulle percentuali di morti per tumore che sono legati a fattori di rischio quali il tabacco che raggiunge il 30% sia nell'Europa occidentale come negli Stati Uniti. Nonostante questi importanti risultati rimaniamo sconcertati come molte di queste conoscenze non abbiano avuto quelle ricadute che sicuramente cambierebbero la storia sanitaria ed economica di tanti Paesi.

Così, sebbene è evidente che non possiamo intervenire sulla parità della donna per incidere sul rischio di cancro della mammella è pur vero che l'abolizione del tabacco comporterebbe una percentuale di morti per tumore evitabili di circa il 30% e nonostante questo viviamo nel paradosso che non solo ben poco viene fatto per incidere significativamente su questo fattore di rischio ma anzi è lo stesso Stato che, in Italia, con il Monopolio del tabacco, lucra con il suo commercio, da una parte, e dall'altra spende miliardi per curare patologie che sono la diretta conseguenza di questa cieca ed insana politica, senza contare il valore incalcolabile della vita umana.

L'importanza quindi del legame che deve unire l'epidemiologia descrittiva, analitica e la sanità pubblica sono ben sottolineati in questo volume che offre tanti spunti di riflessione.

L'osservazione di come nell'ultimo secolo si sia modificata la mortalità generale nei Paesi dell'Occidente e come siano elevati i tassi di mortalità per cause quali le malattie infettive e parassitarie in Africa ed Asia del Sud si potrebbe prestare a discorsi demagogici, deve essere invece la chiave per capire finalmente che gli equilibri mondiali passano anche attraverso interventi che redistribuiscono ricchezze ed interventi sanitari in misura più giusta perché altrimenti innescheremo una polveriera la cui esplosione avrà poi conseguenze inimmaginabili per tutti noi che viviamo in questo pur piccolo pianeta.

Questi sono tuttavia solo alcuni dei numerosissimi aspetti del volume che attraverso una lezione magistrale ripercorre con noi tutti i temi alla base della epidemiologia osservazionale e clinica analizzando i concetti di indicatori e le misure di salute in una popolazione, gli studi caso-controllo, gli studi di coorte e gli studi randomizzati.

Come si vede dai titoli, si tratta della base di tutti gli studi osservazionali

e clinici la cui conduzione non può prescindere da questa conoscenza.

La scuola che ha preparato questo volume è ben nota da anni ai nostri lettori. Non siamo stati certo noi a scoprirli, ma ci fa enormemente piacere dar voce ad uno dei più prestigiosi Istituti Italiani, il Mario Negri di Milano, ed al caposcuola del Laboratorio di Epidemiologia di questo Istituto.

Il Prof. Carlo La Vecchia, laureato in Medicina e Chirurgia ha conseguito il Master of Sciences (MSc) in Clinical Medicine (Epidemiology) presso la Oxford University. Ricercatore presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, ha quindi lavorato presso il Department of Community Medicine and General Practice della University of Oxford e come professore associato di Epidemiologia presso l'Università di Losanna in Svizzera. Visiting Lecturer presso il Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health a Boston nel Massachusetts, è membro dell'American Cancer Society Fellowship Committee, dell'Executive Committee dell'European Society for Human Reproduction e consulente temporaneo in tema di studi epidemiologici dello IARC/OMS di Lione e dell'OMS di Ginevra. Attualmente è Capo del Laboratorio di Epidemiologia dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" e professore associato di epidemiologia presso l'Università degli Studi di Milano. Autore di oltre 700 pubblicazioni ha dato e continua a dare prestigio alla ricerca italiana nel mondo.

La dott.ssa Maria Grazia Valsecchi, laureata in Scienze matematiche, ha conseguito il Master in Biostatistica presso l'Università di Washington a Seattle negli Stati Uniti. Dopo aver collaborato a vari progetti di ricerca presso l'Istituto di Statistica Medica e Biometria dell'Università degli Studi di Milano, presso il Dipartimento di Biostatistica dell'Università di Washington a Seattle e quindi la Biostatistics Branch, National Cancer Institute, Bethesda sempre negli Stati Uniti, è attualmente ricercatrice presso l'Istituto di Statistica Medica e Biometria dell'Università degli Studi di Milano.

La dott.ssa Barbara D'Avanzo, dopo aver conseguito il diploma post-laurea di Tecniche di Ricerca in Campo Biomedico della Regione Lombardia, è ricercatrice presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. Collabora inoltre con il Ministero degli Affari Esteri all'interno di un progetto di cooperazione con l'Università di Alessandria d'Egitto, con il Servizio di Epidemiologia del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN), e con i National Cancer Institute di Bethesda.

Il dottor Fabio Parazzini, laureato in Medicina e Chirurgia, dopo aver conseguito il diploma di "Specialista in Ricerche Farmacologiche" e di Specialista in Ostetricia e Ginecologia è stato Travel fellow presso l'"Environmental Study Section" del National Cancer Institute a Bethesda negli U.S.A. Attualmente è Capo dell'Unità di Epidemiologia Analitica, Laboratorio di Epidemiologia Generale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Sergio Rassa

Epidemiologia osservazionale

L'epidemiologia viene comunemente definita come la disciplina che studia la distribuzione e le cause delle patologie nell'uomo (Mac Mahon e Pugh, 1970).

Da questa definizione consegue una distinzione altrettanto tradizionale in "epidemiologia descrittiva" (che studia la distribuzione) ed "epidemiologia analitica" (che si occupa delle cause delle malattie). Questa distinzione ha senza dubbio un proprio valore, soprattutto rispetto alle fonti di dati su cui si basano le inferenze epidemiologiche, che sono di solito statistiche "correnti" nel primo caso, e dati raccolti ad hoc con strumenti e metodi appositamente sviluppati nel secondo.

Sul piano concettuale, tuttavia, e in termini di inferenze e conoscenze prodotte, non vi è alcuna netta distinzione tra epidemiologia analitica e descrittiva. Anche storicamente, alcune delle più importanti inferenze analitiche, ossia sulle cause delle malattie, si sono basate su dati descrittivi: basti citare ad esempio il caso di Rigoni-Stern, un medico di Verona che nel lontano 1842 (Tabella 1), osservando che il tumore del collo dell'utero era più frequente nelle donne sposate e quello della mammella era più frequente nelle nubili e in particolare nelle suore, era già giunto alla conclusione che le abitudini sessuali erano importanti nell'eziologia del carcinoma del collo dell'utero, mentre i fattori riproduttivi, e in particolare la parità, erano rilevanti nell'epidemiologia del tumore della mammella, poiché le donne non sposate - e quindi più frequentemente nullipare - avevano rischio elevato (Rigoni-Stern, 1842).

Stato civile	Morti per cancro		
	dell'utero	del seno	totale
Nubili (comprese le monache)	20	86	106
Maritate	225	114	339
Vedove	108	99	207
Di stato non indicato	12	10	22
Totale	365	309	674

(da: Rigoni-Stern, 1842 - ristampa in *Epidemiologia e Prevenzione*, 1978)

Tabella 1. Distribuzione di 674 morti per cancro in base al tipo di tumore ed allo stato civile.

Analogamente, anche alcune delle inferenze più complesse e sofisticate della moderna epidemiologia, quali ad esempio il computo delle quote attribuibili della mortalità per tumori a diversi fattori eziologici, sono basate su informazioni derivate sia da evidenze descrittive (in particolare, le macroscopiche variazioni a livello geografico e temporale nell'incidenza e nella mortalità per tumori) che analitiche (che hanno provato, a livello individuale e non semplicemente di popolazione, le associazioni tra esposizioni a fattori di rischio e insorgenza di tumori). E' particolarmente rassicurante, in riferimento all'affidabilità globale delle evidenze e inferenze epidemiologiche, notare come diverse stime delle quote prevenibili di mortalità per tumori ottenute da diversi gruppi di lavoro e per mezzo di approcci spesso

Fattori o classi di fattori	Percentuali di tutte le morti per tumore in:					
	Inghilterra ¹ (Birmingham)		Stati Uniti ²		StatUniti ³	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Totale (IV)*	
Tabacco	30	7	28	8	30	(25-40)
Tabacco/Alcool	5	3	4	1	-	-
Alcool	-	-	-	-	3	(2-4)
Dieta	-	-	40	57	35	(10-40)
Abitudini sessuali e riproduttive	-	-	-	-	7	(1-13)
Abitudini di vita	30	63	-	-	-	-
Occupazione	6	2	4	2	4	(2-8)
Inquinamento ambientale	-	-	-	-	2	(1-5)
Fattori geofisici (inclusi i raggi solari)	11	11	8	8	3	(2-4)
Farmaci e procedure mediche	1	1	-	4	1	(0,5-3)
Infezioni	-	-	-	-	10	(1-?)
Cause sconosciute	17	13	16	20	?	?

¹ (da: Higginson e Muir, 1979)
² (da: Wynder e Gori, 1979)
³ (da: Doll e Peto, 1983)

*) L'intervallo di variazione accettabile è riportato in parentesi.

Tabella 2. Proporzioni delle morti per tumori attribuite a diversi fattori secondo vari Autori.

eterogenei, siano nel loro complesso largamente sovrapponibili (Tabella 2).

Le stesse linee di ragionamento possono venir applicate alle implicazioni pratiche di sanità pubblica e prevenzione: anche questi aspetti, infatti, non possono venir visti in maniera isolata o separata rispetto all'epidemiologia descrittiva e analitica, anche se occorre tener presente come non tutte le evidenze derivate da tali studi siano direttamente applicabili a livello preventivo, a causa di incoerenze nelle conoscenze e di difficoltà o inaccettabilità sociale di alcune misure. Ad esempio, la considerevole quota di mortalità per tumori attribuibile alla dieta si riduce, a causa delle incertezze sul ruolo dei singoli alimenti o nutrienti, da un potenziale 30-35% a un 2% legato all'obesità, che è l'unico fattore nutrizionale definito e quindi evitabile, mentre la quota del 7-10% attribuibile ai fattori sessuali e riproduttivi non giunge praticamente a superare l'1% ottenibile attraverso una razionalizzazione dello screening cervicale (Tabella 3). Infatti, anche se è noto che una prima gravidanza precoce, o la multiparità, potrebbero ridurre in misura considerevole l'incidenza di carcinoma della mammella, è evidente tuttavia che tali misure non sono proponibili a livello sociale.

E' quindi importante che, nel considerare le basi concettuali e metodologiche dei diversi tipi di studi, non si perda di vista la continuità di logiche e finalità che esiste tra epidemiologia descrittiva, epidemiologia analitica e sanità pubblica.

Intervento	Percentuale delle morti per tumore evitabili
Abolizione del tabacco	28%-32%
Abolizione dell'alcool	5%-6%
Riduzione dell'obesità	1%-3%
Abolizione dell'esposizione occupazionale a carcinogeni noti e riduzione dell'inquinamento ambientale	1%-4%
Riduzione dell'esposizione violenta ai raggi solari	0.5%-1%
Razionalizzazione dello screening cervicale	~1%
Altre procedure di screening e diagnosi precoce	~1%
Razionalizzazione degli interventi terapeutici	~1%
Totale	40%

Tabella 3. Stime delle proporzioni delle morti per tumori evitabili sulla base dei dati italiani di mortalità del 1990.

Epidemiologia descrittiva

Per epidemiologia descrittiva si intende lo studio della frequenza e della distribuzione delle patologie o di altri fattori di rilevanza sanitaria nella popolazione.

A una considerazione superficiale, può sembrare che il tipo di informazioni e di inferenze ricavabili da un tale approccio sia limitato. Se si considerano d'altra parte prospettive più vaste a livello temporale o spaziale, si può apprezzare l'ampiezza delle informazioni derivabili da un tale approccio.

La Figura 1, in cui vengono riprodotte le curve di mortalità per età nel 10.000 a.C., nel 1850, e in anni recenti in Inghilterra, mostra quanto limitatamente si sia modificata la mortalità generale dall'epoca preistorica al secolo scorso, e quanto considerevolmente sia invece cambiata nel corso dell'ultimo secolo (Cairns, 1978). Analogamente, la Figura 2, che illustra l'andamento della mortalità per tubercolosi in Inghilterra e Galles tra il 1920 ed il 1970, permette di comprendere quanto della diminuzione fosse già avvenuta prima della disponibilità di terapie efficaci (antibiotici e chemioterapici, attorno al 1950), ossia di apprezzare in termini quantitativi il ruolo della sanità pubblica, della prevenzione e della terapia (Hakulinen et al., 1986).

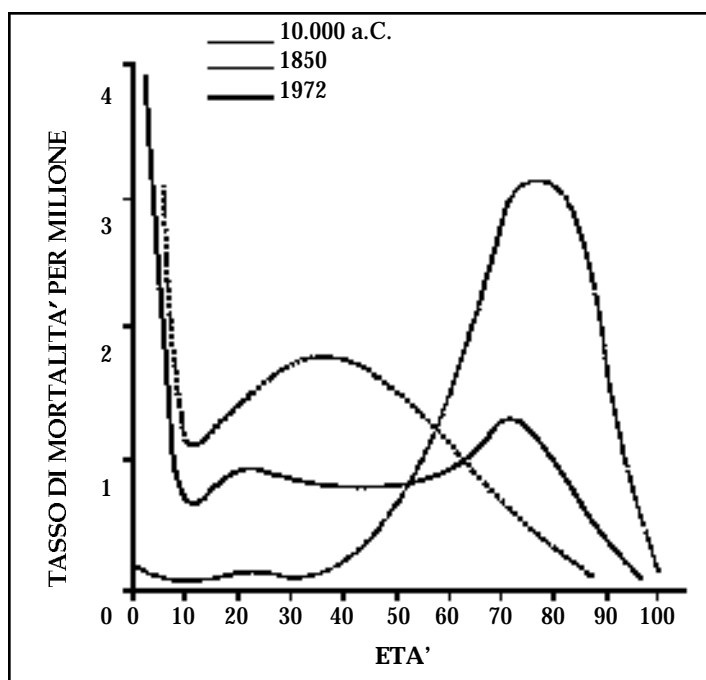


Figura 1. Distribuzione per età dei decessi (mortalità infantile esclusa) in Inghilterra e Galles nel 1850 e 1972, confrontate con la distribuzione per età di scheletri ritrovati in due cimiteri mesolitici del 10.000 a.C. circa. (da: Cairns, 1978).

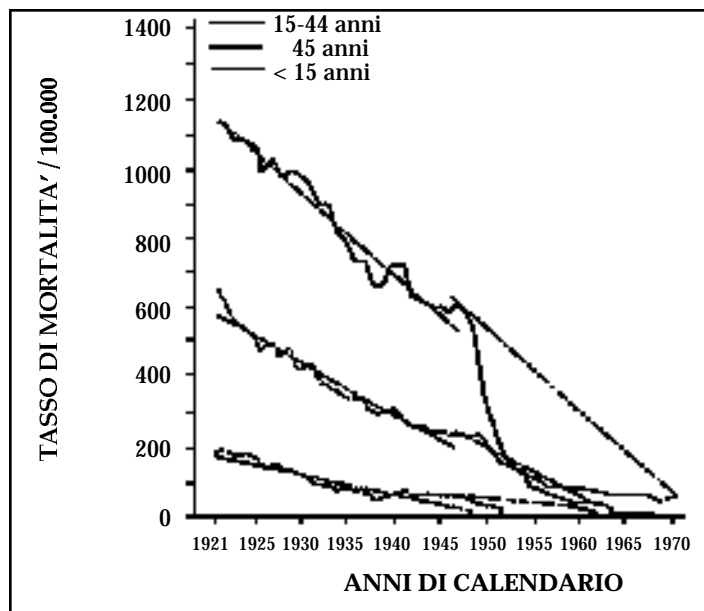


Figura 2. Tassi di mortalità per tubercolosi polmonare in donne di diverse classi di età, Inghilterra e Galles 1921-70. (da: McKeown , 1979).

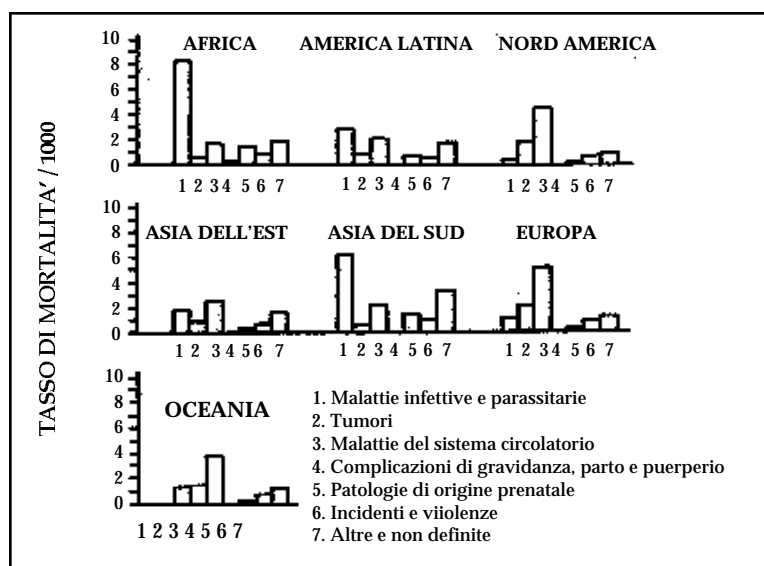


Figura 3. Tassi specifici per causa, attorno al 1980, in grandi aree geografiche. I dati europei comprendono l'ex Unione Sovietica. (Hakulinen et al. , 1986).

Infine, la Figura 3 illustra quanto ampie siano ancora oggi le differenze nella mortalità tra grossi gruppi di patologie nelle diverse aree geografiche, e di conseguenza quanto sia ampio lo spazio per la comprensione delle cause delle malattie e per la relativa prevenzione.

Le misure e gli indicatori sanitari in una popolazione

La conoscenza dello stato di salute di una popolazione si esprime per mezzo di indicatori di salute, ossia di misure che riflettono diversi aspetti dello stato di salute della popolazione stessa.

L'indicatore più ampiamente usato è il tasso, ossia il semplice rapporto tra il numero di persone che sviluppano o presentano una patologia di interesse e il totale della popolazione considerata durante un periodo temporale definito (solitamente un anno) (Tabella 4).

I tassi più diffusi e utilizzati sono quelli di mortalità, ossia il quoziente tra i morti verificatisi in una popolazione e il totale della popolazione a rischio nello stesso periodo di tempo. L'ampio utilizzo di questo indicatore dipende essenzialmente dalla relativa semplicità della definizione (quantomeno di stato vitale di un soggetto), oltre che dalla disponibilità di dati di

Definizione di tasso:	rapporto tra il numero di persone con l'evento in studio (numeratore) e il numero di soggetti presenti nella popolazione (denominatore) in un intervallo di tempo definito (di solito un anno).
Tasso d'incidenza:	rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia (numeratore) occorsi nella popolazione in studio e il totale della popolazione a rischio (senza malattia e con la possibilità di svilupparla, denominatore) in un intervallo di tempo definito.
Tasso di mortalità:	rapporto tra il numero di morti per una certa patologia (numeratore) occorsi nella popolazione in studio nel periodo considerato e la popolazione a rischio (denominatore) nello stesso periodo.
Prevalenza*:	rapporto tra la totalità dei casi esistenti (nuovi e già presenti) della patologia in studio in una popolazione in un determinato momento e il numero di soggetti presenti nella popolazione nello stesso momento.

*) La prevalenza è per semplicità inclusa in questa tabella, anche se non è propriamente esprimibile con un tasso, poichè non implica un concetto temporale.

Tabella 4. Definizione dei principali tipi di tassi utilizzati in epidemiologia.

mortalità da lungo tempo, almeno nei paesi sviluppati. In Gran Bretagna, ad esempio, le statistiche di mortalità e delle cause di morte sono disponibili dal 1839, in Italia dal 1881, almeno in parte della nazione.

Le cause di morte, come peraltro di malattia, sono codificate in base a dei codici standard a quattro cifre, definiti dalla "Classificazione Internazionale delle Malattie" o ICD (International Classification of Diseases), rivisti e pubblicati ogni decennio circa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (attualmente è in uso la Nona Revisione dell'ICD (WHO, 1977), ma è già stata definita la Decima Revisione). Sulla base dei dati (o, meglio, dei tassi di mortalità) è pertanto possibile considerare serie e andamenti temporali di lungo periodo all'interno di una popolazione definita, ed effettuare confronti tra diverse popolazioni.

Decisamente più complesso è stimare il tasso di incidenza, ossia il numero di nuovi casi di malattia che si verificano in un gruppo di soggetti a rischio (cioè senza malattia e con la possibilità di svilupparla) in un dato periodo di tempo, diviso per il numero di soggetti a rischio in quel periodo. Contrariamente all'evento morte, che difficilmente può sfuggire alla registrazione o può venir registrato due volte, e dopo la quale possono venir applicate procedure diagnostiche radicali (fino all'autopsia), nel caso dell'incidenza è molto complesso assicurarsi che una patologia venga diagnosticata con accettabile accuratezza, venga registrata una sola volta (se, ad esempio, il soggetto si rivolge a diverse strutture sanitarie), che le possibilità di rilevazione di incidenza non varino in misura drastica con il modificarsi delle procedure diagnostiche, etc.

Pertanto, dei sistemi di registrazione di incidenza relativamente affidabili sono disponibili per periodi molto più limitati, e soltanto per patologie definite, principalmente i tumori, i quali, quantomeno, hanno un possibile riscontro anatomo-patologico definito. A partire dagli anni '30, sono stati avviati diversi Registri Tumori, dapprima nel Connecticut (Stati Uniti) e in Danimarca, e successivamente a molti altri paesi nei diversi continenti. Dalla fine degli anni '60, i dati dei registri tumori che raggiungono standard definiti di attendibilità vengono raccolti in appositi volumi intitolati Cancer Incidence in Five Continents (ora giunti al sesto volume, Parkin et al., 1992) a cura dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'OMS.

Sono stati avviati sistemi di registrazione anche di altre patologie, quali l'infarto miocardico acuto all'interno dello studio MONICA (WHO, MONICA Project, 1989), anch'esso coordinato dall'OMS, che allo stato attuale devono tuttavia considerarsi ancora sperimentali.

Analogamente complesso e insidioso è il calcolo della prevalenza, ossia il numero di casi di una patologia o condizione presente ad un certo punto definito nel tempo in una popolazione definita, diviso per il numero di soggetti nella stessa popolazione.

La prevalenza è approssimativamente il prodotto dell'incidenza per la durata media della malattia stessa. In pratica, piuttosto che partire da registrazioni di incidenza, ossia dei nuovi casi verificatisi in un periodo di tempo definito, la prevalenza viene spesso studiata a partire da indagini di popolazione, ossia raccogliendo con diversi strumenti in maniera diretta l'informazione sull'esistenza della condizione patologica.

In Italia, a partire dal 1980, l'Istituto Centrale di Statistica (ISTAT) ha condotto diverse Indagini Campionarie sullo Stato di Salute della Popolazione, che hanno permesso di studiare la frequenza di una serie di patologie

Classe di età	Sesso	Indice di peso (Kg/m ²):			
		20 (sottopeso)	20-24 (normopeso)	25-29 (sovrappeso)	30 (obesi)
15-44	M	9.3	59.1	26.8	4.8
	F	28.1	55.9	12.0	3.9
45-64	M	3.9	41.7	44.5	9.9
	F	9.2	48.3	31.4	11.1
65	M	8.2	44.0	38.3	9.5
	F	14.7	43.2	30.3	11.7

Dati basati su un campione di 77.278 individui, rappresentativi dell'intera popolazione nazionale.
(da : ISTAT, 1986; Pagano et al., 1987)

Tabella 5 .Distribuzione percentuale dei soggetti inclusi nell'indagine ISTAT sullo stato di salute degli italiani del 1983 in base a indice di peso, età e sesso*.

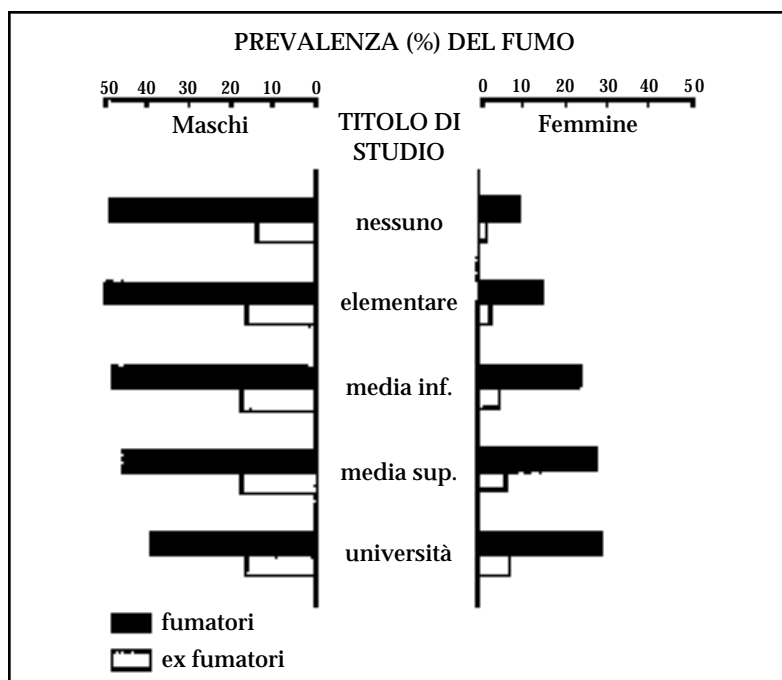


Figura 4. Abitudini al fumo in relazione al livello di istruzione in uomini e donne italiani. (ISTAT, 1986; La Vecchia, 1985).

importanti in termini assoluti e in rapporto a fattori di rischio definiti (ad esempio, l'obesità, Tabella 5), e anche la prevalenza di fattori di rischio importanti (quali il fumo di sigarette, Figura 4) nella popolazione italiana (ISTAT, 1986; La Vecchia, 1985; Pagano et al., 1987).

In relazione alle stime della prevalenza, ancor più che per l'incidenza, vanno menzionati tutti i problemi già accennati in precedenza, ossia la correttezza e l'affidabilità dell'informazione, il riferimento di ciascuna patologia a un solo soggetto, il compito della stessa patologia una sola volta, etc. Al di fuori delle indagini campionarie, pertanto, questo indicatore è relativamente poco utilizzato in epidemiologia, quantomeno in maniera diretta, anche se talvolta è importante, ed è derivabile in modo indiretto (ad esempio, le vendite di antidiabetici danno una stima della prevalenza del diabete clinicamente rilevante, etc.). Questo indice si rivela d'altra parte utile in sede di programmazione e razionalizzazione dei servizi sanitari.

Possiamo infine osservare che la diminuzione della letalità che da alcuni decenni si registra per diverse patologie produce un effetto apparentemente paradossale sugli indici di prevalenza. La precocità della diagnosi e l'efficacia dei trattamenti si traducono infatti nell'incremento della speranza di vita, della durata del decorso della malattia, e quindi della relativa sopravvivenza, riflettendosi sull'abbassamento dei tassi di mortalità, ma sull'aumento di quelli di prevalenza.

Confronto fra tassi

Vi sono molteplici problemi nel confrontare i tassi di mortalità, incidenza o prevalenza in diverse popolazioni o in diversi periodi all'interno della stessa popolazione, a causa di possibili differenze e variazioni nelle caratteristiche intrinseche delle popolazioni stesse. Tra di esse, il singolo fattore di gran lunga più rilevante è l'età, poiché è noto che la frequenza della maggior parte delle patologie cresce notevolmente con l'aumentare dell'età. Di conseguenza, ha poco (o nessun) senso confrontare dei numeri assoluti o dei tassi grezzi, poiché eventuali aumenti riflettono spesso semplicemente l'aumento dell'età media della popolazione che si è verificato nel corso degli ultimi decenni, e sono quindi in tal senso un indicatore sanitario favorevole piuttosto che sfavorevole. Occorrerà invece confrontare i tassi all'interno di ciascuna specifica classe di età, ossia considerare tassi specifici per età, oppure adottare delle procedure di "standardizzazione", o "aggiustamento", che permettano di ottenere stime dei tassi "pesate" sulla base di una popolazione di riferimento, definita "popolazione standard".

Evidentemente, la scelta della popolazione di riferimento può influenzare il risultato delle procedure stesse. In generale, è bene utilizzare dei riferimenti che non si discostino ampiamente dall'insieme delle popolazioni da confrontare. Ad esempio, per i confronti intra-nazionali si utilizza usualmente l'insieme della popolazione italiana, per i confronti a livello europeo o mondiale sono stati fissati degli standard fittizi europei o mondiali (si veda, nella Figura 5, un confronto tra le piramidi di diverse popolazioni) (Doll e Smith, 1982; Cislaghi et al. 1986). Tra queste popolazioni "standard", vanno considerate le popolazioni "troncate" (in genere dai 35 ai 64 anni). Esse sono ampiamente utilizzate, poiché molte delle patologie sono rare nei giovani, e di conseguenza il loro tasso globale potrebbe risultare una funzione inversa delle dimensioni della popolazione giovane, e soprattutto perché l'accuratezza delle diagnosi di morte, e ancor più di incidenza o prevalenza, diminuisce drasticamente con l'aumentare dell'età, il che rende poco affidabile l'utilizzo dei dati nei più anziani a scopo comparativo.

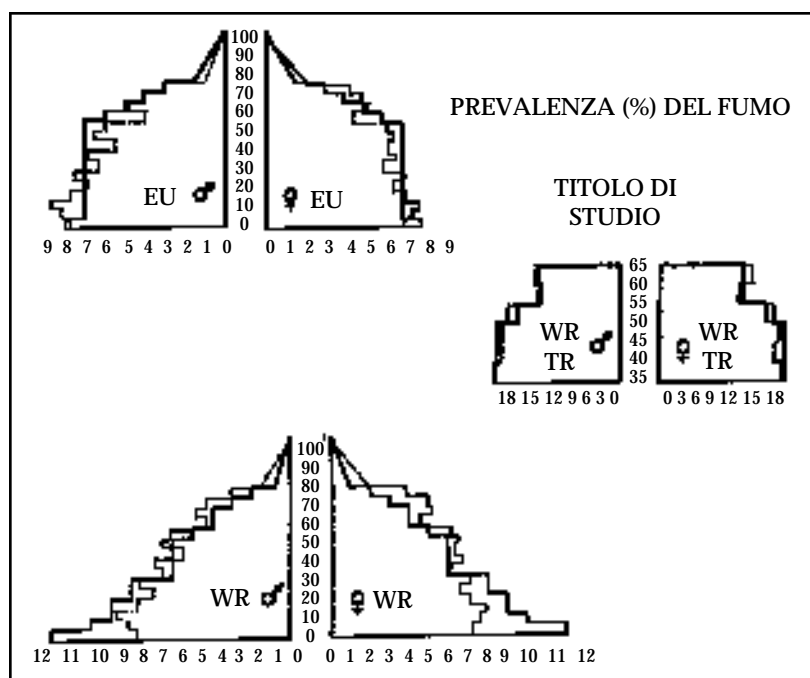


Figura 5. Popolazioni standard mondiale, (WR); europea (EU), e troncata (mondiale) confrontate con la struttura per età della popolazione italiana, in tratteggio. (Doll e Smith, 1982; Cislaghi et al., 1986).

Le modalità operative di standardizzazione dei tassi sono illustrate qui di seguito.

Standardizzazione del tasso

Obiettivo della standardizzazione di un tasso è renderlo confrontabile con altri attraverso l'utilizzo di una popolazione di confronto, o di "riferimento". Infatti, il confronto di tassi grezzi può essere fallace a causa di differenze in caratteristiche determinanti la struttura della popolazione (generalmente l'età).

Allo scopo di eliminare l'effetto di queste differenze si dispone usualmente di due tecniche di standardizzazione.

Con il metodo di standardizzazione diretta il tasso che si ottiene indica quale sarebbe la frequenza di un evento nella popolazione in studio se la sua struttura per età fosse la stessa di quella della popolazione di riferimento.

La procedura di standardizzazione indiretta fornisce la stima del numero di eventi che si registrerebbero nella popolazione in studio se ad essa si applicassero gli stessi tassi etá specifici osservati nella popolazione di riferimento (eventi attesi), e quindi il rapporto tra numero di eventi osservati e attesi.

Standardizzazione diretta

Per illustrare l'applicazione del metodo di standardizzazione diretta consideriamo l'esempio, basato sui dati nel riquadro seguente, del confronto

Età	Nativi			Immigrati				
	Popolazione (per 1000)		Morti	Popolazione (per 1000)		Morti	Tasso (su 1000)	
	N°	(%)		N°	(%)			
1	2	3	4	5	6			
0-4	190	(8.9)	1406	7.4	26	(12.2)	211	8.1
5-14	310	(14.6)	186	0.6	30	(14.1)	19	0.7
15-44	940	(44.1)	1786	1.9	127	(59.6)	270	2.1
45-64	490	(23.0)	7350	15.0	25	(11.7)	421	16.8
65	200	(9.4)	17400	87.0	5	(2.3)	479	96.0
Totale	2130	(100)	28128	13.2	213	(99.9)	1400	6.6

della mortalità negli immigrati e nei nativi in un paese. Si procederà alla standardizzazione per età del tasso di mortalità tra gli immigrati.

Confrontando i tassi grezzi, la mortalità registrata tra gli immigrati è nettamente inferiore a quella che si osserva nella popolazione originaria (6.6 su 1000 persone anno contro 13.2). Tuttavia, la struttura per età delle due popolazioni è molto diversa. Gli immigrati sono più giovani dei nativi: fra di essi, l'85% ha meno di 45 anni contro il 68% dei nativi. Possiamo allora pensare che, poiché i tassi di mortalità aumentano con l'età, il tasso della popolazione più giovane (in questo caso quella degli immigrati) risulti fittiziamente inferiore rispetto a quello registrato tra i nativi. Per confrontare i due tassi, occorre quindi apportare una "correzione" per l'età.

Si procede come segue:

1) Si applicano i tassi specifici per età della popolazione in studio alla distribuzione della popolazione di riferimento: moltiplichiamo cioè i tassi di mortalità tra gli immi-grati (colonna 6) per la numerosità della popolazione nativa nelle corrispondenti classi d'età (colonna 1).

si ottiene la tabella seguente:

Età (per 1000)	Popolazione di riferimento (a)	Tassi tra gli immigrati (b)	a x b
0-4	190	8.1	1539
5-4	310	0.7	217
15-44	940	2.1	1974
45-64	490	16.8	8232
65	200	96.0	19200

2) si calcolano i prodotti dei tassi per i relativi pesi (dati dalla numerosità per classi di età nella popolazione di riferimento) e si somma:

$$1539+217+1974+8232+19200 = 31162$$

Il tasso standardizzato si calcola come rapporto tra la somma così calcolata e la somma dei pesi:

$$\text{Tasso standardizzato per 1000 (persone anno)} = \frac{31162}{2130} = 14.6$$

Dobbiamo leggere in questo tasso l'indice di mortalità che si osserverebbe nella popolazione degli immigrati se in essa la distribuzione della popolazione per classi di età fosse sovrapponibile a quella della popolazione nativa. Dopo la standardizzazione tale tasso (14.6) è superiore a quello osservato nella popolazione nativa (13.2), e mostra che il valore inferiore prima espresso nel tasso grezzo è da attribuire alla più giovane età della popolazione immigrata e non ad una mortalità effettivamente minore.

Standardizzazione indiretta

Utilizzando lo stesso esempio della mortalità tra gli immigrati, applichiamo la procedura di standardizzazione indiretta per aggiustare il tasso della popolazione in esame sulla base di un confronto con la popolazione di riferimento.

Si procede:

1) Si applicano i tassi specifici per età della popolazione di riferimento alla popolazione in studio divisa nelle rispettive classi d'età. Con il prodotto dei tassi di mortalità dei nativi (colonna 3) per le numerosità degli immigrati nelle diverse classi d'età (colonna 4) si determinano le morti attese tra gli immigrati, quelle cioè che si registrerebbero in questa popolazione se la sua mortalità fosse in funzione dei tassi specifici per età della popolazione nativa.

Si ottiene la seguente tabella:

Età	Popolazione in studio (per 1000)	Tassi tra i nativi (per 1000)	Morti attese
0-4	26	7.4	192.4
5-14	30	0.6	18.0
15-44	127	1.9	241.3
45-64	25	15.0	375.0
≥ 65	5	87.0	435.0

Si ottiene il totale delle morti attese sommando gli attesi ottenuti in ogni classe di età:

$$192.4 + 18.0 + 241.3 + 375.0 + 435.0 = 1261.7$$

Tale numero ci dice quanti sarebbero i morti tra gli immigrati se essi morissero come la popolazione nativa. Esso risulta essere inferiore al numero delle morti osservate in realtà tra gli immigrati (1400): l'eccedenza di queste ultime rispetto a quelle attese conferma che la diversa distribuzione per età della popolazione tra gli immigrati determina il tasso apparentemente inferiore negli immigrati.

Viene successivamente calcolato il rapporto standardizzato di mortalità (RSM) (di morbosità nel caso dell'incidenza). Si calcola come rapporto tra le morti reali e quelle attese per 100:

$$\text{RSM} = \frac{1400 \times 100}{1261.7} = 110.9\%$$

Tale risultato indica che gli immigrati hanno una mortalità del 10.9% superiore a quella dei nativi.

Con entrambi i metodi di standardizzazione si sono calcolati degli indici sintetici in grado di rimuovere gli effetti delle differenze nell'età sulla stima ottenuta nella popolazione in studio.

Va sottolineato, come è intuibile, che la stima del tasso ottenuta con la standardizzazione dipende dalla popolazione di riferimento. Pertanto, il tasso standardizzato ha un valore relativo in termini di confronto con altri tassi.

La scelta del metodo di standardizzazione dipende largamente dai dati a disposizione. Poiché spesso non è possibile disporre di tassi specifici per età della popolazione in studio, è frequente il ricorso alla standardizzazione indiretta.

Vi è inoltre l'osservazione concettuale che il tasso standardizzato col metodo diretto è una misura del rischio assoluto, mentre il rapporto standardizzato di mortalità, ottenuto attraverso la standardizzazione indiretta, esprime un rischio relativo di morte.

Principali fonti di dati di epidemiologia descrittiva in Italia

Le statistiche di epidemiologia descrittiva, nella maggior parte dei casi, sono riferite a una popolazione definita, soltanto in assenza della quale ci si deve talvolta accontentare di confronti interni di frequenza tra diverse patologie (rapporti proporzionali, anch'essi usualmente standardizzati per età e sesso).

Le stime di popolazione sono pertanto un requisito di base essenziale per l'epidemiologia descrittiva. Esse sono basate sui censimenti decennali della popolazione (l'ultimo italiano è dell'ottobre 1991), aggiornati per gli anni intercensuali attraverso somme algebriche di nati, morti, emigrati e immigrati. Questi aggiornamenti, integrati peraltro da appropriati fattori di correzione, consentono di ottenere stime intercensuali della popolazione affidabili a livello nazionale e regionale, e, con una maggior approssimazione, a livello provinciale, mentre a livello comunale un dato affidabile è ottenibile soltanto attraverso il censimento.

Oltre alle stime della popolazione, l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) raccoglie e pubblica annualmente i volumi Statistiche Sanitarie, che includono alcuni dati su struttura e attività degli istituti di cura, ricoveri ospedalieri, malattie infettive e altre patologie selezionate, e interruzioni volontarie di gravidanza. Inoltre, l'ISTAT pubblica volumi Cause di Morte, che includono i dati grezzi di mortalità per causa, sesso ed età. Questi ultimi sono derivati dall'originale del certificato di morte inviato all'ISTAT, opportunamente verificato, per mezzo di procedure manuali e automatiche, per eliminare possibili incongruenze. Questi dati ISTAT sono una delle principali fonti di informazione per l'epidemiologia descrittiva in Italia (ISTAT, van volumi). Essi sono integrati, in alcune Regioni, da sistemi di raccolta ad hoc. Ad esempio, la mortalità per tumori viene raccolta e rivista con un sistema indipendente nella regione Piemonte, mentre alcune regioni, tra cui la Lombardia, hanno un sistema di registrazione delle dimissioni ospedaliere.

Per quanto concerne la registrazione di incidenza dei tumori, vi sono registri operanti in diverse province italiane: per almeno sei di essi (Tonino, Varese, Trieste, Parma, Firenze e Ragusa) sono stati pubblicati dati e statistiche sulle pubblicazioni standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Parkin et al., 1992). Più recenti, e meno avanzati sul piano dell'informazione sull'attendibilità delle statistiche, sono i sistemi di registrazione per le patologie cardiovascolari, anch'essi attivati in alcune popolazioni selezionate di Lombardia, Friuli e Lazio (WHO MONICA Project, 1989).

Inoltre, come punto di riferimento importante per dati e analisi di epidemiologia descrittiva, e in particolare perciò che concerne i dati di prevalenza di patologie e fattori di rischio, vanno menzionate le già citate periodiche Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione condotte a scadenze tri-quadriennali dal 1980 in poi dall'ISTAT su campioni di diverse decine di migliaia di individui, scelti in modo da essere rappresentativi dell'intera popolazione nazionale (ISTAT, 1986). I principali risultati di questi studi vengono pubblicati, e la globalità dei dati è disponibile su supporto magnetico.

Epidemiologia analitica

Riprendendo gli schemi tradizionali di classificazione, la Figura 6 offre lo schema-base per inquadrare le due principali categorie di studi epidemiologici. Da un lato vi sono gli studi sperimentali, i quali implicano uno o più interventi sui soggetti. Come si vedrà più avanti, è bene che, in linea di principio, questi interventi vengano effettuati sulla base di un'assegnazione randomizzata (ovvero in modo casuale).

Dall'altra parte vi sono studi che non prevedono alcun intervento, ma si basano semplicemente sull'osservazione dei soggetti in studio. Essi, a loro volta, si suddividono in studi di coorte e studi caso-controllo, a seconda che la selezione dei gruppi di confronto sia effettuata in funzione dell'esposizione (esposti/non esposti negli studi di coorte) o in funzione delle patologie (malati/non malati, negli studi caso-controllo). Questa distinzione concettuale è di basilare importanza poiché da essa consegue la comprensione degli obiettivi e scopi generali dei due tipi di studio (Figura 7).

Negli studi di coorte, infatti, dove la selezione è effettuata sulla base dell'esposizione, sarà possibile studiare tutta una serie di diverse patologie in relazione all'esposizione considerata. Viceversa, negli studi caso-controllo verrà per definizione considerata una sola patologia o un gruppo di patologie che potranno essere messe in relazione a una serie di esposizioni o gruppi di esposizione.

È importante, soprattutto, che la distinzione tra studi di coorte e studi caso-controllo non venga effettuata sulla base di criteri temporali, considerando "prospettici" gli studi di coorte e "retrospettivi" i caso-controllo. Se è



Figura 6. Diversi tipi di studi in epidemiologia.



Figura 7. Schema generale degli studi caso-controllo e di coorte.

vero, infatti, che tutti gli studi caso-controllo sono per definizione retrospettivi, poichè l'esposizione ai fattori di rischio non può non precedere l'insorgenza della patologia, è vero anche che gli studi di coorte possono essere non solo prospettici ma anche "storici". Quest'ultimo caso si verifica quando vengano condotti sulla base di documentazione raccolta nel passato e quindi già esistente al momento della programmazione dello studio (cartelle cliniche, registri di fabbrica per studi di esposizione occupazionale, e sempre più frequentemente grosse banche dati come i registri tumori sulle quali ad esempio studiare il rischio di secondi tumori in base a trattamenti definiti, etc.).

E' consigliabile comunque chiamare "storici" piuttosto che "retrospettivi" questi ultimi tipi di studi, poichè la logica degli studi di coorte si basa sempre sulla definizione di gruppi in relazione all'esposizione (anche se avvenuta nel passato), e sulla valutazione delle conseguenze in termini di incidenza e/o di mortalità nel tempo per diverse patologie.

Gli studi caso-controllo

La scelta di considerare inizialmente gli studi caso-controllo non è dovuta tanto alla loro maggior diffusione rispetto agli studi di coorte, quanto, e soprattutto, al fatto che nella catena generale di costruzione della conoscenza epidemiologica, essi rappresentano usualmente la seconda tappa, dopo la formulazione di ipotesi da parte dell'epidemiologia descrittiva (Mantel e Haenszel, 1959; Breslow e Day, 1980).

Un esempio paradigmatico di questa logica è quello dell'eziologia del cancro del polmone. Quando, sul finire degli anni '40, si ebbe chiara la dimensione quantitativa dell'aumento della mortalità per questo tumore in Gran Bretagna e negli Stati Uniti, si pianificarono prima di tutto degli studi caso-controllo per indagarne le cause (Wynder e Graham, 1950; Doll e Hill, 1950, 1952). Anche se il fumo di sigarette era inizialmente soltanto una delle ipotesi eziologiche indagate (e, probabilmente, non la principale, poichè si riteneva a quel tempo che i principali responsabili dell'aumento fossero inquinanti industriali e ambientali), esso emerse chiaramente come il princi-

pale fattore di rischio per la malattia: nello studio inglese, soltanto lo 0.5% dei casi non fumava, e il rischio relativo di sviluppare un carcinoma del polmone in forti fumatori risultava elevato di ben 28 volte rispetto ai non fumatori (Doll e Hill, 1952) (Tabella 6).

Queste evidenze hanno poi suggerito di pianificare degli studi di coorte centrati, questa volta, sugli effetti dell'esposizione al fumo di sigarette, ossia sui rischi di mortalità per varie patologie in relazione alle abitudini di fumo (Kahan, 1966; Doll e Peto, 1976). Questi studi hanno consentito di definire come non soltanto il carcinoma del polmone, ma anche diversi altri tumori (cavo orale e faringe, laringe, esofago, pancreas e vescica), le broncopneumopatie croniche, le patologie ischemiche di cuore, nonché molte altre cause di malattia e di morte siano associate al fumo di sigarette.

La stessa sequenza logica generale è stata seguita nello studiare altre questioni rilevanti di salute pubblica, quali il rischio cardiovascolare in relazione ai contraccettivi orali. Anche in questo caso, in seguito a osservazioni sporadiche e puramente descrittive di van medici, si è giunti a pianificare inizialmente degli studi caso-controllo, che hanno mostrato un eccesso di utilizzo di contraccettivi orali tra i casi ospedalizzati per patologia tromboembolica rispetto ai controlli affetti da altre patologie (Vessey e Doll, 1968) (Tabella 7). Anche in questo caso, successivamente furono pianificati diversi studi prospettici (Royal College of General Practitioners, 1974; Vessey et al., 1976), che hanno consentito di ottenere un quadro globale degli effetti dei contraccettivi sulla salute.

Analogamente, nel campo della farmacoepidemiologia, si può citare l'esempio delle terapie estrogeniche e il carcinoma dell'endometrio. Anche in questo caso, l'osservazione degli andamenti temporali nell'incidenza di questo tumore negli Stati Uniti, accompagnata da considerazioni biologiche, avevano fatto sospettare l'associazione, che è stata poi confermata da numerosi studi caso-controllo (Shapiro et al., 1980; La Vecchia et al., 1982) (Tabella 8).

Sigarette/die (numero medio)	Cancro del polmone		Altre patologie (controlli)	
	n	(%)	(n)	(%)
Non fumatori	7	0.5	61	4.5
1-4	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

Tabella 6. Distribuzione di 1357 casi di cancro del polmone e di 1357 controlli ricoverati per altre patologie in base alle abitudini al fumo. (da: Doll e Hill, 1985).

Uso di contraccettivi	Malattia tromboembolica (casi)		Altre malattie (controlli)	
	n	(%)	n	(%)
No	32	55	106	91
Si	26	45	10	9
Totale	58	100	116	100

Tabella 7. Casi di malattia tromboembolica e controlli, classificati secondo l'uso di contraccettivi orali durante il mese precedente all'inizio della malattia (o durante il mese precedente il ricovero nel caso di pazienti ricoverate per eseguire un intervento chirurgico elettivo). (da: Vessey e Doll, 1968).

Uso di estrogeni	Casi		Controlli		Rischio relativo	Limiti di Confidenza al 95%
	n	(%)	n	(%)		
No	81	57	305	82	11	
Si	60	43	67	18	3.92	2.5-6.2

1) Categoria di riferimento.
2) Adattato per età ed area di residenza.

Tabella 8. Relazione tra l'uso di estrogeni non contraccettivi e il rischio di cancro dell'endometrio. (da: Shapiro et al., 1980).

Questo esempio, relativo a estrogeni e carcinoma dell'endometrio, ben si presta a menzionare il problema di uno dei punti chiave in ogni studio caso-controllo: la definizione dei controlli. L'assunzione del farmaco poteva infatti favorire l'insorgenza del principale sintomo della patologia, il sanguinamento. Furono pertanto proposti vari gruppi di controllo che però implicavano, tutti in un senso o nell'altro, potenziali errori, finchè non si ritenne di dover escludere dall'analisi tutte le utilizzatrici del farmaco negli ultimi mesi, sia per i casi che per i controlli, onde evitare il problema delle induzioni selettive della diagnosi (Shapiro et al., 1980).

La scelta dei controlli

In linea teorica i controlli dovrebbero essere del tutto confrontabili con i casi per tutti i fattori di rischio eccetto quello in esame. In questo senso, i controlli non devono necessariamente essere rappresentativi della popolazione generale, in particolare se dei criteri di selezione sono stati introdotti nella identificazione dei casi. Il principio-base rispettato nella selezione dei controlli consiste nel far sì che ciascun soggetto potenzialmente eleggibile come controllo abbia di fatto la stessa probabilità di venire incluso nello studio. Quando, per qualsiasi causa, vi sia una selezione sistematicamente diversa di casi e controlli in relazione con l'esposizione, si è in presenza di un errore sistematico (o "bias", in inglese) di selezione.

Esso si verifica quando il reclutamento di casi e controlli sia diveso. Un esempio tipico può essere quello della classe sociale, che può influenzare selettivamente l'afferenza e l'accesso al reclutamento di casi e controlli.

In termini pratici, il problema che più frequentemente si pone è se, qualora i casi siano identificati a livello ospedaliero, sia appropriata una selezione dei controlli nello stesso ambito o sia piuttosto consigliabile ricorrere a un reclutamento dei controlli a livello di popolazione, onde ottenere delle stime di esposizione che riflettano quelle della popolazione generale. In questa problematica si inseriscono evidentemente considerazioni di costi dello studio (le procedure di identificazione e raccolta dati in una popolazione generale sono di solito più onerose che non a livello ospedaliero), ma anche di altri possibili errori sistematici. Infatti, se la proporzione di adesione risulta inferiore, come spesso si verifica nella popolazione non ospedalizzata, possono insorgere senza problemi di selezione, poiché le caratteristiche e i pattern di esposizione dei non rispondenti sono spesso diversi da quelli dei rispondenti.

Anche all'interno di gruppi di controllo ospedalizzati, tuttavia, vi sono problemi aperti rispetto ai criteri di inclusione. I controlli devono non essere assimilabili ai casi per quanto riguarda sia le possibili cause che le conseguenze della malattia. Si tratta cioè di evitare di confrontare un gruppo di pazienti, per esempio con infarto, per cui un importante fattore di rischio è il fumo di sigarette, con un gruppo affetto da una patologia, quale ad esempio la bronchite cronica, che riconosce il fumo tra le sue cause: il rischio relativo verrebbe in questo caso sottostimato. Si avrebbe invece una sovrastima del rischio nel caso che i controlli, in seguito all'insorgenza della malattia, avessero modificato quelle stesse abitudini di vita che possono essere dei determinanti nell'insorgenza della patologia in studio, perché il confronto verrebbe eseguito con dei soggetti sistematicamente e artificialmente privi di fattori di rischio. Per questo la patologia dei controlli deve essere preferibilmente acuta, e non essere stata diagnosticata precedentemente né essersi annunciata con una specifica sintomatologia.

La selezione delle patologie dei controlli viene di solito centrata sulla diagnosi di ammissione. Non vanno esclusi infatti i soggetti che riportino un'anamnesi positiva per eventuali patologie associate a quella in studio se tale anamnesi non è relativa all'ospedalizzazione in questione, poiché le stesse condizioni possono presentarsi nei casi. In linea generale, inoltre, è buona regola identificare il gruppo di controllo all'interno di un ampio spettro di patologie, poiché concentrandosi su una sola categoria diagnostica è possibile, anche inavvertitamente, introdurre errori sistematici.

Un altro problema strettamente connesso alla definizione dei criteri di inclusione dei controlli è quello del *bias* di informazione. La qualità e il dettaglio delle informazioni ottenute, infatti, possono risultare notevolmente eterogenee (e quindi non confrontabili in modo adeguato) in funzione del setting in cui si sia effettuata la raccolta dati. Ad esempio, un soggetto ospedalizzato può essere più attento nel ricordare patologie, esposizioni a farmaci o altri agenti di rischio in passato. L'errore introdotto da queste imprecisioni può risultare più o meno considerevole, ma è comunque importante se risulta differente e quindi selettivo tra casi e controlli. Il *bias* di informazione, d'altra parte, è spesso intrinseco alla presenza stessa della patologia in studio. Ad esempio, le donne che hanno partorito figli con handicap tendono a essere sistematicamente più sensibilizzate al problema dei farmaci in gravidanza, e quindi più attente nel ricordarne e riportare esposizioni a essi. In questo caso l'errore risulta così cospicuo che in uno studio con controllo su un particolare tipo di handicap, è consigliabile

utilizzare come controlli donne che abbiano a loro volta partorito figli con handicap diversi, ma di gravità paragonabile a quella dei casi.

Il termine "confondente" si riferisce a una variabile che può sia rafforzare che indebolire fittiziamente l'effetto del fattore di rischio in esame (bias di confondimento). Una variabile può agire come confondente se è contemporaneamente associata con la patologia e con l'esposizione in studio. Ad esempio, la classe sociale può essere associata sia all'utilizzo di contraccettivi orali che al rischio del tumore della mammella, che è più alto nelle donne di classe sociale superiore. Pertanto, la classe sociale può risultare un confondente nella stima della relazione tra contraccettivi orali e tumore della mammella.

Quando le informazioni sul confondente siano accurate e dettagliate è possibile applicare procedure di calcolo statistico in grado di produrre per il fattore in studio una stima aggiustata dell'associazione con la malattia. (Un esempio di come i fattori confondenti agiscono sulla stima del rischio relativo è presentato di seguito). Se le variabili sesso ed età, per cui un aggiustamento della stima del rischio è quasi sempre indispensabile, non pongono di solito difficoltà, in quanto le informazioni su di esse sono generalmente affidabili, è invece necessaria maggiore attenzione per variabili come la classe sociale, definita di solito in modo più incerto. L'inaccuratezza dell'informazione, inoltre, produce una distorsione ancora più grave quando sia diversa in casi e controlli. Pertanto, gli errori sistematici vanno considerati e affrontati attentamente a livello di disegno e analisi epidemiologica.

Diverso è il problema degli errori o della variabilità casuali, la cui distribuzione nella popolazione non segue una direzione specifica, rendendo impossibile individuarli e correggere i loro effetti in sede di analisi. Essi sono controllabili unicamente aumentando il potere statistico dello studio, e come vengono quindi considerati in sede del computo della numerosità del campione.

Confondimento

Assumiamo l'esempio dell'effetto di confondimento operato dall'esposizione al fumo sulla stima del rischio relativo di infarto per l'esposizione all'alcool.

Data la distribuzione di casi e controlli fornita nella tabella qui sotto, la stima del rischio relativo risulta essere di 2.3 [ottenuto in termini di rapporto crociato: $(71 \times 48) / (29 \times 52)$].

Alcool	Infarto del miocardio	Controlli	RR
No	29	48	1*
Si	71	52	2.3
Totale	100	100	

*) Categoria di riferimento.

Analizziamo ora l'associazione tra l'alcool e rischio di infarto del miocardio nelle categorie di fumatori. Osserviamo che in entrambe le categorie il rischio relativo è uguale a 1.

Alcool	Non fumatori			Fumatori		
	Infarto del miocardio	Controlli	RR	Infarto del miocardio	Controlli	RR
No	22	44	1*	7	4	1*
Si	8	16	1.0	63	36	1.0
Totale	30	60		70	40	

*) Categoria di riferimento.

Appare evidente che il consumo di alcool non un fattore di rischio per l'infarto: il rischio relativo è infatti uguale a 1 sia nei fumatori che nei non fumatori.

Il rischio di 2.3 osservato nell'analisi su tutta la serie è spiegato totalmente dall'effetto di confondimento dovuto al fumo. I bevitori, infatti, sia casi che controlli, erano più frequentemente fumatori (63 su 71 nei casi e 36 su 52 nei controlli) dei non bevitori (7 su 29 nei casi e 4 su 48 nei controlli).

Il rischio associato all'alcool osservato nella prima tabella era in realtà da attribuire alla più diffusa abitudine al fumo di sigarette nei bevitori, ed è quindi questa abitudine la responsabile "reale" dell'apparente aumento del rischio di infarto.

Il rischio relativo

I risultati degli studi caso controllo si esprimono principalmente in termini di rischio relativo (Tabella 9). Il rischio relativo esprime di quante volte aumenta la probabilità di ammalarsi di una data patologia in una persona esposta a un determinato fattore rispetto a chi non vi è esposto.

Nonostante non sia questa la sede per affrontare le metodologie statisti-

Rischio assoluto:	Sinonimo di incidenza (o mortalità)
Rischio relativo:	$\frac{\text{Tasso di incidenza negli esposti}}{\text{Tasso di incidenza nei non esposti}}$
Rischio attribuibile (RA):	$\text{Tasso di incidenza negli esposti} - \text{Tasso di incidenza nei non esposti}$
Frazione eziologica:	$\frac{\text{Rischio attribuibile}}{\text{Tasso di incidenza negli esposti}} \times 100$

Tabella 9. Definizioni delle diverse misure di rischio.

che di analisi degli studi caso-controllo, è utile tuttavia richiamare alcuni concetti di base. Lo schema secondo il quale si ottengono, analizzano e presentano i risultati di uno studio caso-controllo è illustrato nella Tabella 10. Si tratta di una tabella di contingenza 2 x 2 (casi/controlli-esposti/non esposti).

Una stima del rischio relativo (RR) negli studi caso-controllo si ottiene attraverso il rapporto tra gli odds (in inglese *odds ratio*, dove odds indica la probabilità di un evento rispetto alla probabilità del suo contrario) mentre altri dati o statistiche (quali n, ovvero la numerosità totale, o la varianza all'interno della categoria dei casi esposti) sono importanti per le procedure di aggiustamento cui si è fatto cenno in precedenza, per il computo della significatività statistica e degli intervalli di confidenza.

Il rischio relativo esprime un rapporto e implica quindi un concetto di natura moltiplicativa. Un rischio relativo di 3 denota quindi una probabilità di ammalarsi negli esposti triplicata rispetto ai non esposti, mentre un rischio relativo di 0.5 indica il dimezzarsi della probabilità, quindi un effetto protettivo.

La natura moltiplicativa del rischio relativo è importante quando si consideri l'effetto combinato di diversi fattori di rischio, poiché in assenza di interazioni, ci si deve attendere che il rischio relativo per l'esposizione simultanea a due fattori sia il prodotto dei due singoli rischi. La Figura 8 fornisce un esempio tratto dallo studio sul carcinoma dell'esofago condotto nel dipartimento di Ille et Vilaine, nel Nord della Francia con mortalità molto elevata per questo tumore (Tuyns et al., 1977). Il rischio relativo

		Hanno la patologia		
		SI	NO	
Esposti al fattore di rischio oggetto della ricerca	SI	a	b	a + b
	NO	c	d	c + d
Totale		a + c	b + d	n

Tabella di contingenza 2 x 2 nella quale si possono presentare i risultati di uno studio caso-controllo.

“Odds” (probabilità di un evento rispetto alla probabilità dell'evento contrario)
a/b

“Odds ratio”, o rapporto tra “odds” stimatore del Rischio Relativo (RR)

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

Tabella 10. Schema-base di presentazione dei dati da uno studio caso-controllo.

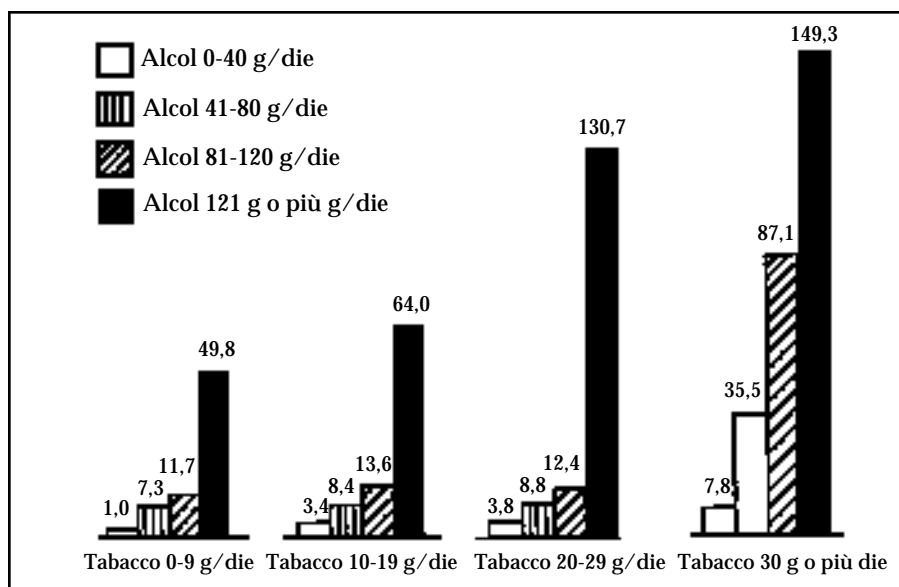


Figura 8. Rischio relativo di sviluppare un tumore dell'esofago in relazione all'abitudine al fumo e all'assunzione di alcool. (Modificato da: Tuyns et al., 1977). E' da notare che questi dati non distinguono tra non fumatori e fumatori leggeri, cosicché non indicano direttamente quale sarebbe l'effetto dell'alcool sui non fumatori a vita (e viceversa).

aumenta considerevolmente in relazione al consumo dei due principali fattori di rischio per il carcinoma dell'esofago, l'alcool e il tabacco ma, ciò che più interessa nello specifico, il rischio relativo associato all'esposizione combinata dei due fattori sale sino a 150 volte, ed è approssimativamente il prodotto (in ogni caso, non la somma) dei due fattori di rischio.

Questa osservazione ha, evidentemente, implicazioni immediate a livello di salute pubblica e consente di sottolineare come i vari aspetti dell'epidemiologia, della salute pubblica e della prevenzione siano strettamente interconnessi. Infatti, il vantaggio dell'eliminazione anche di un solo fattore di rischio per coloro che sono esposti a più di uno è molto maggiore che non l'eliminazione dello stesso fattore per i non esposti ad altri (ad esempio, si passa da 149 a 8 eliminando l'alcool nei fonti fumatori, rispetto a passare da 50 a 1 nei non fumatori). A livello dell'individuo, queste cifre sottolineano l'importanza di agire su almeno un fattore di rischio nei soggetti con esposizioni multiple ad altri fattori: si pensi d'altra parte alla relazione tra il tabacco e l'asbesto a livello occupazionale. Anche a livello di popolazione, esse indicano come l'intervento su un solo fattore potrebbe eliminare buona parte dei casi (oltre il 70% riducendo ad esempio soltanto l'alcool, per il tumore dell'esofago) (Figura 9). Intervenendo su entrambi i fattori, sempre secondo lo studio sopra citato, sarebbe in linea di principio possibile evitare oltre l'85% dei tumori, e quindi spiegare in larga parte o interamente l'eccesso di mortalità per cancro dell'esofago nella popolazione di Ille et Vilaine.

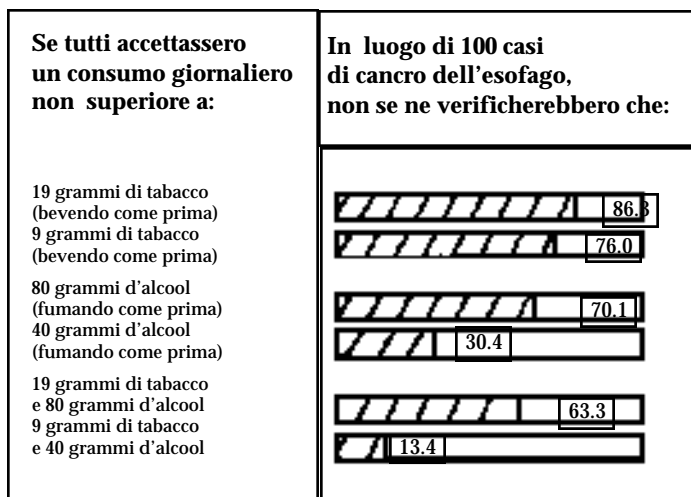


Figura 9. Proporzioni di tumori dell'esofago prevenibili in funzione di diversi tipi di interventi nella popolazione di Ille-et-Vilaine. (da: Tuyns et al., 1977).

Gli studi di coorte

Si è già sottolineato come la distinzione tra studi caso-controllo e studi di coorte non sia tanto da riferirsi a criteri di tipo temporale, quanto piuttosto a criteri di identificazione e definizione dei gruppi oggetto di confronto (malati/non malati per gli studi caso controllo, esposti/non esposti per quelli di coorte). La Figura 10 illustra in modo schematico questo concetto, assumendo un punto arbitrario di osservazione rispetto al quale, da una parte, può essere avviato uno studio coorte prospettico o, dall'altra,

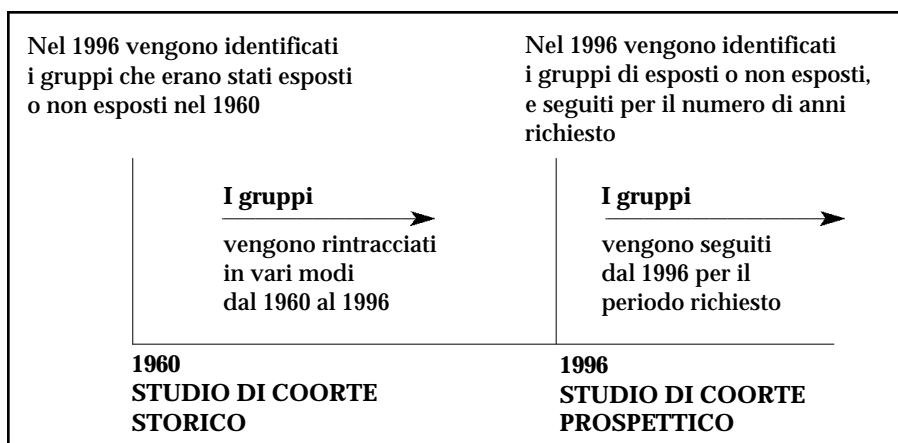


Figura 10. Studi di coorte prospettici e storici.

si può effettuare il follow-up di gruppi definiti in base a esposizioni passate. In entrambi i casi, il fattore temporale si considera nell'analisi.

Gli studi di coorte storici, come osservato in precedenza, vengono effettuati su dati già disponibili. Ciò non significa che la raccolta e l'analisi di determinate informazioni siano prive di costi. Quando ad esempio si abbia a disposizione una banca di sieri, si impongono dei costi (oltre che un utilizzo di risorse che potrebbero tornare utili per altri studi) per effettuare analisi biologiche su tutti i soggetti. Si preferisce allora inserire o "annidare" uno studio caso-controllo in una coorte (in inglese, nested case-control), ossia considerare soltanto i casi di una determinata patologia, e un campione di controlli selezionato in genere in modo casuale all'interno di strati di sesso ed età. Analogamente, all'interno di studi di coorte in medicina occupazionale si "annidano" talvolta degli studi caso-controllo su specifici argomenti, quali il ruolo di determinate mansioni o esposizioni.

Un esempio di studio di coorte storico nel settore occupazionale può essere fornito dall'analisi del rischio di carcinoma della vescica nei lavoratori di un'industria di coloranti alla periferia di Torino (Decarli et al., 1985). La Tabella 11 illustra come sia possibile non soltanto ottenere una stima globale del rischio relativo, ma anche dell'eccesso assoluto di rischio in relazione a diversi fattori (temporali e non) riguardanti l'associazione. Entrambe queste stime di rischio (relativo e assoluto) sono inoltre utili per inserire il dato epidemiologico all'interno di un modello biologico e statistico di cancerogenesi, oltre che per fornire informazioni di rilevanza eziologica (rischio relativo) o di salute pubblica (rischio assoluto).

L'analisi degli studi di coorte

Il concetto di rischio relativo è già stato discusso in relazione agli studi caso-controllo ed è come tale applicabile agli studi di coorte. Occorre per questi ultimi aggiungere il concetto di rischio assoluto e di eccesso assoluto di rischio (Tabella 9). Il rischio attribuibile o eccesso assoluto di rischio è una stima della differenza tra tasso negli esposti e tasso nei non esposti, e implica un concetto additivo.

Un esempio può aiutare a comprendere la sostanziale differenza nel significato e nell'interpretazione dei concetti di rischio relativo e rischio attribuibile: il rischio relativo di infarto miocardico nei fumatori rispetto ai non fumatori è notevolmente più alto in giovane età (quando giunge a un fattore 4-5) che non in più tarda età (quando si aggira attorno a 1.2-1.5). Tuttavia, poiché l'incidenza della patologia coronarica è molto più alta in tarda età, l'eccesso assoluto di rischio (o rischio attribuibile) risulta essere maggiore in età avanzata.

Gli studi di coorte prospettici vengono pianificati, in generale, soltanto in relazione a fattori di rischio ritenuti importanti e diffusi nella popolazione. Gli esempi classici sono i già citati studi sul fumo di sigarette e sui contraccettivi orali. La Figura 11, tratta dallo studio prospettico sul fumo dei medici inglesi (Doll e Peto, 1976), illustra graficamente la relazione tra numero di sigarette fumate ed emortalità per tutte le cause e patologie selezionate. Da essa emerge, da un lato, come la mortalità generale per tutte le cause sia più che doppia nei fonti fumatori, e come tra i fumatori vi siano eccessi considerevoli di mortalità per il carcinoma del polmone, una serie ben definita di altri tumori, le broncopneumopatie croniche e le malattie ischemiche di cuore.

VARIABILE	MODELLO MOLTIPLICATIVO Rischio relativo di rischio	MODELLO ADDITIVO Eccesso assoluto
Età di prima esposizione (anni)		
< 25	1*	1*
25-34	0.42	1.05
35	0.17	1.77
Durata di esposizione (anni)		
< 5	1*	1*
5-9	1.94	3.84
10	1.80	9.40
Tipo di esposizione		
Manifattura di a o b naftilamina	1*	1*
Uso di a o b naftilamina	0.09	0.09
Contatto intermittente con naftilamine o benzidine	0.08	0.07
Manifattura di fucsina o safranina T	0.41	0.56
Tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione (anni)		
Durante l'esposizione	1*	1*
< 5	0.59	0.95
5-9	0.39	1.16
10	0.36	2.14
a) Dati basati su di una coorte di 664 lavoratori (12.302 anni/uomo rischio) impiegati per almeno un anno in una fabbrica di coloranti della periferia torinese.		
*) Categoria di riferimento.		

Tabella 11. Stime del rischio relativo e dell'eccesso assoluto di rischio in un gruppo di lavoratori esposti ad amine aromatiche in base ai modelli moltiplicativo e additivo, e a diverse variabili di interesse^a. (da: Decarli et al., 1985).

Oltre ad illustrare chiaramente l'ampio spettro di risultati relativi a patologie diverse che si possono ottenere da uno studio di coorte, la considerazione delle scale dei diversi istogrammi permette di verificare praticamente la differenza già menzionata in precedenza tra rischio relativo e rischio assoluto. Infatti, il rischio relativo di carcinoma del polmone nei forti fumatori è aumentato di circa 25 volte rispetto ai non fumatori (250: 10), mentre l'eccesso assoluto di rischio è di circa 240 (250-10). Perciò che concerne le cardiopatie ischemiche, il rischio relativo tra i forti fumatori è elevato "soltanto" di un fattore 2 (800: 400), ma l'eccesso assoluto di rischio può essere addirittura maggiore che non per il tumore del polmone (800-400/100.000 maschi).

I metodi statistici per l'analisi degli studi caso-controllo e di coorte sono concettualmente analoghi, quantomeno perciò che concerne la stima dei rischi relativi, e le differenze di procedure sussistono qualora si voglia tener conto dei fattore temporale attraverso delle "tavole di sopravvivenza" (Mantel, 1966; Peto et al., 1976 1977). Di conseguenza, alcuni recenti studi di coorte sono stati analizzati in larga parte attraverso metodiche di tipo caso-controllo.

Tra di essi, uno dei più noti è lo studio condotto sulle infermiere americane, il Nurses Health Study (Willett et al., 1992), basato sul reclutamento nella seconda metà degli anni '70 di oltre 130.000 infermiere, e caratterizzato dall'essersi sviluppato attraverso successive raccolte di informazioni diverse, anche perché alcune delle ipotesi iniziali da cui lo studio aveva tratto spunto (quali l'associazione tra tinture per capelli e rischio di cancro della mammella) avevano pngressivamente perso di interesse.

In questa stessa ottica, è importante menzionare l'utilizzo dei materiali

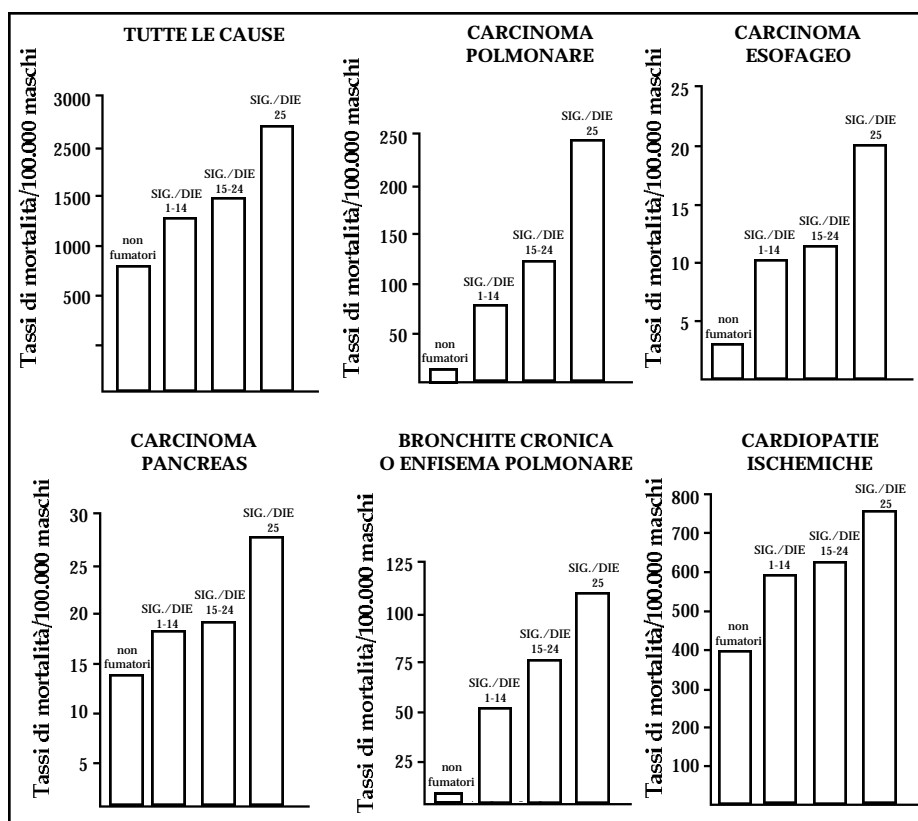


Figura 11. Mortalità globale per cause selezionate in relazione alle abitudini al fumo nei maschi. Dati dallo studio prospettico dei medici inglesi. (da: Doll e Peto, 1976).

biologici, oltre e a complemento delle informazioni raccolte da questionari, nell'epidemiologia analitica. Se, infatti, l'utilizzo di questi materiali all'interno degli studi caso-controllo è quasi sempre criticabile, poiché le variabili biologiche possono essere state influenzate dalla stessa malattia in esame, le analisi su materiali biologici vengono spesso condotte con dei disegni caso-controllo all'interno di studi di coorte, ossia confrontando i valori biologici di soggetti che hanno sviluppato la malattia con un campione casuale di soggetti che non l'hanno sviluppata. Ciò consente non soltanto considerevoli economie in termini di costi umani e materiali, ma anche la preservazione di materiali che potrebbero venir utilizzati in seguito per lo studio di altre patologie.

Il potere dello studio

In termini statistici, il potere di uno studio caso-controllo viene definito dal numero di casi e di controlli inclusi, e dalla frequenza di esposizione al fattore di rischio in esame nel campione considerato. Il potere statistico di uno studio di coorte, d'altra parte, viene determinato non dal numero globale di soggetti inclusi nella coorte, ma dal numero di casi attesi per ogni singola patologia, oltre che, ovviamente, dalla frequenza del fattore di rischio della popolazione.

La Tabella 12 fornisce le stime di anni-donna richiesti per mettere in evidenza un rischio relativo di due (raddoppio dell'incidenza) a un livello di significatività $\alpha = 0.05$ nello studio prospettico sul contraccettivi orali del *Royal College of General Practitioners* (1974). È evidente che più si prendono in considerazione patologie rare, maggiore è l'ampiezza del campione richiesto.

Questa serie di considerazioni è importante non soltanto per pianificare uno studio, ma anche per leggere i risultati della letteratura: molto spesso, infatti, soprattutto nel riassunto degli articoli su studi di coorte, viene fornita la numerosità dell'intero campione o il totale degli anni-uomo di esposizione (cifre, in generale, di un'ampiezza tale da colpire il lettore), mentre è necessario leggere l'articolo con maggior attenzione per trovare i numeri effettivi di soggetti affetti da una determinata patologia.

Riepilogo comparativo degli studi caso-controllo e di coorte

La Tabella 13 fornisce un confronto sistematico delle caratteristiche principali degli studi caso-controllo e di coorte. È necessario sottolineare che, mentre alcune delle osservazioni in essa contenute non si prestano a venir poste in discussione (come ad esempio il fatto che gli studi caso-controllo possono essere il solo strumento per studiare patologie rare, o che essi non permettono di studiare le variabili modificate dalle patologie quali i fattori biologici menzionati in precedenza), altre affermazioni sono discutibili. In relazione all'affermazione, ad esempio, che gli studi caso-controllo siano relativamente economici, è indubbiamente vero che si possono condurre studi caso-controllo interessanti e originali con risorse molto limitate (quali

Patologia	Anni-donna
Diabete	8.000
Patologia epatica	11.000
Infarto miocardico	57.500
Embolia polmonare	125.000

Tabella 12. Stime degli anni-donna necessari, per mettere in evidenza un rischio relativo di due (raddoppio dell'incidenza) al livello di significatività di 0.05 in base all'incidenza delle diverse patologie nella popolazione⁺. (da: Royal College of General Practitioners, 1974).

Caso-controllo	Coorte
Di solito di durata limitata, relativamente economici e logisticamente facili da condurre	Di solito di lunga durata, costosi e logisticamente 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. Sono notoriamente soggetti a "bias" nella selezione di casi e controlli	Consentono di studiare contemporaneamente diverse patologie Di solito (ma non necessariamente) sono meno soggetti a "bias"
Di solito consentono di ottenere una stima soltanto di rischi relativi	Offrono una stima sia dei rischi relativi che dei rischi assoluti
Non consentono di studiare le variabili che possono venir alterate dalla patologia stessa (ad es., lo "stato ormonale" nel caso del tumore della mammella)	Consentono di studiare queste variabili
Possono insorgere problemi (e "bias") di memoria nel misurare l'esposizione	E' possibile evitare problemi di memoria

Tabella 13. Confronto tra studi caso-controllo e coorte.

ad esempio quello che stabilì l'associazione tra sindrome dello shock tossico e uso di tamponi vaginali (Davis et al., 1980, Shands et al., 1980), ma è vero d'altra parte che vi sono studi caso-controllo logisticamente complessi ed estremamente costosi. Basti pensare, ad esempio, al *Cancer and Steroid Hormones Study del Center for Disease Control (CASH, 1987)* di Atlanta che ha reclutato, in una serie di centri negli Stati Uniti, oltre 5.000 casi di cancro della mammella e altrettanti controlli di popolazione, oltre che molte centinaia di casi di carcinomi di endometrio e ovaio, con i relativi controlli.

È vero che gli studi caso-controllo possono essere maggiormente soggetti a errori sistematici, a cominciare da quelli di informazione a di memoria, ma occorre non sottovalutare l'importanza degli errori sistematici anche negli studi di coorte, in particolare quando il follow-up non sia totale, e più in generale per un effetto di diluizione nel tempo della definizione dell'esposizione, con le possibili conseguenti imprecisioni.

La stessa affermazione che gli studi caso-controllo permettono di ottenere una stima del rischio relativo, ma non del rischio assoluto, non è necessariamente vera, poiché, quando i casi di uno studio caso-controllo siano rappresentativi di tutti i soggetti affetti da quella malattia di una popolazione definita (come avviene ad esempio quando il reclutamento è basato su un registro tumori), è possibile giungere anche a una stima della frazione attribuibile di rischio nella popolazione, conoscendo il rischio relativo e la proporzione di esposti tra i casi (Bruzzi et al., 1985).

L'interpretazione dei risultati degli studi di epidemiologia analitica

Alcuni criteri generali per l'interpretazione della natura di un'associazione sono comuni sia agli studi casa-controllo sia a quelli di coorte (Tabella 14) (Hill, 1937; MacMahon e Pugh, 1970; Breslow e Day, 1980, 1987). In primo luogo deve essere rispettata l'antecedenza temporale dell'esposizione rispetto l'insorgenza della malattia. Nonostante tale principio possa apparire ovvio, vi sono situazioni in cui stabilire se sia avvenuta prima l'esposizione o la malattia è estremamente complesso. L'agranulocitosi, ad esempio, può essere stata indotta dagli stessi farmaci che vengono utilizzati per curare i suoi sintomi (angina, febbre), per cui stabilire se sia insorto prima il sintomo o la malattia è evidentemente cruciale per definirne la sequenza razionale (*International Agranulocytosis A plastic Anemia Study, 1986*).

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Relazione (sequenza) temporale2) Plausibilità biologica3) Entità dell'associazione (dimensione del rischio relativo)4) Eventuale gradiente biologico dell'effetto (relazione tra dose/durata e rischio). Dose e durata vanno <u>sempre</u> considerate separatamente5) Coerenza interna6) Coerenza con le conoscenze generali (condizionale) |
|--|

Tabella 14. Criteri per valutare la causalità di una associazione. (da: Hill, 1937).

La stessa plausibilità biologica talvolta precede, ma spesso segue, l'evidenza epidemiologica. Ad esempio, evidenze certe da sperimentazioni animali che il fumo di sigarette fosse cancerogeno sono state ottenute diversi anni dopo la pubblicazione di dati epidemiologici (e ciò semplicemente perché non era possibile convincere animali da esperimento a fumare sigarette). E' stato perciò necessario estrarre l'insieme delle sostanze cancerogene dalle sigarette (il cosiddetto "catrame" o "condensato"), e spalmarlo sulla cute di roditori (Cornfield et al., 1959; Wynder, 1961; U.S. Department of Health and Human Survey, 1982).

E' molto importante, in linea di principio, avere presente che associazioni molto forti (ossia rischi relativi superiori a 3-5) sono quasi sempre causali, poiché è poco verosimile che tali associazioni derivino soltanto da distorsioni o da errori sistematici. D'altra parte, è molto difficile definire una relazione di causalità attraverso studi epidemiologici osservazionali in presenza di rischi relativi dell'ordine di 1.2-1.5, o, più in generale, inferiori a 2.

La presenza di gradienti dose-rischio e durata-rischio rappresenta una forte evidenza a favore della causalità di un'associazione. Occorre ricordare, d'altra parte, che è sempre necessario tenere separati i due fattori, dose e durata, perché il loro effetto biologico è spesso quantitativamente molto diverso. La Tabella 15 illustra ad esempio come l'effetto della durata sia di gran lunga più importante di quello della dose nella relazione tra fumo di sigarette e cancro del polmone: un medio fumatore per una durata di 45 anni ha infatti un rischio più che doppio rispetto a quello di un forte fumatore per 30 anni, nonostante il numero globale di sigarette fumate durante la vita sia analogo. In questo senso è chiaramente fuorviante il concetto di pacchetto di sigarette/anno, ossia ogni semplice prodotto della dose per la durata (Doll e Peto, 1976; IARC, 1986).

La coerenza interna è uno degli argomenti di base per stabilire la

Durata del fumo in anni	Eccesso annuale di incidenza (%)	
	Fumatori moderati	Forti fumatori
15	1*	2
30	20	40
45	100	200

*) Dalla Monografia IARC No.38, 1986, modificato, e derivato dallo Studio dei Medici Inglesi (Doll e Peto, 1976).
*) Categoria di riferimento

Tabella 15. Effetto di diverse quantità di fumo di sigarette sull'eccesso di incidenza (Rischio Assoluto) di cancro del polmone*.

causalità di un'associazione. Quando non vi sia associazione significativa nella globalità della popolazione, ma soltanto in alcuni sottogruppi (mentre, evidentemente, altri sottogruppi mostrano associazioni in senso inverso) occorre sempre essere scettici nell'interpretare (e leggere) uno studio. In linea generale, soltanto in presenza di un'associazione globale, sarà consentito passare alle analisi di sottogruppi, e sempre sulla base di ipotesi biologiche a priori. Le associazioni casualmente emerse a posteriori in uno studio devono invece restare nel campo delle formulazioni di ipotesi, piuttosto che in quello dell'inferenze di causalità.

Infine, un singolo studio epidemiologico raramente può provare in modo definitivo la causalità di un'associazione; occorrerà in ogni caso disporre sia di evidenze da altri studi epidemiologici possibilmente su popolazioni diverse, sia di informazioni da altre discipline per poter giungere a un giudizio definito di causalità. In termini più generali, si tratta ancora una volta di sottolineare l'interdisciplinarietà del processo conoscitivo medico e biologico.

Epidemiologia clinica

Generalità del disegno e analisi degli studi clinici controllati

La randomizzazione nella ricerca clinica

L'epidemiologia clinica ha come obiettivo principale non la popolazione, ma il singolo paziente o soggetto, e implica in genere non soltanto osservazioni ma anche interventi sperimentali, quali ad esempio la sperimentazione dei farmaci.

Nella sperimentazione di un nuovo farmaco, si distinguono diverse fasi. Una volta definito un nuovo farmaco nel suo profilo metabolico e nella sua biodisponibilità e tollerabilità (studi di fase I), e delimitato il campo d'azione terapeutica (studi di fase II), la ricerca clinica ne definisce il ruolo nella pratica clinica mettendolo a confronto con altri farmaci o trattamenti già in uso in analoghe condizioni cliniche (trattamento standard) o con nessun trattamento, se tale è la pratica clinica corrente. Il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento standard o non trattati funge quindi da gruppo di controllo (studi di fase III, "studi clinici controllati"). Condizione generale per effettuare tale confronto è che i pazienti trattati col nuovo farmaco e quelli del gruppo di controllo non differiscano fra loro in modo sistematico a tutti gli effetti rilevanti per lo studio, ossia differiscano nella probabilità di sviluppare l'evento (sia esso ad esempio la morte o la complicità) solo in virtù dell'effetto del trattamento. La definizione del gruppo di controllo diventa quindi il punto critico di una sperimentazione clinica controllata.

In generale si possono individuare tre tipi di controlli:

- con trolli storici
- controlli concorrenti non randomizzati
- con trolli randomizzati

La scelta di con trolli storici risponde innanzitutto a un criterio di economicità e praticità, permettendo l'utilizzo come gruppo di controllo di pazienti osservati prima dell'inizio della ricerca: ciò riduce il numero di soggetti da far entrare in studio e di conseguenza i tempi e i costi del lavoro (Dupont, 1985). Tale considerazione può essere estremamente importante quando si abbia a che fare con patologie rare, e il beneficio atteso da un trattamento sia elevato. Tuttavia, una simile scelta comporta spesso difficoltà sostanziali nell'interpretazione dei risultati (Sacks et al., 1982; Olive, 1986). Innanzitutto, la definizione della malattia può cambiare nel tempo in modo sottile ma rilevante.

Un esempio di tale fenomeno è la stadiazione dei tumori. Malgrado cambiamenti minori, essa ha mantenuto il suo schema generale da diversi decenni, così che si potrebbe pensare che i pazienti classificati nel tempo a uno stesso stadio possano avere una prognosi simile. Tuttavia, anche in assenza di sostanziali modifiche nei criteri e nelle modalità di stadiazione, si è diffusa su questo aspetto una maggiore attenzione dei chirurghi e degli

oncologi, oltre a essersi rese disponibili tecniche diagnostiche molto più sofisticate. Di conseguenza, una più precisa stadiazione ha probabilmente portato a diagnosticare al secondo stadio tumori prima attribuibili al primo, così come possibile che neoplasie precedentemente classificate al II stadio vengano successivamente classificate al III. Confronti per stadio tra pazienti trattati in diversi periodi di tempo possono così erroneamente suggerire che il trattamento abbia portato miglioramenti dovuti invece soltanto a una più precisa stadiazione. Paradossalmente, quindi, la confrontabilità è maggiore sull'insieme delle neoplasie, ignorando totalmente l'informazione sulla stadiazione (Armitage, 1981; Doll e Peto, 1983; Feinstein et al., 1985).

Cambiamenti nel tempo della prognosi di una malattia, che causano ulteriori difficoltà nel confronto con controlli storici, sono dovuti alle modificazioni nelle abitudini di vita o nei fattori associati all'insorgenza della patologia, e quindi alla sua storia naturale. Ad esempio, la diffusione dell'uso di terapie estrogeniche sostitutive, che sono associate a un maggior rischio, ma anche a una migliore prognosi del tumore dell'endometrio, negli ultimi anni ha probabilmente aumentato la percentuale, tra i tumori di questo tipo, di quelli con prognosi migliore (Collins et al., 1980; Doll e Peto, 1983; Feinstein et al., 1985; Schwartzbaum et al., 1987). Inoltre, possono cambiare metodi di anestesia e le terapie di supporto in grado di assumere un'importanza rilevante nella prognosi di una malattia.

Più in generale, mentre opportune tecniche statistiche rendono possibile tenere conto nelle analisi di differenze nei fattori prognostici nei pazienti trattati e non trattati, ciò è impossibile con fattori che possono essere importanti ma sconosciuti e comunque non precisamente quantificabili. Tale considerazione sta alla base anche dei limiti dell'utilizzo di controlli concorrenti (ossia contemporanei) non randomizzati. Benché in tali situazioni non siano presenti alcuni degli "errori sistematici" dovuti al cambiamento delle pratiche diagnostiche e assistenziali, è facilmente intuibile come possano agire meccanismi di assegnazione privilegiata del trattamento a pazienti che a giudizio del medico possano meglio rispondere a esso.

Perché randomizzare

Il requisito di base per superare i limiti sopra illustrati è l'assegnazione casuale del trattamento, o *randomizzazione*. Metodologicamente, essa costituisce un presupposto fondamentale per la validità dei modelli probabilistici che stanno alla base dell'analisi statistica dei risultati (Pocock, 1983). La *randomizzazione* salvaguarda la stima dell'effetto del trattamento da vizi sistematici derivanti dalla selezione: il clinico non è a conoscenza del tipo di trattamento che verrà assegnato ai singoli pazienti al momento dell'entrata nello studio, e non potrà pertanto operare selezioni né deliberate né inconsce. Inoltre, la randomizzazione costituisce una protezione dagli effetti di importanti differenze rispetto a qualsivoglia caratteristica di rilievo dei pazienti tra gruppi sottoposti a trattamenti diversi. Infatti, se il numero dei pazienti è sufficientemente elevato, l'assegnazione casuale garantisce un bilanciamento nei vari gruppi di trattamento di quei fattori (noti e non) che possono determinare la prognosi di una malattia.

La Figura 12a fornisce lo schema generale di uno studio clinico controllato nel quale un insieme di soggetti (campione) sia randomizzato a ricevere due diversi trattamenti. Il momento della randomizzazione segna l'inizio dell'osservazione (follow-up) che prosegue per il tempo di esposizione al trattamento stesso e oltre, per un tempo definito. Va innanzitutto osservato che tale disegno è molto simile a quello di uno studio di coorte in cui i soggetti con una data condizione siano seguiti nel tempo al fine di rilevare l'insorgenza di un evento finale definito dallo sperimentatore. In uno studio clinico, dose e tempi di esposizione (il trattamento) sono però definiti dal ricercatore, e l'assegnazione al tipo di esposizione non dipende nè dai soggetti nè dal ricercatore, bensì dal caso. Di conseguenza i soggetti assegnati a un gruppo o a un altro, in assenza di trattamento, sarebbero ugualmente suscettibili di sviluppare l'evento oggetto della ricerca.

La figura 12b (Ellenberg, 1990) mostra come il gruppo di pazienti che viene randomizzato possa essere visto come il punto finale di una sequenza di passaggi rappresentati dalle frecce che vanno da sinistra a destra. Ci si

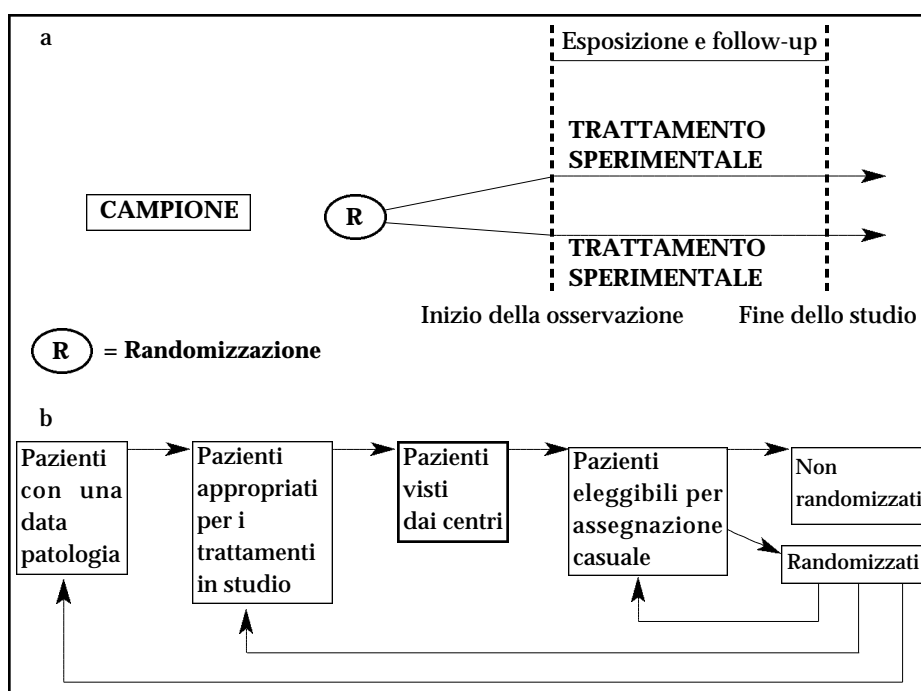


Figura 12. Schema generale di uno studio clinico controllato (figura a) e schema dell'ipotetico processo di selezione del campione randomizzato (frecce da sinistra a destra in figura b) e di generalizzazione dei risultati (frecce da destra a sinistra, figura b).

pone allora il problema di quale sia la "popolazione" a cui siano applicabili i risultati (in termini qualitativi, anche se non necessariamente quantitativi) ottenuti nello specifico campione studiato. Questo aspetto riguarda la generalizzabilità (o validità esterna) dei risultati di uno studio, e viene considerato dalle frecce che vanno da destra a sinistra. Ci si chiede: i risultati dello studio possono servire per trattare i pazienti futuri con una data patologia e con le stesse caratteristiche dei soggetti randomizzati, o anche i pazienti con caratteristiche simili a quelle dei randomizzati o addirittura tutti i pazienti con la patologia stessa? La risposta a questo quesito dipende da molte valutazioni, legate sia ai meccanismi di selezione del campione randomizzato, sia a considerazioni specifiche della patologia, alle ipotesi riguardanti il meccanismo di azione del farmaco e il tipo di responsività a esso.

Per quanto riguarda i meccanismi di selezione, occorre tener presente che vi sono motivi etici e scientifici per cui si opera la prima selezione, ovvero si definiscono, tra tutti i pazienti con una determinata patologia, quelli che possono essere considerati più appropriati per la valutazione di un dato trattamento sperimentale in base a criteri quali la gravità e la durata della malattia (si seleziona il sottoinsieme dei pazienti per il quale il trattamento non sia potenzialmente controindicato e contemporaneamente possa portare a delle conoscenze scientificamente utili). Vi è poi una selezione implicita, dovuta al fatto che tra i pazienti "appropriati" siano effettivamente considerati per l'inclusione nello studio quelli che si presentano alle istituzioni che collaborano allo studio stesso. La selezione finale si basa su criteri di eleggibilità che principalmente sono volti all'applicazione del protocollo di studio, escludendo quei pazienti che ad esempio possano avere scarse possibilità di effettuare con continuità il trattamento ed i controlli successivi, sia per ragioni di ordine pratico (luogo di residenza) o clinico (condizioni di comorbidità particolari). Alla fine di questo processo, per ogni paziente eleggibile, l'inclusione nello studio può essere sospesa sia per giudizio del medico curante che per il mancato consenso da parte del paziente. E' molto utile, per valutare la potenziale generalizzabilità dei risultati, raccogliere informazioni relative alle caratteristiche dei pazienti che sono stati esclusi, a vari punti del processo, dal campione finale, ancorché è questo comporta un notevole sforzo organizzativo. In particolare, le esclusioni operate a livello finale su giudizio medico potrebbero nascondere, ad esempio, delle condizioni giudicate dal medico più sfavorevoli rispetto alla prognosi, e pregiudicare quindi la generalizzabilità dei risultati. Grazie alla randomizzazione, rimane comunque non compromessa la validità interna dei risultati sul confronto tra trattamenti.

Il disegno sperimentale della ricerca clinica controllata

Abbiamo visto come la condizione essenziale per la conduzione corretta di uno studio clinico controllato sia la comparabilità dei pazienti trattati e dei non trattati (o trattati con diversa terapia) garantita dalla randomizzazione.

La comparabilità delle osservazioni e delle rilevazioni degli eventi di interesse viene invece garantita da misure sperimentali idonee a ridurre queste due potenziali fonti di distorsione: si tratta dell'uso di tecniche di mascheramento, o cecità (*blinding*), e del *placebo*. Ancorchè strettamente correlate, queste due tecniche sono mirate a due aspetti diversi di cui è utile comprendere le implicazioni.

La cecità e il placebo

L'importanza del "mascheramento" deriva essenzialmente dalla necessità di eliminare le influenze "soggettive" di chi compie l'osservazione o di chi fornisce le informazioni necessarie allo sperimentatore per definire l'osservazione stessa, facilmente condizionabili da convinzioni a priori. In caso di risposta (*outcome*) influenzabile dall'osservatore, fare in modo che né il medico né il paziente possano identificare il trattamento assegnato può essere quindi un requisito indispensabile per la ricerca. Altre volte, tuttavia, la risposta al trattamento può essere inequivocabile (ad esempio vita o morte), e in questi casi l'utilizzo di un *placebo* o di schemi in singolo o doppio cieco è superfluo e complica la conduzione dello studio. La condizione tipica invece per l'utilizzo di uno schema in cieco e di un *placebo* si dà quando gli *end points* (cioè i risultati in base ai quali valutare il beneficio del trattamento) della ricerca considerino aspetti soggettivi, tipicamente il dolore, o correlati psicologici.

La scelta del singolo o doppio cieco è definita dall'obiettivo della ricerca. Ad esempio, una valutazione della risposta al dolore è probabilmente più influenzata dal paziente che dal medico sperimentatore (ma anche quest'ultimo può indagare o riportare diversamente la presenza di sintomatologia nei pazienti trattati con farmaci diversi). D'altra parte la risposta a terapie, ad esempio per patologie benigne come la mastopatia fibrocistica, è misurata principalmente dal medico. In tal caso è necessario porre massima cura nel garantire la cecità dello sperimentatore. Anche se in termini strettamente teorici la cecità del medico potrebbe essere garantita anche senza l'uso del *placebo*, nella pratica è difficile che il clinico non venga al corrente del fatto che il paziente sia in trattamento o no.

Oltre a rendere possibile il "mascheramento" dei soggetti inclusi nella sperimentazione, il *placebo* assolve anche la funzione di "potenziale antidoto" rispetto all'introduzione di fattori estranei al "determinante" oggetto di valutazione. Classicamente, negli studi di valutazione dell'efficacia dei farmaci, il *placebo* ha la funzione di "pareggiare" tutte le influenze estranee all'intervento di cui si voglia testare l'efficacia tra i gruppi a confronto.

Se, ad esempio, si vuole studiare l'efficacia di un farmaco ipocolesterolemizzante nella riduzione della mortalità cardiovascolare, è necessario assicurarsi che le "abitudini di vita" (dieta, esercizio fisico, abitudini di fumo, ecc.) siano e rimangano comparabili nei gruppi a confronto. Al momento di avvio dello studio e di arruolamento dei soggetti è la randomizzazione che si occupa di tale aspetto, garantendo che una quota analoga di soggetti dei diversi gruppi venga assegnata al trattamento attivo o al non trattamento. Il placebo servirà invece a garantire che, nel corso dello studio, i soggetti, ignorando di essere sottoposti al regime di trattamento attivo o al non trattamento, non modifichino selettivamente le proprie abitudini di vita, a loro volta potenzialmente associate all'esito oggetto di valutazione. La stessa assunzione di un qualsivoglia preparato può d'altra parte mantenere viva l'attenzione su altri aspetti di possibile rilievo nel periodo di studio. Nel caso di studi non-sperimentali, particolarmente se retrospettivi, il ricercatore dovrà, nel disegnare il suo studio, porsi il problema delle possibili distorsioni indotte dalla "assenza di placebo".

Il punto principale che rende comunque difficile la gestione operativa di uno studio in cieco con placebo è la difficoltà nel mantenere nascosta l'identità del trattamento attivo e del placebo. Molti "segni spia" possono infatti svelare il tipo di trattamento; tipicamente l'odore, il sapore, la forma, il colore, le modalità di somministrazione. Tuttavia se tali problemi possono essere superati da un'attenta preparazione del placebo (con maggior difficoltà se la cecità è su due trattamenti differenti), molto più complesso è "nascondere" la differenza sugli effetti collaterali.

Come randomizzare

L'adesione del medico a una sperimentazione clinica controllata si basa sull'ammissione che lo studio confronti diversi trattamenti i cui meriti e vantaggi relativi non siano conosciuti. Il medico non ha cioè ragioni per credere che un trattamento sia chiaramente inferiore (o superiore) all'altro per il tipo di pazienti ammessi allo studio.

Anche quando vi sia stata l'adesione a uno studio randomizzato, potrebbero sussistere in pratica alcune resistenze sul fatto di assegnare i trattamenti con un meccanismo casuale. Tale metodo scientifico è infatti spesso visto come contrapposto al principio clinico di dare a ciascun paziente il trattamento che meglio gli si potrebbe adattare. Il metodo di randomizzazione deve innanzitutto garantire che il medico non sappia a che braccio di trattamento sarà assegnato il paziente, se non dopo l'ingresso in studio dello stesso. In altri termini, la decisione di includere un paziente nello studio deve venir presa prima che il trattamento sia noto. In questo senso, l'utilizzo di una randomizzazione basata ad esempio sulla data di nascita o sul giorno della settimana non è adeguato, perché il medico sa a che trattamento andrà incontro il paziente, e ciò potrebbe influenzare il suo giudizio sull'inclusione nello studio. Il modo migliore per assicurare che il trattamento non possa essere conosciuto *a priori* è il metodo della randomizzazione centralizzata telefonica o utilizzando un personal computer. Un ufficio di randomizzazione centrale toglie ai singoli medici il compito di effettuare la randomizzazione, e nello stesso tempo salvaguarda la riservatezza delle assegnazioni.

Una regola fondamentale è che la randomizzazione debba essere semplice, poiché essa produce di per sé un'adeguata comparabilità dei gruppi in esame, a patto che la numerosità del campione sia sufficiente. In casi particolari, tuttavia, la randomizzazione può essere applicata secondo diversi disegni (Peto et al., 1976, 1977). Daremo qualche nozione sui più importanti.

Procedure di randomizzazione

Si consideri ad esempio uno studio in cui siano da confrontare due tipi di trattamento, A e B. La procedura di randomizzazione semplice equivale ad assegnare il trattamento A o B in base al risultato del lancio di una moneta che abbia egual probabilità ($p = 1/2$) di mostrare una delle due facce. In pratica, le liste di randomizzazione sono preparate usando tavole dei numeri casuali (Tabella 16) sulla base di questo semplice principio. Su larghi numeri, la probabilità che questo tipo di randomizzazione produca sbilanciamenti rilevanti dei fattori prognostici nei due gruppi è molto bassa.

Quando si intraprende uno studio di dimensioni limitate, includente ad esempio solo alcune decine di pazienti, la randomizzazione semplice può tuttavia non produrre un adeguato bilanciamento dei fattori prognostici nei pazienti trattati e nei controlli. Una randomizzazione semplice può inoltre non essere adeguata per ampi studi multicentrici dove il bilanciamento del trattamento stesso potrà essere facilmente ottenuto sulla globalità dei pazienti, ma essere carente nei singoli centri.

Per questo motivo, in tali situazioni deve essere presa in considerazione la possibilità di una randomizzazione "stratificata", che garantisca una distribuzione simile dei trattati e dei controlli in diverse classi di fattori prognostici o nei diversi centri. In altri termini, per ogni centro e ogni classe prognostica verrà utilizzata una specifica lista di randomizzazione, che, nel caso in cui i pazienti attesi nei vari strati siano pochi (ad esempio poche decine), potrà essere costruita in modo tale da attribuire al trattamento un uguale numero di pazienti all'interno di blocchi prestabiliti (*randomizzazione a blocchi*).

Sebbene tali metodi possano essere utili per superare i limiti della randomizzazione, un loro uso eccessivo può essere dannoso. Dal punto di vista organizzativo un'eccessiva complessità può essere infatti causa di sovraccarichi gestionali e di errori; inoltre, un'eccessiva frammentazione in classi prognostiche può portare a un elevato numero di strati con un numero troppo esiguo di pazienti perché questi possano essere effettivamente bilanciati per trattamento in ogni strato.

Confronti intrapaziente

In generale, i trattamenti vengono confrontati tra diversi gruppi di pazienti. Tale pratica è in alcuni casi inevitabile (si pensi ad esempio alla valutazione della quadrantectomia *versus* mastectomia nel trattamento del carcinoma mammario localizzato (Veronesi et al., 1990). Tuttavia, in altre situazioni è possibile disegnare uno studio in cui due trattamenti (o un trattamento e nessuno) vengono comparati all'interno dello stesso gruppo di pazienti.

Il confronto potrà essere simultaneo, quando diverse parti del corpo possono venir trattate con farmaci diversi (ad esempio, i due occhi) o attraverso un metodo chiamato *crossing over*, ossia scambiando i pazienti da un tratta-

Tavola dei numeri casuali																			
25	85	52	40	80	50	80	78	58	42	11	31	85	77	77	25	16	09	54	37
58	73	38	58	78	92	12	38	43	41	31	77	97	30	33	45	00	17	60	35
56	04	44	17	00	38	61	37	54	84	38	54	05	96	18	96	20	83	65	29
96	22	27	19	23	83	09	18	22	67	17	31	53	08	80	19	69	08	47	88
29	70	86	38	78	04	51	58	31	92	12	30	98	81	53	09	07	63	23	16
83	86	48	37	00	91	51	91	62	88	04	62	94	63	12	46	51	12	55	22
24	10	43	44	80	33	91	59	46	71	46	72	33	99	13	16	51	34	84	49
26	45	22	19	59	42	70	02 *	50	23	78	14	24	19	86	33	37	11	65	35
59	58	24	97	89	51	48	61	85	92	95	83	36	62	06	90	17	23	92	17
14	19	83	76	52	64	91	14	70	66	74	05	47	54	26	81	32	14	91	27
27	70	78	05	51	37	28	77	39	03	63	18	66	74	92	45	23	47	49	80
98	13	78	10	97	38	27	61	27	91	81	70	55	28	35	37	45	76	48	82
94	08	72	66	37	34	44	45	32	26	04	37	80	55	19	88	55	99	63	54
49	76	05	70	91	47	21	85	45	96	57	06	08	49	03	91	19	89	87	10
17	55	25	70	35	57	96	91	90	91	91	05	56	31	55	22	15	62	67	57
57	83	92	42	51	67	49	06	19	44	23	43	39	33	65	52	69	76	98	66
54	36	96	45	91	71	43	43	93	04	71	90	40	81	82	26	56	84	31	32
95	36	83	47	04	07	56	30	59	82	14	82	28	69	27	22	19	47	18	08
61	12	39	28	72	79	97	30	82	43	58	53	40	49	99	71	09	76	60	35
26	27	83	09	88	15	45	34	19	86	67	13	18	50	45	33	02	48	34	58
45	24	50	85	51	89	13	09	85	23	33	26	92	73	47	94	81	86	25	94
44	77	24	50	96	30	18	51	79	05	26	81	87	43	50	71	99	55	32	09
19	79	28	20	23	65	41	96	95	76	81	06	28	11	36	66	67	16	33	42
55	17	44	90	96	22	30	63	61	12	03	95	61	40	29	59	40	05	50	67
73	57	60	29	70	47	76	17	78	45	19	43	68	24	01	39	16	40	86	80

Tabella 16. In una tavola di numeri casuali ogni numero, da 0 a 9, ha in media la stessa probabilità di apparire. Scelto un punto iniziale, ad esempio quello segnato con l'asterisco, si possono ad esempio leggere i numeri a coppie, per colonna, e fissare che si assegna il trattamento A se il numero letto è tra 0 e 4, mentre si assegna B se il numero è tra 5 e 9. In questo caso, ad esempio, si genererebbe la successione di assegnazioni:

5 0 8 5 7 0 3 9 2 7
B A B B B A A B A B

mento all'altro con un ordine casuale durante lo studio. Il vantaggio di tali disegni è fondamentalmente la riduzione del numero di pazienti in studio (perché ogni paziente conta per due). Inoltre è ipotizzabile che le risposte ai trattamenti nello stesso paziente siano soggette a minor variabilità rispetto alle risposte osservate in individui diversi.

Tuttavia, studi così disegnati presentano più spesso problemi interpretativi, dovuti ad esempio allo sconfinamento degli effetti terapeutici di un trattamento nell'area del corpo trattata col modo alternativo, o al protrarsi nel tempo degli effetti di un trattamento.

1. Confronti intrapaziente simultanei

Tale schema si applica ad esempio allo studio di trattamenti topici per patologie dermatologiche così illustrato dallo studio del dinitroclorobenzene (DNCB) per la cura dell'alopecia areata (Happle e Echternacht, 1977). Si tratta di far assumere a ciascun paziente due o più trattamenti per uguali periodi di tempo (Figura 13). Tale disegno non può essere tuttavia utilizzato in tutti i casi in cui i trattamenti possano aver un'azione sistemica, e nei casi in cui vi sia la possibilità di una contaminazione tra le diverse aree trattate (e su tali basi erano stati criticati proprio gli studi sul DNCB).

Tali *bias* porterebbero comunque ad una stima conservativa (sottostima) dell'effetto del trattamento. Più problematica è invece la limitazione dovuta al fatto che tali disegni non permettono una valutazione a lungo termine dell'efficacia del trattamento. Infatti, se il trattamento porta a un miglioramento nel breve periodo, è difficile pensare di poter mantenere l'altra parte senza trattamento a lungo, poiché sarebbe ovviamente difficile convincere un paziente a proseguire lo studio con l'effetto di osservare in metà testa una ricrescita di capelli e nell'altra no. Condizione indispensabile è comunque che la parte del corpo trattata con il farmaco da testare venga scelta in modo randomizzato.

2. Disegni a cross-over

In questo disegno i trattamenti non vengono testati contemporaneamente sullo stesso paziente, ma sequenzialmente, con un ordine che deve essere rigorosamente casuale.



Figura 13. Confronto sullo stesso paziente di due trattamenti dell'alopecia areata. La parte del cuoio capelluto da assegnare al trattamento deve venire scelta in modo randomizzato.

Un possibile problema è dovuto al rischio di contaminazione fra le parti della testa. (da: Happle e Echternacht, 1977).

Uno dei punti più critici di tali schemi è, oltre alla brevità del *follow-up* (che deve essere troncato al momento della somministrazione del secondo farmaco), la possibilità dell'instaurarsi di effetti a lungo termine che porterebbe all'impossibilità di individuare quale dei due farmaci sia responsabile dei benefici osservati (il cosiddetto *carry over effect*). Tale effetto dovrebbe essere evitato inserendo un periodo di *wash out* (o "lavaggio") tra i diversi trattamenti, ma ciò può essere operativamente difficile e, dovendo lasciare i pazienti privi di terapia per un certo periodo, discutibile sul piano etico.

Disegno fattoriale

In determinate situazioni, la domanda che il ricercatore si pone può essere complessa e non affrontabile con una randomizzazione a due bracci. Ci si potrebbe trovare nella necessità di valutare contemporaneamente l'effetto di più farmaci, o un trattamento chirurgico e uno medico. In tali condizioni, la semplice definizione di disegni a più bracci è spesso poco pratica e poco potente, richiedendo una dimensione del campione eccessivamente elevata.

Estremamente utile è in questa condizione l'utilizzo di un disegno fattoriale. Lo schema fattoriale più semplice è il 2×2 , dove i trattamenti sperimentali A e B sono assegnati con uguali probabilità a quattro gruppi di pazienti. Un gruppo riceve il trattamento A, un altro il B, un terzo entrambi e infine il quarto nessuno dei due. Come mostra la Tabella 17, sia nello schema 2×2 che nel $2 \times 2 \times 2$ una metà dei pazienti riceve ciascuno dei trattamenti in studio.

Il vantaggio di tale disegno consiste nella possibilità di valutare contemporaneamente l'effetto di due trattamenti distinti con l'inclusione in studio del medesimo numero di pazienti necessario per valutare l'effetto di un solo trattamento. Infatti al termine dello studio metà dei pazienti avranno ricevuto il trattamento A e metà il trattamento B. Ovviamente, non sempre è possibile somministrare entrambi i trattamenti (per il sommarsi ad esempio degli effetti collaterali), e in questi casi tale disegno non è utilizzabile.

Uno studio così concepito fornisce anche la possibilità di valutare l'interazione tra gli effetti dei trattamenti; ovviamente, a tale scopo il potere dello studio è più limitato dato che solo un quarto (e non la metà) di tutti i pazienti entrati avranno ricevuto entrambi i trattamenti.

Randomizzazione asimmetrica

Spesso ci si trova nella condizione di sperimentare un nuovo farmaco sulla cui maneggevolezza clinica, tossicità, ed effetti collaterali si hanno poche informazioni. La via usualmente seguita è quella di valutarne l'efficacia in uno studio non controllato (che potremmo chiamare di fase II), e solo in seguito di passare a uno studio controllato in cui il nuovo farmaco venga confrontato con il trattamento usuale. Tuttavia, spesso gli studi non controllati producono risultati troppo ottimistici, e ciò si riflette negativamente sulla pianificazione degli studi controllati.

In tali situazioni può essere utile disegnare uno studio con assegnazione asimmetrica (o sbilanciata) ai trattamenti, in cui la maggior parte dei pazienti, ad esempio i $2/3$, venga assegnata al trattamento con il nuovo farmaco. Il vantaggio intuitivo di tale schema è che sarà possibile ottenere in un tempo breve e nell'ambito di uno studio randomizzato più informazioni sul nuovo farmaco, senza perdere in rigore, garantito dalla randomizzazione, e con una

Disegno fattoriale 2 x 2

		Trattamento B		
		SI	NO	
Trattamento A	SI	n	n	2n
	NO	n	n	2n
		2n	2n	4n

Al termine dello studio metà dei pazienti avranno ricevuto il trattamento A, metà il trattamento B, un quarto entrambi e un altro quarto nessuno.

Disegno fattoriale 2 X 2 X 2

Trattamenti

A	B	C	
A	B	C	n
NO	NO	NO	n
NO	NO	SI	n
NO	SI	NO	n
NO	SI	SI	n
SI	NO	NO	n
SI	NO	SI	n
SI	SI	NO	n
SI	SI	SI	n

Al termine dello studio metà dei pazienti avrà ricevuto il trattamento A, metà il B, e metà il C, un ottavo nessun trattamento, un ottavo tutti e tre.

Tabella 17. In una tavola di numeri casuali ogni numero, da 0 a 9, ha in media la stessa probabilità di apparire. Scelto un punto iniziale, ad esempio quello segnato con l'asterisco, si possono ad esempio leggere i numeri a coppie, per colonna, e fissare che si assegna il trattamento A se il numero letto è tra 0 e 4, mentre si assegna B se il numero è tra 5 e 9. In questo caso, ad esempio, si genererebbe la successione di assegnazioni:

moderata riduzione del potere statistico della ricerca. A questo proposito, infatti, a parità di pazienti entrati in studio, una randomizzazione 1 a 2 porta a una diminuzione del potere dello studio relativamente limitata (ad esempio gli errori di I e II tipo passano rispettivamente da 0.05 e 0.5 a 0.075 e 0.55) rispetto a una randomizzazione 1 a 1.

La dimensione del campione in uno studio clinico controllato

La domanda fondamentale che ci si deve porre nel disegnare uno studio clinico controllato è: "di quanti pazienti abbiamo bisogno?".

In linea generale va ricordato che *più piccola* è la differenza nell'efficacia di trattamenti diversi che si ritiene clinicamente rilevante da studiare, *maggiore* è il numero di pazienti necessari perché lo studio abbia sufficiente potere statistico e quindi significato dal punto di vista clinico.

In realtà, la dimensione di uno studio dipende spesso anche da considerazioni etiche e pratiche. Bisogna tuttavia, innanzitutto, porre l'attenzione sul calcolo della potenza dello studio (Cesana e Marubini, 1986).

Tre sono le domande essenziali da porsi per calcolare la dimensione del campione. La prima, a cui abbiamo già fatto cenno, è: "qual'è la differenza nella risposta a trattamenti diversi che riteniamo importante indagare con il nostro studio?". La seconda è: "qual'è la probabilità che si verifichi, in assenza di trattamento, l'evento in studio (ad esempio la morte del paziente) "qual'è il valore medio della variabile di risposta studiata (ad esempio la pressione arteriosa) nel gruppo di controllo. La terza infine è: "qual'è il grado di incertezza che siamo disposti a tollerare nell'analizzare risultati del nostro studio?". Operativamente, ci si può trovare in due situazioni. La prima è quella in cui si abbia a che fare con valutazioni di tipo "qualitativo" (tipo SI/NO o successo/insuccesso) (Tabella 18) e la seconda quella in cui il risultato dello studio debba essere valutato in base a una variabile di esito di

RISPOSTA DI TIPO QUALITATIVO (SUCCESSO/FALLIMENTO)			
Si devono tenere presenti quattro parametri:			
P_1	=	percentuale di successi nel trattamento standard	
P_2	=	percentuale di successi nel trattamento sperimentale	
	=	livello di significatività (o di falsi positivi)	
$1 - \alpha$	=	grado di certezza che la differenza $P_1 - P_2$, se presente, verrà identificata nello studio	
se:	$P_1 = 30\%$	$P_2 = 50\%$	$\alpha = 0.05$ $1 - \alpha = 0.95$
$n =$	$\frac{P_1 \times (100 - P_1) + P_2 \times (100 - P_2)}{(P_2 - P_1)^2} \times f(\alpha, 1 - \alpha)$		
$n =$	$\frac{30 \times 70 + 50 \times 50}{(50 - 30)^2} \times 10.5 = 121 \text{ pazienti per braccio}$		

Tabella 18. Dimensioni del campione per uno studio con esiti "categorici".

tipo "quantitativo" (ad esempio valori di pressione arteriosa, di glicemia, ecc.) (Tabella 19). In entrambi i casi, lo sperimentatore dovrà essere in grado di definire i parametri di errore α e β sulla cui base ottenere i coefficienti riportati nella Tabella 20. Fatto questo, come si vede, il calcolo è semplice. Vale la pena di menzionare che il parametro $f(\alpha, \beta)$ dipende dal valore di α (cioè dal rischio di risultato "falso positivo" che si accetta di tollerare nello studio, usualmente uguale a 0.05) e di β (cioè dal rischio di risultato "falso negativo" che, analogamente, si decide di tollerare, usualmente 0.1) e corrisponde al valore di coefficienti pre-definiti che sono reperibili in diversi testi sulle sperimentazioni cliniche (Freedman, 1982; Cesana e Marubini, 1986) (Tabella 20). In particolare si chiama potenza del test la quantità $1-\beta$ che esprime la probabilità che la differenza tra trattamenti, se presente, venga evidenziata nello studio.

RISPOSTA DI TIPO QUANTITATIVO	
Si devono tenere presenti i seguenti parametri:	
μ_1	= risposta media nel gruppo di controllo (nella relativa unità di misura)
s	= deviazione standard di tale risposta
μ_2	= risposta media ottenuta nel trattamento sperimentale
α	= livello di significatività (o di falsi positivi)
$1-\beta$	= grado di certezza che la differenza P_1-P_2 , se presente, verrà identificata nello studio
$n = \frac{2s^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$	
se: $\mu_1 = 30$ $s = 9$ $\mu_2 = 7$ $\alpha = 0.05$ $1-\beta = 0.05$	
$n = \frac{2 \times 9^2}{3^2} \times 13.0 = 234 \text{ pazienti per braccio}$	

Tabella 19. Esempio di calcolo della dimensione del campione per uno studio con esiti su variabili continue.

	(Errore di tipo II)				
	0.05	0.1	0.2	0.5	
(Errore di tipo I)	0.1	10.8	8.6	6.2	2.7
	0.05	13.0	10.5	7.9	3.8
	0.02	15.8	13.0	10.0	5.4
	0.01	17.8	14.9	11.7	6.6

Tabella 20. Valori di $f(\alpha, \beta)$ da considerare per calcolare il numero di pazienti richiesto.

Analisi degli studi clinici controllati

Problemi legati al trattamento

Alcuni problemi legati al trattamento (o più in generale all'esposizione al fattore studiato) che possono emergere in fase di realizzazione sono identificabili già in sede di progettazione dello studio. Nel disegnare la ricerca lo sperimentatore deve ad esempio assicurarsi dell'adeguatezza e della comparabilità delle esposizioni e della correttezza dei dosaggi. A questo scopo, si possono eventualmente prendere in considerazione rilevazioni intermedie di dati che permettono di stabilire se nell'esperimento si stiano producendo gli effetti fisiologici attesi. Inoltre, lo sperimentatore deve accertarsi che le procedure di controllo dello stato del paziente, che sono rilevanti ai fini dell'analisi, siano eseguite allo stesso modo nei pazienti con trattamento sperimentale e nei controlli durante tutto il tempo di osservazione previsto dallo studio.

In uno studio randomizzato può verificarsi che non sia rispettata l'assegnazione casuale fatta, o che un paziente esca dal gruppo di assegnazione originaria. In ogni caso, dati di uno studio randomizzato dovrebbero essere sempre analizzati secondo il gruppo di assegnazione originaria, senza escludere nessun paziente eleggibile che sia stato randomizzato e possa aver successivamente deviato anche gravemente dal proto-collo di trattamento assegnato.

Questo tipo di analisi, secondo intenzione di trattare (*intention to treat*) produce una stima valida dell'effetto del trattamento sperimentale rispetto a quello standard, così come esso si esprime nella pratica clinica (*effectiveness*). Ancorché possa sembrare paradossale, l'esclusione dei soggetti che hanno deviato dal protocollo può portare a una stima viziata dell'effetto del trattamento. Ad esempio, se vi fosse la tendenza a non continuare il trattamento sperimentale su pazienti che si siano aggravati, la loro esclusione dall'analisi della sopravvivenza vizierebbe i risultati, e la loro inclusione nel gruppo di controllo li vizierebbe ancora di più. Per valutare il trattamento in termini di efficacia in condizioni "ideali" di intervento (*efficacy*), l'analisi va invece confinata ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento come da protocollo; occorre però tener presente che questo può portare a stime distorte.

Problemi legati alla scelta dell'evento finale

I problemi connessi alla definizione dell'evento finale in uno studio clinico controllato sono dello stesso tipo di quelli considerati in uno studio di coorte. Si tratterà di scegliere se puntare su eventi cosiddetti "duri" (*hard*) o "morbidi" (*soft*), i primi oggettivi e facilmente misurabili, i secondi soggettivi e di quantificazione più difficoltosa.

Questi ultimi sono tuttavia spesso determinanti per le decisioni in sede clinica, ed è quindi consigliabile adottare dei metodi adeguati per la loro misurazione se si riconoscono i clinici tra i destinatari delle indicazioni operative che la ricerca deve fornire. In questo caso, dato che le misure "soft" sono

ampiamente soggette a soggettività nella valutazione, è di solito preferibile condurre lo studio in doppio cieco e prevedere l'utilizzo di un *placebo*.

D'altra parte, dal punto di vista dell'analisi e dell'interpretazione converrà attribuire l'importanza maggiore, dovunque possibile, agli *hard events*, e in particolare alla mortalità.

Problemi legati all'osservazione di un evento nel tempo

Negli studi clinici ci si trova a valutare l'associazione tra esposizione a diversi interventi, solitamente diversi trattamenti farmacologici, e l'occorrenza di un particolare evento (espresso come successo, ad esempio guarigione, o come insuccesso, ad esempio recidiva o morte). Ciò non sembra dissimile dal contesto dell'epidemiologia osservazionale in cui si valuta l'associazione tra l'esposizione a un determinato fattore, ad esempio il fumo di sigaretta, e l'occorrenza di un evento, quale l'insorgenza del tumore al polmone. Sorge immediato pensare che l'analisi dei risultati di uno studio clinico si possa effettuare calcolando e confrontando le proporzioni di pazienti che presentano l'evento di interesse nei vari gruppi di trattamento. Questo può essere sensato se lo studio considera trattamenti il cui risultato si osserva nel breve periodo; un esempio è lo studio dell'effetto del trattamento sulla mortalità nelle prime settimane dopo infarto miocardico. In questo caso infatti lo studio può essere disegnato in modo da garantire che i pazienti entrati siano tenuti in osservazione per lo stesso numero di giorni, ad esempio per due settimane dall'infarto. Se alcuni soggetti fossero seguiti solo per la prima settimana, l'uso di tale stimatore sarebbe criticabile in quanto il numero degli eventi osservati dipenderebbe dalla differente durata dell'osservazione stessa.

Studi che chiaramente non possono essere riconducibili a questo tipo di situazione sono quelli sui tumori o in genere su altre condizioni cronicodegenerative, in cui l'evento che si vuole evitare con la terapia è posticipato di anni dal trattamento. Ad esempio, la terapia adiuvante per il carcinoma mammario mira a ridurre la mortalità complessiva per tumore al seno fino a dieci anni o più dalla diagnosi (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1992). Inoltre, per la necessità di includere negli studi un numero di pazienti adeguato, spesso i tempi di reclutamento si allungano: l'ultimo paziente può essere incluso in studio anche alcuni anni dopo l'inizio della ricerca, quando, d'altra parte, è già "maturato" un lungo periodo di osservazione sui primi pazienti inclusi. Per avere un'informazione completa anche per gli ultimi pazienti randomizzati bisognerebbe attendere anni per poter analizzare i risultati della ricerca.

L'analisi dei dati viene quindi pianificata a una data che garantisca un periodo minimo di osservazione su tutti i pazienti entrati. La situazione di un ipotetico studio condotto sulla mortalità di 4 pazienti è schematizzata in Figura 14 (in alto), dove vi è un periodo di reclutamento di un anno, dall'1/1/90 all'1/1/91 e la valutazione della mortalità è pianificata dopo un anno dalla fine del reclutamento, al 31/12/91 (chiusura dello studio). L'entrata dei pazienti, al momento della randomizzazione, avviene in date di calendario diverse ma questo non ha importanza per l'analisi che si focalizza invece sul periodo di osservazione, o follow-up, effettuato su ogni soggetto e sul fatto che l'evento si sia o no verificato prima della chiusura dello studio.

L'analisi cioè si basa sulla figura 14 (in basso), dove l'esperienza di vita degli stessi pazienti è rappresentata dal momento della randomizzazione. Come si può notare, solo i pazienti 1 e 4 hanno presentato l'evento (morte) mentre il paziente 2 era ancora vivo alla fine dello studio e il paziente 3 era stato osservato (vivo) ad un controllo intermedio, ma è poi stato "perso al follow-up". Si dice che i pazienti 2 e 3 forniscono dati "troncati" (*censored*) perché di essi si sa solo che per un certo periodo di tempo dalla randomizzazione non hanno presentato l'evento. I metodi che si utilizzano per studiare questo tipo di dati devono quindi necessariamente tener conto del "fattore tempo" e ciò li differenzia dai metodi usati per l'analisi degli studi caso-controllo avvicinandoli agli studi di coorte. Essi sono generalmente indicati come metodi per l'analisi della sopravvivenza anche se l'evento di interesse non è necessariamente la morte.

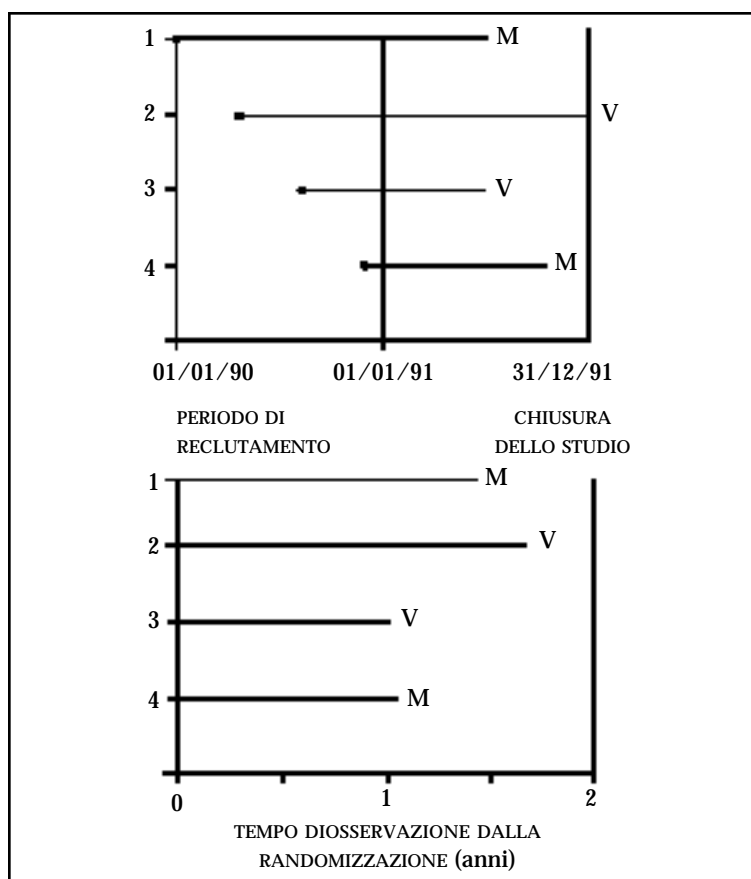


Figura 14. Rappresentazione dell'esperienza di vita di 4 soggetti reclutati in uno studio con il tempo espresso in termini di date di calendario (in alto) o di durata dell'osservazione (in basso); M= morto V= vivo.

La curva di sopravvivenza

Due tipi di stimatori sono comunemente usati per descrivere la mortalità o, più in generale l'occorrenza di un evento nel tempo, quando si voglia tener conto del tempo di osservazione: il tasso di eventi per unità di tempo e la probabilità cumulativa di sopravvivenza.

Il tasso di "mortalità" si calcola dividendo il numero di eventi per il numero totale di anni (o di mesi od altra unità di misura del tempo scelta opportunamente) per cui tutti pazienti sono stativi e presenti in studio. Ad esempio, se si fossero osservati 5 pazienti per un anno ed altri 5 per 3 anni, e si fossero verificati in totale 5 eventi, il tasso eventi/ persone-anno, sarebbe:

$$\text{Tasso di mortalità: } \frac{5}{(5 \times 1 + 5 \times 3)} = \frac{5}{20} = \frac{1}{4}$$

La mortalità stimata sarebbe quindi di un evento ogni 4 persone-anno. Al calcolo del tasso contribuiscono tutti i soggetti, con dati troncati e non, in base al loro periodo di osservazione, analogamente a quanto avviene negli studi di coorte in cui il tasso è spesso utilizzato come indicatore sintetico della mortalità. Il tasso così calcolato rappresenta la mortalità media osservata sull'intera durata dello studio e, nel caso in cui la probabilità di occorrenza dell'evento tenda a variare con il trascorrere del tempo dall'entrata in studio, il calcolo di un solo tasso medio ha una limitata applicabilità nel riassumere l'esperienza di vita. Questo è il caso, ad esempio, di uno studio su pazienti sottoposti a trapianto, per i quali la probabilità di morte o di rigetto dell'organo tende a decrescere marcatamente dopo i primi mesi dall'intervento.

L'analisi degli studi clinici si sviluppa, nella maggior parte dei casi, a partire dalla stima della probabilità cumulativa di sopravvivenza che descrive in modo semplice ed intuitivo il variare della sopravvivenza (e quindi della mortalità) in successivi intervalli di tempo. Il metodo di stima qui presentato è quello di Kaplan e Meier (1958), detto anche del prodotto limite; un metodo alternativo di stima fa riferimento alla tavola di sopravvivenza, che in particolare consente l'analisi di mortalità per dati raggruppati, ad esempio per anno (Marubini e Valsecchi, 1987, 1995). Il calcolo di una curva di sopravvivenza si basa sulla semplice considerazione che, per sopravvivere 1 anno dall'inizio dell'osservazione, un paziente deve sopravvivere il 10 giorno, il 20, il 30 e così via fino al 365° giorno.

Ad ogni giorno, le probabilità condizionate sono:

- p (1): probabilità di sopravvivere il 10 giorno;
- p (2): probabilità di sopravvivere il 2° giorno
dato che si è sopravvissuti il giorno precedente;
- p (3): probabilità di sopravvivere il 30 giorno
dato che si è sopravvissuti i 2 giorni precedenti;
etc., e;
- p (365): probabilità di sopravvivere il 365w giorno
dato che si è sopravvissuti i 364 giorni precedenti.

La probabilità cumulativa di sopravvivere 365 giorni dal momento iniziale, [P (365)], è perciò data da:

$$P (365) = p (1) \times p (2) \times p (3) \times \dots \times p (365) \quad [1]$$

Le probabilità p (1), p (2) possono essere stimate calcolando la proporzione di pazienti che, a condizione che siano vivi ad un dato giorno, sopravvivono sino al seguente. Tutti i pazienti entrati in uno studio contribuiscono alla stima di p (1), data da:

$$p (1) = \frac{\text{n}^\circ \text{ pazienti entrati in studio} - \text{n}^\circ \text{ eventi al giorno 1}}{\text{n}^\circ \text{ pazienti entrati in studio}}$$

Il numero di pazienti realmente sotto osservazione nei giorni successivi è necessariamente inferiore a quello dei pazienti entrati in studio. Per esempio, al giorno 100 dall'inizio dell'osservazione, i pazienti che hanno avuto un evento o che sono persi al follow-up prima del giorno 100, o quelli con un follow-up inferiore a 100 giorni, non contribuiscono alcuna informazione sulla probabilità di sopravvivenza al 100° giorno. Quindi, la probabilità al giorno 100, p (100), e la probabilità di sopravvivere il 100° giorno dato che si è sopravvissuti il 99° giorno, è stimata da:

$$p (100) = \frac{\text{n}^\circ \text{ pazienti "a rischio al giorno 100} - \text{n}^\circ \text{ eventi al giorno 100}}{\text{n}^\circ \text{ pazienti "a rischio" al giorno 100}}$$

Viene introdotto quindi il concetto di pazienti "a rischio" al giorno 100, R (100), che corrisponde al reale numero di pazienti vivi e sotto osservazione all'inizio del 100° giorno (ovvero dopo 99 giorni) e che sono a rischio di presentare l'evento. Definendo D (1), D (2), ... il numero di eventi al giorno 1, 2 la probabilità cumulativa di sopravvivere oltre il 100° giorno sarà quindi stimata, in accordo a [1], da:

$$P (100) = \frac{\{R (1) - D (1)\}}{R (1)} \times \frac{\{R (2) - D (2)\}}{R (2)} \times \dots \times \frac{\{R (100) - D (100)\}}{R (100)}$$

Conoscendo per ogni soggetto il tempo in cui si verifica l'evento, o il tempo di osservazione per chi non presenta l'evento, e volendo utilizzare il metodo di Kaplan e Meier, si può procedere nel calcolo molto semplicemente. Basta infatti stimare le probabilità condizionate solo in corrispondenza dei giorni in cui si verifica almeno un evento, poichè è solo in questi momenti che si osserva una variazione della probabilità cumulativa di sopravvivenza. In altri termini, nel calcolo di P (100), ogni giorno, fino al centesimo, in cui non si osserva alcun evento, corrisponde nella [2] ad un fattore moltiplica-

tivo pari ad 1, che non modifica il valore del prodotto dei fattori ad esso precedenti. Un esempio di calcolo della curva di sopravvivenza dalla diagnosi di tumore al polmone su 21 soggetti è mostrato in tabella 21. Da essa si ricava che la stima della probabilità ad un anno dalla diagnosi è 0.4001 cioè i 40% dei soggetti è stimato sopravvivere a un anno. Naturalmente a questa stima è associata una varianza d'errore stimata di 0.01 secondo Peto et al. (1977). La varianza aumenta al diminuire del numero di soggetti a rischio e quindi al crescere del tempo di osservazione.

La curva di sopravvivenza ha una semplice rappresentazione grafica poichè è una funzione a scala, che partendo dal valore 1 (tutti i soggetti entrati sono "vivi" al momento in cui entrano) decresce con un gradino ad ogni momento in cui si sia osservato almeno un evento. La curva di sopravvivenza relativa ai pazienti di Tabella 21 è rappresentata in Figura 15. La "coda" è instabile, dato che la stima è basata su un minor numero di soggetti

Tempo alla morte o troncato*	N° soggetti esposti a rischio n_j	N° eventi terminali d_j	Probabilità cumulativa di sopravvivere $t(j)$ P_j	
32	20	1	(1-1/20) x1	=.9500
40	19	1	(1-1/19) x	.9500 =.8996
58	18	1	(1-1/18) x	.8996 =.8501
101	17	1	(1-1/17) x	.8501 =.7999
150	16	1	(1-1/16) x	.7999 =.7503
192	15	1	(1-1/15) x	.7503 =.7000
203	14	1	(1-1/14) x	.7000 =.6503
210	13	2	(1-2/13) x	.6503 =.5502
271	11	1	(1-2/11) x	.5502 =.5501
320	10	1	(1-2/10) x	.5001 =.4501
352	9	1	(1-1/9) x	.4501 =.4001
377*	8	0	(1-0/8) x	.4001 =.4001
380	7	1	(1-1/7) x	.4001 =.3429
402	6	1	(1-1/6) x	.3429 =.2856
411	5	1	(1-1/5) x	.2856 =.2285
499*	4	0	(1-0/4) x	.2285 =.2285
501	3	1	(1-1/3) x	.2285 =.1524

Tabella 21. Calcolo secondo Kaplan e Meier della curva di sopravvivenza dalla diagnosi su 20 pazienti con tumore al polmone inoperabile.

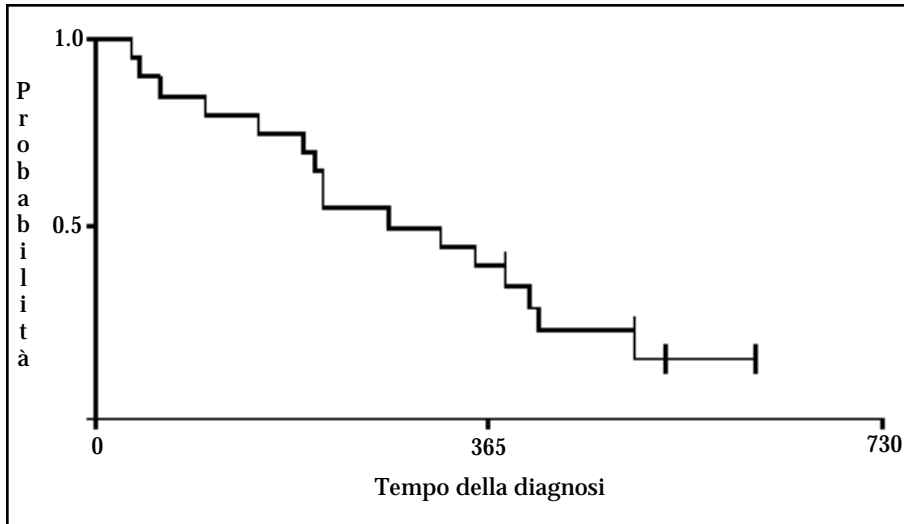


Figura 15. Curva di sopravvivenza dei pazienti di Tabella 21.
Le barre lungo la curva sono poste in corrispondenza dei dati troncati.

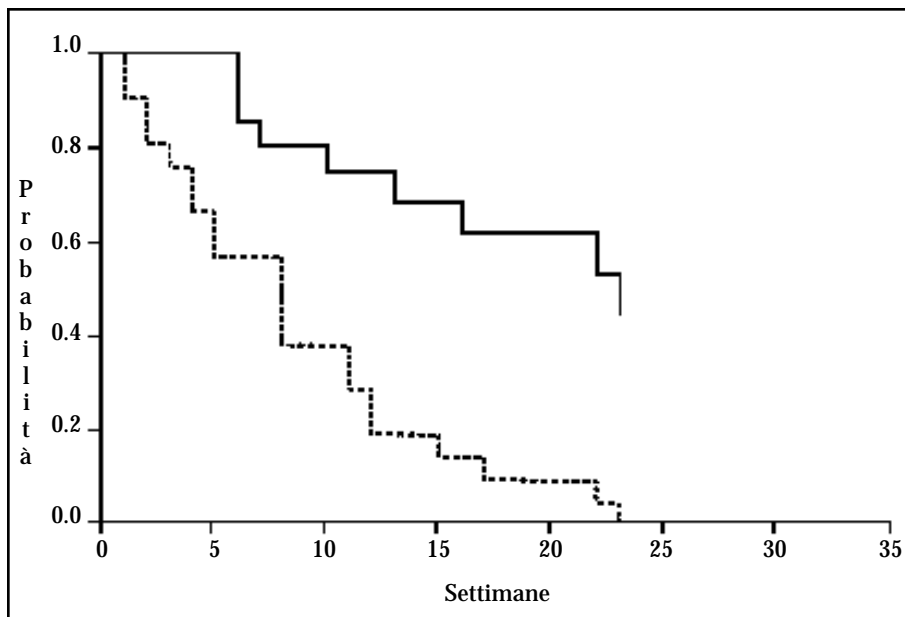


Figura 16. Rappresentazione grafica della probabilità di permanenza in remissione per pazienti leucemici trattati con 6-MP (—) e placebo (---).

a rischio, e va pertanto considerata con cautela. Per facilitare in tal senso la lettura di una curva di sopravvivenza sono a volte riportati i numeri di soggetti a rischio in corrispondenza di alcuni punti nel tempo, ad esempio ad ogni anno, o sono indicati in figura, con una barretta, i tempi troncati. Solitamente, negli studi randomizzati si presenta il grafico delle curve di sopravvivenza per gruppo di trattamento. Ad esempio, la Figura 15 presenta le curve di durata della remissione di 42 pazienti leucemici che, risultando liberi da malattia dopo un trattamento chemioterapico, erano stati randomizzati a ricevere una terapia di mantenimento della risposta o il placebo (Freireich, 1963). Le curve suggeriscono la presenza di un vantaggio nel tempo del gruppo trattato rispetto al placebo; specifici test statistici sono stati sviluppati per consentire il confronto di 2 o più gruppi (Peto et al., 1977) ed in particolare, in questo studio, hanno consentito di rifiutare l'ipotesi nulla di equivalenza dei due trattamenti.

Occorre notare che i metodi standard per l'analisi di dati troncati, compreso il metodo di Kaplan e Meier, sono basati sull'assunzione che l'effetto del troncamento sia "non informativo" rispetto alla distribuzione del tempo di sopravvivenza. I dati troncati forniti dai soggetti "usciti vivi" rispettano questo assunto, poiché dipendono unicamente dalla diversità delle date di ingresso in studio. Diverso è il caso di troncamenti legati ai soggetti "persi di vista" per i quali vi potrebbe essere una relazione con l'esperienza di vita e quindi con il processo di morte studiato; è questo, ad esempio, il caso di pazienti che non si presentano più ai controlli o che si rimuovono dallo studio per ragioni legate al trattamento. Particolare attenzione va prestata a situazioni nelle quali si verifichi uno sbilanciamento della percentuale di soggetti persi di vista in diversi gruppi di trattamento di seguito.

L'analisi dei sottogruppi

Nell'analisi di uno studio clinico controllato, la tentazione di valutare l'efficacia di un trattamento in specifici sottogruppi di pazienti (ad esempio maschi o femmine, giovani o vecchi) si rivela spesso estremamente fallace.

In assenza di un effetto globale di uno dei trattamenti, effettuando un numero di analisi separate per sottogruppi, si avri infatti la possibilità di cogliere un apparente (anche se fittizio) effetto in uno dei sottogruppi. Questo problema è stato ben esemplificato utilizzando dati dello studio Second International Study of Infarct Survival (ISIS2, 1988): pur in presenza di un effetto globale favorevole all'aspirina rispetto al *placebo* nel trattamento dell'infarto e nella prevenzione di ulteriori episodi ischemici, nel sottogruppo di segno zodiacale dei gemelli il *placebo* appariva più efficace.

Pochi evidentemente tenderebbero a dare valore biologico a questa associazione, ma quando, invece del segno zodiacale, si considerassero sottogruppi di età, sesso, pressione arteriosa o storia clinica, potrebbe sorgere la tentazione di attribuire interesse biologico a differenze casualmente osservate. Anche in questo caso, tuttavia, ogni inferenza sari giustificata soltanto se formulata a priori, sulla base di ipotesi biologiche, e non insorta a posteriori in seguito all'esame dei dati.

Fattori non randomizzati

La prevenzione del reinfarto può offrire un altro utile esempio per porre in guardia sull'utilizzo dei dati di uno studio clinico controllato allo scopo di valutare il significato clinico di fattori non randomizzati.

E' logico pensare, ad esempio, che smettere di fumare rappresenti un elemento favorevole nella prevenzione del reinfarto. Tuttavia, è verosimile anche che siano i soggetti più seriamente colpiti e malati a cessare più frequentemente di fumare dopo un episodio ischemico. Non sorprende, di conseguenza, che sia difficile cogliere relazioni chiare tra fumo (e, analogamente, tra l'utilizzo di diversi farmaci) e impatto sulla prevenzione del reinfarto. Non è quindi possibile formulare inferenze sui fattori non oggetto di randomizzazione. Ciò conferma, ancora una volta, il ruolo centrale della randomizzazione per ogni inferenza relativa a sperimentazioni e studi clinici.

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato condotto nell'ambito dei Progetti Finalizzati CNR "ACRO" (Contratto n° 94.01321.PF39 e n° 94.01.262.PF39) e "FATMA" (Contratto n° 95.00952.PF41), e con il supporto dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

Bibliografia

- Armitage P.: Importance of prognostic factors in the analysis of data from clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1: 347-353, 1981.
- Breslow N.E., Day N.E.: *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1 - The Analysis of Case-Control Studies*. IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 1980. (IARC Sci. Publ. No. 32).
- Breslow N.E., Day N.E.: *Statistical Methods in Cancer Research, Vol.11 - The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 1987. (IARC Sci. Publ. No. 82).
- Bruzzi P., Green SB., Byar D.P., Brinton L.A., Schairer C.: Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am. J. Epidemiol.* 122: 904-914, 1985.
- Cairns J.: *Cancer, Science and Society*, San Francisco, W.H. Freeman and Company, 1978.
- CASH (Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development) : The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N. Engl. J. Med.* 316: 650-655, 1987.
- Cesana B.M., Marubini E.: *Dimensione del campione nella ricerca biomedica*. Monografia n. 8, a cura del "Centro Zambon", Università degli Studi di Milano, 1986.
- Cislaghi C., Decarli A., La Vecchia C., Laverda N., Mezzanotte G., Smans M.: *Dati, indicatori e mappe di mortalità tumorale/Data, statistics and maps on cancer mortality. Italia 1975/1977*. Bologna Pitagora Editrice, 1986.
- Collins J., Donner A., Allen L.H. et al.: Gestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 11: 961-964, 1980.
- Cornfield J. J., Haenszel W., Cuyler Hammond E., Lilienfeld A.M., Shimkin M.B., Wynder E.L.: Smoking and lung cancer: Recent evidence and a discussion of some questions. *J. Natl. Cancer Inst.* 22: 173-203, 1959.
- Davis J.P., Chesney P.J., Wand P.J., LaVenture M., the Investigation and

Laboratory Team: Toxic-shock syndrome. Epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *303:1429-1435, 1980.*

Decarli A., Peto J., Piolatto G., La Vecchia C.: Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: Analysis of models of carcinogenesis. *Br. J. Cancer 51: 707-712, 1985.*

Doll R., Hill AB.: Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *Br. Med. J. 2: 739-748, 1950.*

Doll R., Hill AB.: A study of aetiology of carcinoma of the lung. *Br. Med. J. 2: 1271-1286, 1952.*

Doll R., Peto R.: Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *Br. Med. J. 2: 1525-1536, 1976.*

Doll R., Peto R.: *La Cause del Cancro. Prospettive di Prevenzione.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1983. (Edizione originale: *J. Natl. Cancer Inst. 66: 1191-308, 1981.*)

Doll R., Smith P.G.: Comparison between registries: age-standardized rates. In: Waterhouse J.A.H., Muir CS., Shanmugaratnam K., et al. (eds.): *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV.* IARC Sci. Publ. No. 42, IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 1982, pp. 671-675.

Dupont W.A.: Randomized versus historical clinical trials. Are the benefits worth the cost? *Am. J. Epidemiol. 122: 940-339, 1985.*

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 Randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet 339: part 1: 1-15; part 2: 71-85, 1992.*

Ellenberg J.H.: Biostatistical collaboration in medical research. *Biometrics 46: 1-32, 1990.*

Feinstein A.R., Sosin D.M., Wells C.K.: The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N. Engl. J. Med. 312: 1604-1608, 1985.*

Freedman L.S.: Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Statistics Med. 1: 121-129, 1982.*

Freireich G.E., Gehan E., Frei E.III, Schroeder L.R., Wolman I.J., Anbari R., Burgert E.G., Mills S.D., Pinkel D., Selawry OS., Moon J.H., Gendel B.R., Spurr CL., Storrs R., Haurani F., Hoogstraten B., Lee S. (the Acute Leukemia Group B): The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: A model for evaluation of other potentially useful therapy. *Blood* 21: 699-716, 1963.

Gore S.M., Altman D.G.: *La Statistica nella Pratica Medica*. II Pensiero Scientifico Editore, Roma 1985 (Edizione originale: *Statistics in Practice*, British Medical Journal, London, 1982).

Hakulinen T., Hansluwka H., Lopez A.D., Nakada T.: Global and regional mortality patterns by cause of death in 1980. *Int. J. Epidemiol.* 15: 226-233, 1986.

Happle R., Echternacht K.: Induction of hair growth in alopecia areata with DNCB. *Lancet* ii: 1002-1003, 1977.

Higgingson J., Muir CS.: Environmental carcinogenesis: Misconceptions and limitations to cancer control. *J. Natl. Inst.* 63: 1291-1298, 1979.

Hill A.B.: *Principles of medical statistics*. Lancet, London, 1937.

Hill M., Armitage P.: The two-period cross-over clinical trial. *Br. J. Clin. Pharmacol* 8:7-20, 1978.

IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38 - Tobacco Smoking, IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 1986.

International Agranulocytosis Aplastic Anemia Study: Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use special reference to analgesics. *JAMA*. 256: 1749-1757, 1986.

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* ii: 349-360, 1988.

ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica): *Indagine Statistica sulle Condizioni di Salute della Popolazione e sul Ricorso ai Servizi Sanitari*. Novembre 1983. ISTAT Note e Relazioni n° 1, 1986.

- ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica): *Annuario di Statistiche Sanitarie*, ISTAT, Roma, van volumi.
- Kahn H.A.: The Dom study of smoking and mortality among U.S. veterans: Report on eight and one-half years of observation. *Natl. Cancer Inst. Monograph*. 19: 1-125, 1966.
- Kaplan E.L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Ass.* 53: 457-481, 1958.
- La Vecchia C.: Patterns of cigarette smoking and trends in lung cancer mortality in Italy. *J. Epidemiol. Commun. Hlth.* 39: 157-164, 1985.
- La Vecchia C., Franceschi S., Gallus G., Decarli A., Colombo E., Mangioni C., Tognoni G.: Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int. J. Epidemiol.* 11: 120-126, 1982.
- Mac Mahon B. and Pugh B.: *Epidemiologic Methods*, Little Brown, Boston, 1970.
- Mantel N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 50: 163-170, 1966.
- Mantel N., Haenszel W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 22: 719-748, 1959.
- Marubini E., Valsecchi M.G.: *Analisi della sopravvivenza in sperimentazioni cliniche controllate e nelle osservazioni pianificate*. Monografia N° 9, a cura del "Centro Zambon", Università di Milano, 1987.
- Marubini E., Valsecchi M.G.: *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. John Wiley and Sons, Chichester, 1995.
- McKeown T.: *The role of medicine. Dream, mirage or nemesis?* Nuffield Provincial Hospital Trust, London, 1979.
- Olive D.L.: Analysis of clinical fertility trials: A methodologic review. *Fertility and Sterility* 45: 157, 1986.
- Pagano R., Negri E., Decarli A., La Vecchia C.: Smoking and weight in the 1983 Italian Health Survey. *Int. J. Obes.*, 11: 335-338, 1987.
- Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J., Powell J. (eds.): *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI*. IARC Sci. Publ. N° 120, IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, 1992.

Peto R.: Clinical trial methodology. *Biomedicine Special Issue* 28: 24-36, 1978.

Peto R., Pike M.C., Armitage P., Breslow N.E., Cox D.R., Howard S.V., Mantel N., McPherson K., Peto J., Smith P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br. J. Cancer* 34: 585-612, 1976. II. Analysis and example. *Br. J. Cancer* 35: 1-39, 1977.

Pocock S.: *Clinical trials. A practical approach.* John Wiley & Sons: Chichester, 1983.

Rigoni-Stern: Fatti statistici relativi alle malattie cancrose che servirono da base alle poche cose dette dal dott. Rigoni Stern il 23 settembre alla sottosezione di chirurgia del IV Congresso degli scienziati italiani. *Giomale per Servire ai Progressi della Patologia e della Terapeutica*, 1842. (Ristampa in: *Epidemiologia e Prevenzione* 3: 49-51, 1978).

Royal College of General Practitioners (RCGP) : *Oral contraceptives and health: An interim report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners*, Pitman Medical Publ., London, 1974.

Sacks H., Chalmers T.C., Smith H.Jr.: Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am. J. Med.* 72: 233-240, 1982.

Schwartzbaum J.A., Hulka B.S., Fowler W.C.Jr., Kaufman D.G., Hoberman D.: The influence of exogenous estrogen use on survival after diagnosis of endometrial cancer. *Am. J. Epidemiol.* 126:851-860, 1987.

Shands K.N., Schmid G.P., Dan B.B., Blum D., Guidotti R.J., Hargrett N.T., Anderson R.L., Hill D.L., Broome C.V., Band J., Fraser D.W.: Toxic-shock syndrome in menstruating women: Association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N. Engl. J. Med.* 303: 1436-1442, 1980.

Shapiro S., Kaufman D.W., Slone D., Rosenberg L., Miettinen OS., Stolley PD., Rosenhein N.B., Watring W.G., Leavitt T.Jr., Knapp R.C.: Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *New Engl. J. Med.* 303: 485, 1980.

Tuyns A.J., Péquignot G., Jensen OM.: Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. De risques qui se multiplient. *Bulletin du Cancer* 64: 64: 45-60, 1977.

U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health: The Health Consequences of Smoking. Cancer. A report of the Surgeon General. Washington D.C.: GPO, 1982.

Veronesi U., Banfi A., Salvadori B., Luini A., Saccozzi R., Zucali R., Marubini E., Del Vecchio M., Boracchi P., Marchini S., Merson M., Sacchini V., Riboldi G., Santoro G.: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 26: 668-670, 1990.

Vessey M., Doll R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br. Med. J.* 2: 199-205, 1968.

Vessey M., Doll R., Peto R., Hohlsson G., Wiggins P.: A long-term follow-up study of women using different methods of contraception - an interim report. *J. Biosoc. Sci.* 8: 373-427, 1976.

WHO (World Health Organization): International Classification of Diseases, 9th Revision, WHO, Geneva, 1977.

WHO MONICA Project/Bothig S.: WHO MONICA Project: Objectives and design. *Int. J. Epidemiol.* 18 (Suppl.1): 529-537, 1989.

Willett W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G., Manson, J.E., Spiegelman D., Rosner B., Hennekens C.H., Speizer F.E.: Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up. *J.A.M.A.* 268: 2037-2044, 1992.

Wynder E.L.: An appraisal of the smoking-lung cancer issue. *N. Engl. J. Med.* 264: 1235-1240, 1961.

Wynder E.L., Escher G.C., Mantel N.: An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 19: 489, 1966.

Wynder E.L., Gori G.B.: Contribution of the environmental to cancer incidence: An epidemiologic exercise. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 825-832, 1977.

Wynder E.L., Graham E.A.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 143: 329-336, 195

Indice

Editoriale	pag. 3
Epidemiologia osservazionale	» 5
Epidemiologia descrittiva	» 8
Le misure e gli indicatori sanitari in una popolazione	» 10
Confronto fra tassi	» 13
Standardizzazione del tasso	» 14
Standardizzazione diretta	» 14
Standardizzazione indiretta	» 16
Principali fonti di dati in epidemiologia descrittiva in Italia	» 17
Epidemiologia analitica	» 19
Gli studi caso-controllo	» 20
La scelta dei controlli	» 22
Confondimento	» 24
Il rischio relativo	» 25
Gli studi di coorte	» 28
L'analisi degli studi di coorte	» 29
Il potere dello studio	» 32
Riepilogo comparativo degli studi caso-controllo e di coorte	» 32
L'interpretazione dei risultati degli studi analitici	» 34
Epidemiologia clinica. Generalità del disegno e analisi degli studi clinici controllati	» 37
La randomizzazione nella ricerca clinica	» 37
Perchè randomizzare	» 38
Il disegno sperimentale della ricerca clinica controllata	» 41
La cecità e il placebo	» 41
Come randomizzare	» 42
Procedure di randomizzazione	» 43

Confronti intrapaziente	»	43
Disegno fattoriale	»	46
Randomizzazione asimmetrica	»	46
La dimensione del campione in uno studio clinico controllato ..	»	48
Analisi degli studi clinici controllati	»	50
Problemi legati al trattamento	»	50
Problemi legati alla scelta dell'evento finale	»	50
Problemi legati all'osservazione di un evento nel tempo	»	51
La curva disopravvivenza	»	53
L'analisi dei sottogruppi	»	58
Fattori non randomizzati	»	58
Bibliografia	»	59
Indice	»	65

Caleidoscopio

Italiano

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni oppor-tunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunosintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.

68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 13, numero 98

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti

Fina Grandepieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Dicembre 1995
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano