

Primo workshop di formazione

ELEMENTI DI EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA E EZIOLOGICA
13-14 giugno 2022

- **Misure di associazione**
- **Studi di coorte**
- **Studi caso controllo**

Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
La Sapienza Università

mariasofia.cattaruzza@uniroma1.it

Classificazione degli studi epidemiologici

| | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| STUDI DESCRITTIVI | - DI CORRELAZIONE O ECOLOGICI |
| | - CASE REPORT/SERIES |
| | - DI PREVALENZA O TRASVERSALI |

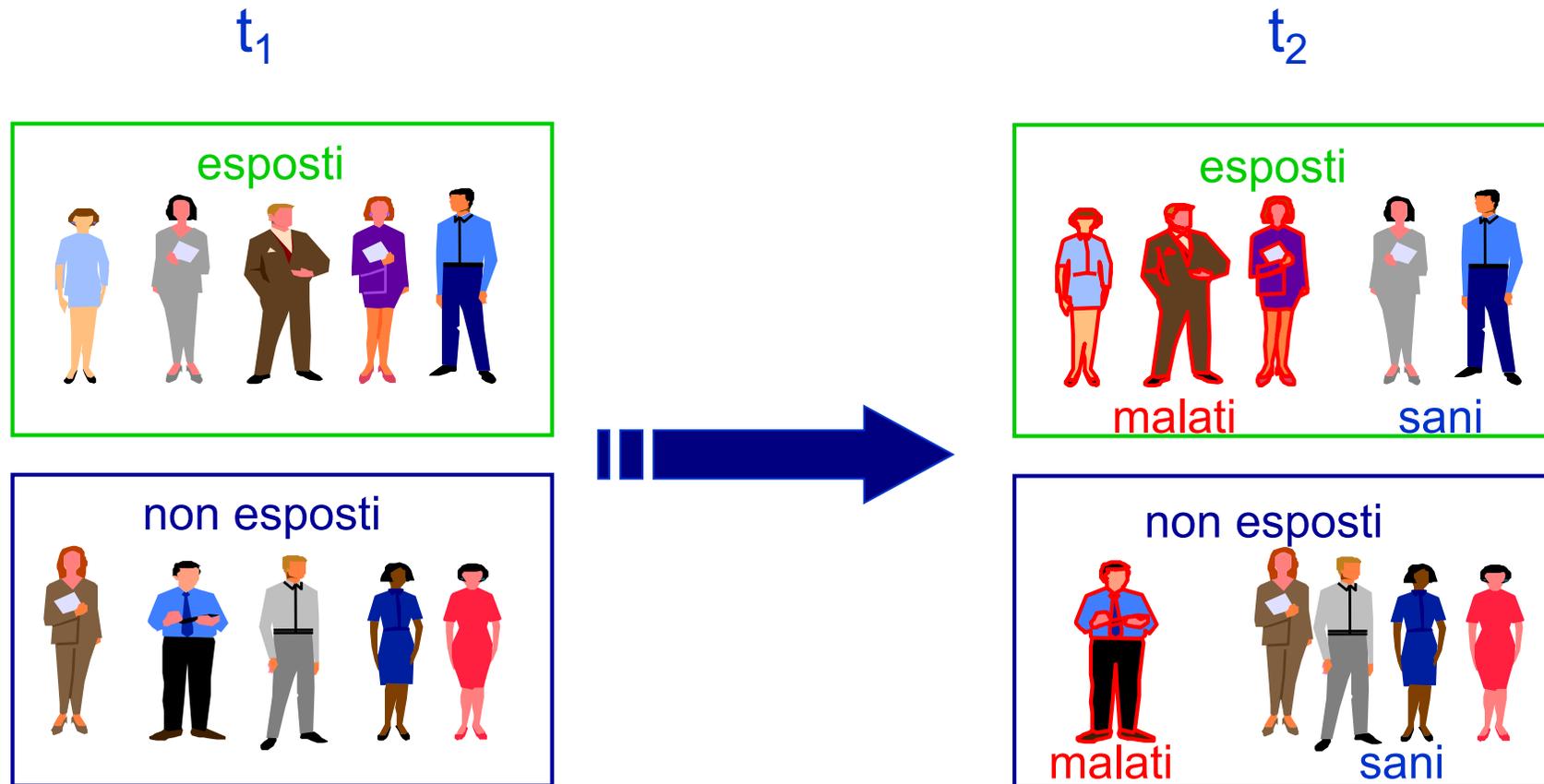
| | |
|---|-------------------------|
| STUDI ANALITICI O OSSERVAZIONALI | - DI COORTE |
| | - CASO-CONTROLLO |

| | |
|---------------------------|-------------------------------|
| STUDI SPERIMENTALI | - SPERIM. CLINICHE |
| | - SPERIM. SUL CAMPO |
| | - SPERIM. DI COMUNITA' |

Cosa sono gli studi di coorte?

Si tratta di particolari tipi di studi che prevedono l'osservazione di un gruppo di soggetti per un determinato periodo di tempo al fine di indagare il rapporto causa-effetto tra un fattore ed una patologia.

Rappresentazione di uno studio di coorte



Cos'è una coorte?

E' un gruppo di persone che presentano una o più caratteristiche comuni (es. lavorare nella stessa fabbrica).



All'interno della coorte si possono distinguere soggetti esposti ad un fattore di rischio



e soggetti non esposti al fattore di rischio in esame.



Come funzionano?

Un gruppo di individui esposti ad un fattore di rischio (es. sostanza tossica)



ed un gruppo di individui non esposti allo stesso fattore di rischio (impiegati in amministrazione)



vengono seguiti nel tempo per valutare l'incidenza di una malattia.

Come funzionano?

Se i due gruppi (esposti e non-esposti) sono identici e differiscono solo per la presenza/assenza dell'esposizione al fattore di rischio, una volta appurato che l'incidenza della malattia è maggiore negli esposti, sarà lecito pensare che è proprio il fattore di rischio sotto studio a causare la malattia.

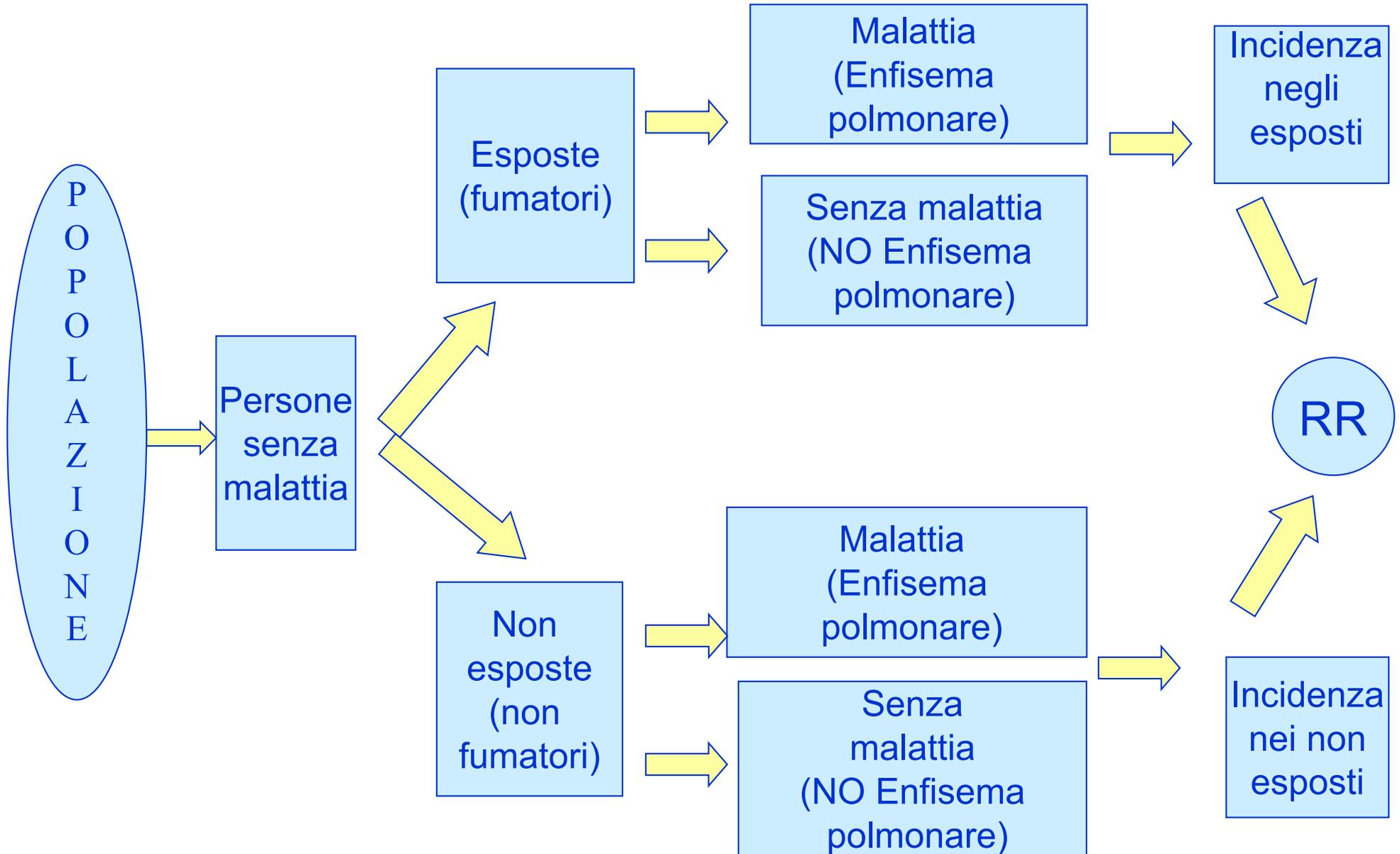
Scelta del gruppo di controllo

In uno studio di coorte il gruppo di controllo è rappresentato dai “non-esposti” al fattore di rischio sotto studio.

Questo gruppo deve essere il più simile possibile al gruppo degli “esposti” in tutte le caratteristiche.

L'unica cosa che deve differire tra i due gruppi è l'esposizione al fattore di rischio.

Studi di coorte



The Framingham Heart Study: The Town That Changed America's Heart



The Framingham Heart Study

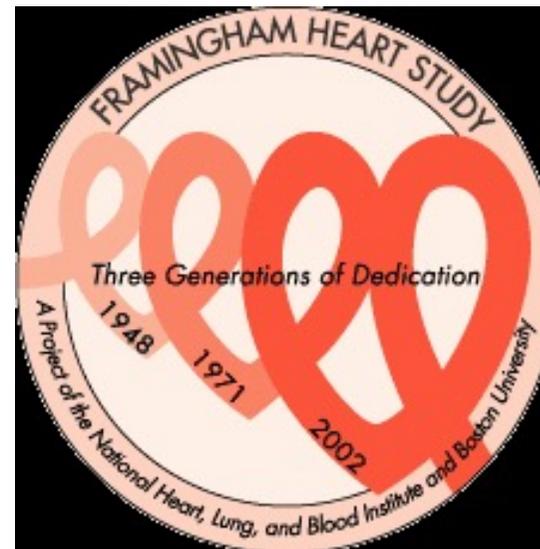
Nel 1948 si sapeva ben poco sulle cause della Malattie Cardio Vascolari (CVD), ma la mortalità per queste cause era in continuo aumento dall'inizio del secolo in America (si parlava di "American Epidemic").

L'obiettivo del Framingham Heart Study era quello di identificare i fattori comuni o le caratteristiche che contribuiscono allo sviluppo delle CVD seguendone lo sviluppo durante un LUNGO PERIODO DI TEMPO, in un GRANDE GRUPPO DI PERSONE che ancora non avevano nessun sintomo.

Il concetto di fattore di rischio

Il termine "fattore di rischio" fu coniato per la prima volta dal Dr. William Kannel, primo direttore del Framingham Heart Study

Egli usò questo termine nel 1961 in un articolo pubblicato negli Annals of Internal Medicine.



The Framingham Heart Study

- **1948** = PRIMA COORTE di 5.209 persone di età compresa tra 30 e 62 anni residenti a Framingham.
- **1971** = SECONDA COORTE di 5.124 persone figli/e della prima coorte e coniugi.
- **2002** = TERZA COORTE di 4.095 persone figli/e della seconda coorte, cioè nipoti della prima coorte e coniugi.
- **???** = QUARTA COORTE

The Framingham Heart Study

Ogni persona, in ogni coorte, ogni 2 anni volontariamente acconsentì di effettuare:

Visita medica

+

test di laboratorio

+

intervista sulle abitudini di vita

Fu così creato un vastissimo data-base con dati relativi alla salute fisica e mentale specialmente, ma non solo, per le malattie cardio-vascolari.

The Framingham Heart Study

**Prima dello studio di Framingham,
la nozione che
gli scienziati possono identificare e
gli individui possono modificare
un “FATTORE DI RISCHIO”
(termine coniato dallo studio)
e così facendo
evitare di ammalarsi,
non era conosciuta.**

Bias (errori) comuni degli studi di coorte

- **Perdite al follow-up.**
- **Cambiamento nel tempo dello stato di esposizione al fattore di rischio.**
- **Cambiamento nel tempo dei criteri diagnostici che permettono la classificazione sia dell'esposizione che della malattia.**
- **L'accertamento della malattia può essere influenzato dalla conoscenza dello stato di esposizione.**

Vantaggi e limiti degli studi di coorte



Vantaggi

- **Misura diretta dell'incidenza**
- **Possibilità di valutare esiti multipli**
- **Possibilità di studiare fattori di rischio rari**



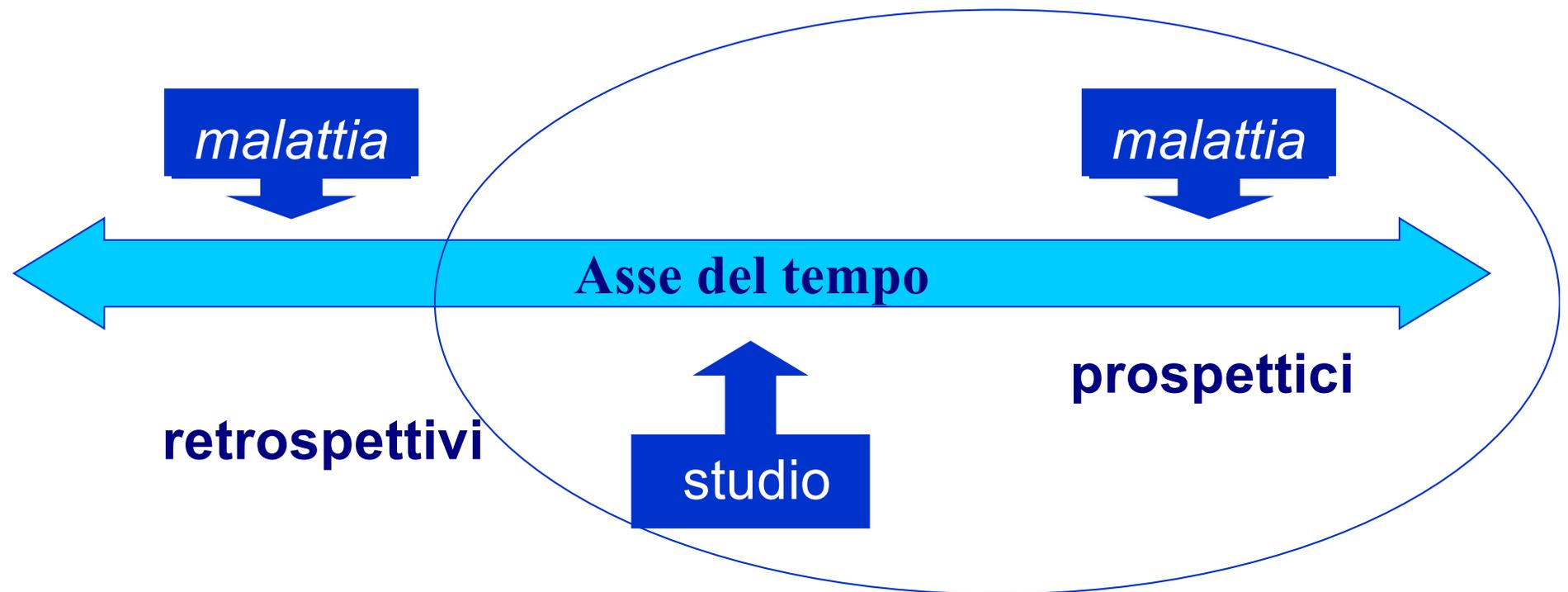
Limiti

- **Costo elevato**
- **Lunga durata**
- **Non adatti allo studio di malattie rare**

Studi di coorte prospettici e retrospettivi



Studi di coorte prospettici



Studi di coorte retrospettivi



Lo Studio di coorte retrospettivo di ENTERLINE

MORTALITY AMONG ASBESTOS PRODUCTS WORKERS
IN THE UNITED STATES

Philip E. Enterline†

*Biometrics and Social Studies Branch, Division of Occupational Health,
U. S. Public Health Service, Washington, D. C.*

In 1961 the Division of Occupational Health of the U. S. Public Health Service initiated a comprehensive study of health hazards associated with the processing of asbestos in the United States. As part of this study mortality rates are being developed for workers engaged in the manufacture of asbestos textiles, asbestos building products and asbestos friction materials. For comparative purposes, mortality rates are also being developed for other industries.

British Journal of Industrial Medicine 1987;44:396–401

Asbestos and cancer: a cohort followed up to death

P E ENTERLINE, JENNY HARTLEY, V HENDERSON

*From the Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh,
PA 15261, USA*

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb41098.x>

Studio di coorte retrospettivo (1)

Un famoso studio di coorte retrospettivo fu condotto negli anni '60 negli USA da un ricercatore, Enterline, per studiare se l'esposizione all'asbesto era associata ad un incremento di mortalità, patologie neoplastiche (carcinoma polmonare e altre sedi).

Studio di coorte retrospettivo (2)

Attraverso i registri delle entrate fiscali Enterline identificò un gruppo di **lavoratori di asbesto** nel periodo 1948-1951.

Dopo ricercò attraverso il “Social Security Administration” **chi tra quei lavoratori era morto** per carcinoma polmonare tra il 1948 ed il 1963.

Studio di coorte retrospettivo (3)

Il passo successivo fu quello di cercare un gruppo di individui **non esposti all'asbesto** che avesse caratteristiche simili al gruppo degli esposti.

Lo trovò selezionando un gruppo di lavoratori tessili.

Infine ricercò **chi tra quei lavoratori era morto per carcinoma polmonare**

Studio di coorte retrospettivo (4)

Il risultato di questo studio portò Enterline a dimostrare che la mortalità per carcinoma polmonare era più alta tra i lavoratori di asbesto (esposti) rispetto ai lavoratori tessili (non-esposti).

RR>1

Quale tipo usare?

Studi retrospettivi

- **Veloci**
- **Economici**
- **Adatti per lo studio di malattie con lunghi periodi di latenza**
- **Dipendenti dalla disponibilità di dati di routine**
- **Assenza di informazioni su possibili fattori di confondimento**

Studi prospettici

- **Lunghi**
- **Costosi**
- **Inadatti allo studio di malattie con lunghi periodi di latenza**
- **Precisi perché è possibile raccogliere esattamente i dati necessari per l'investigazione**

Studi caso-controllo

Valutazione dell'esposizione a uno o più fattori di rischio in due gruppi: nei malati «x» (i casi) e nei non malati «x» (i controlli). La misura è l'Odds ratio (OR)



NON SI CALCOLA NE' L'INCIDENZA NE' LA PREVALENZA

Lo studio caso-controllo

malati



«sani»



CHI SONO I CASI?

Sono persone CON LA MALATTIA che voglio studiare.

Possono essere:

CASI INCIDENTI (meglio perché tutti i casi, più o meno gravi, hanno la stessa probabilità di essere inseriti nello studio)

CASI PREVALENTI (generalmente vengono inseriti nello studio i casi meno gravi solo perché, sopravvivendo di più, hanno più probabilità di essere inclusi nello studio.)

CHI SONO I CONTROLLI ?

**Sono persone del tutto simili ai casi, ma
SENZA la malattia dei casi o una
malattia ad essa correlata.**

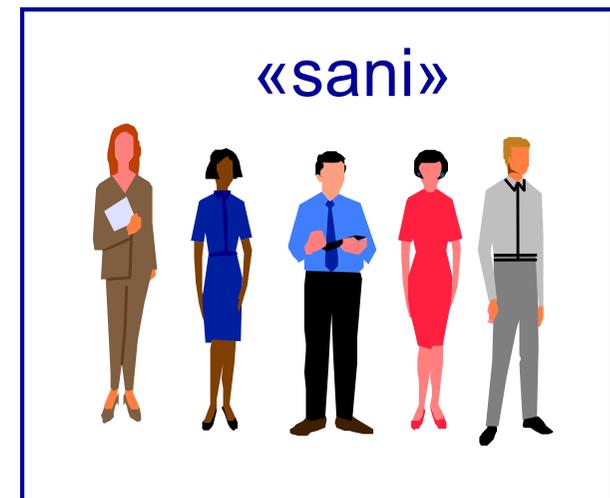
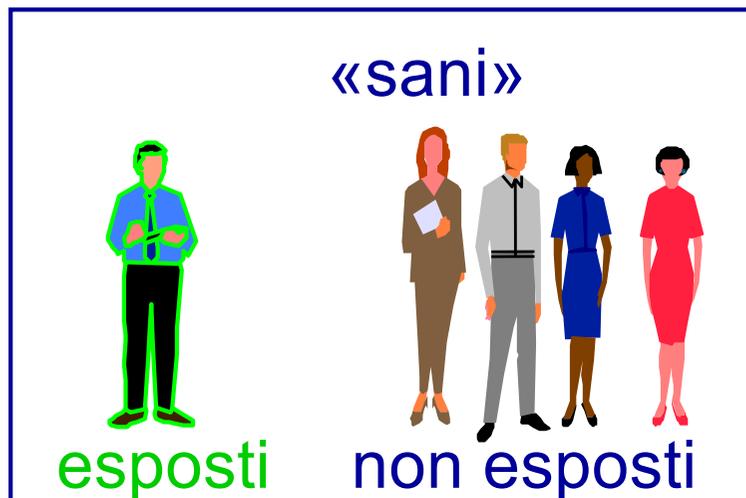
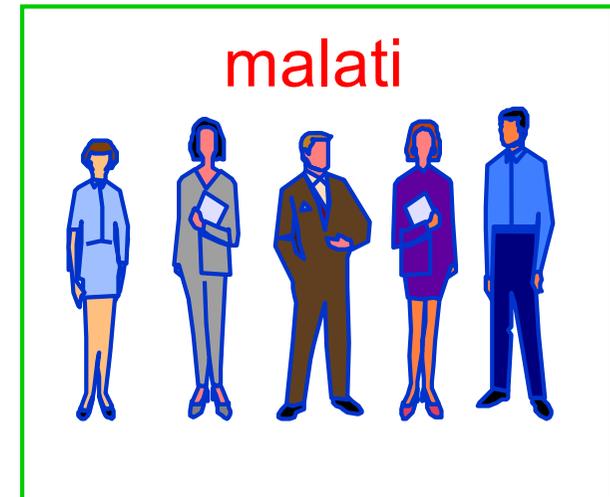
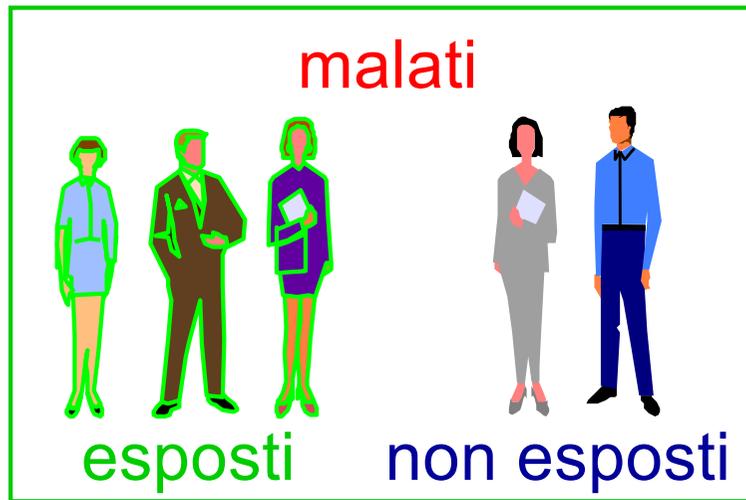
Possono essere:

**CONTROLLI DI POPOLAZIONE (familiari, amici,
vicini di casa, ecc.)**

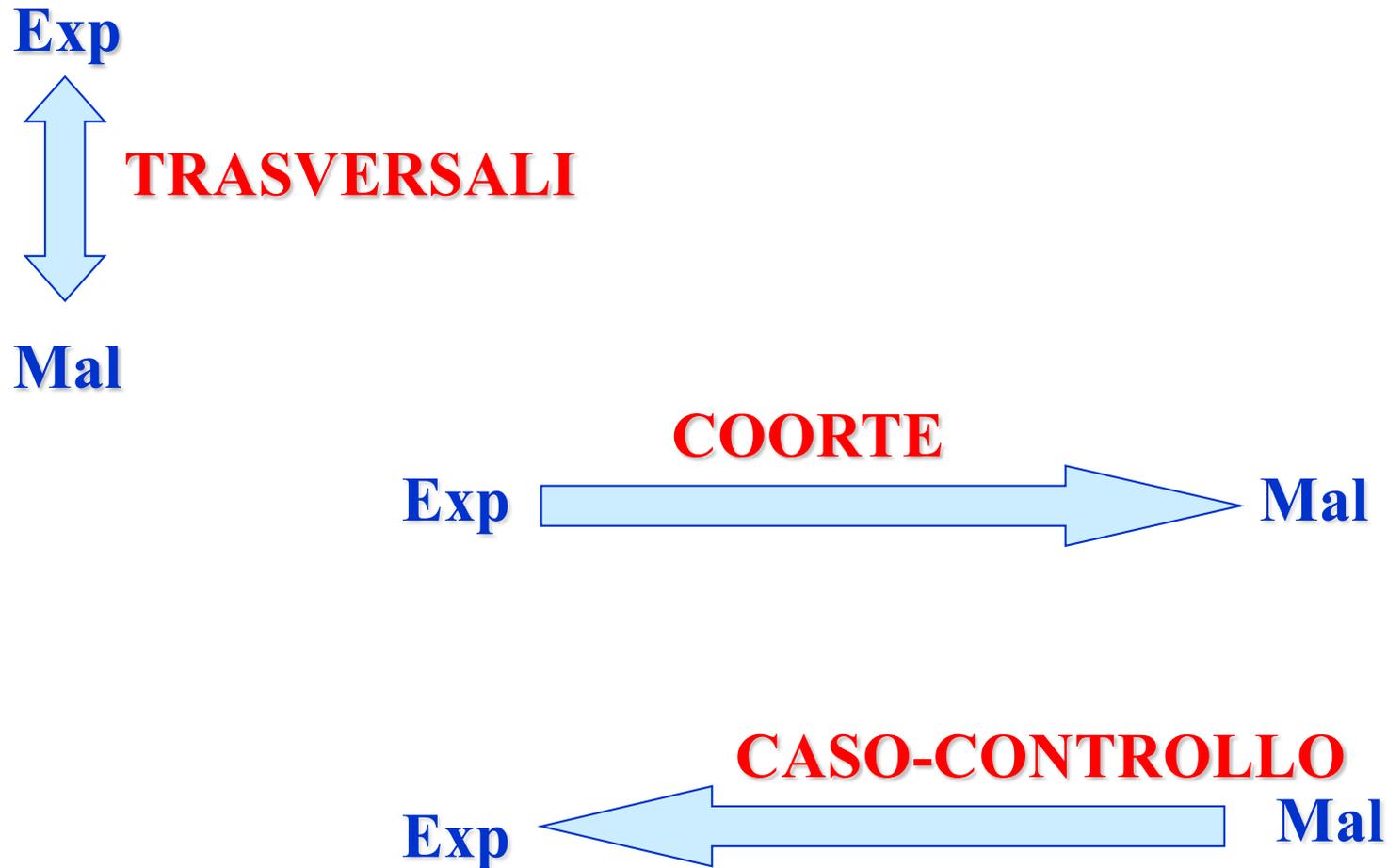
CONTROLLI OSPEDALIERI (es.: rep. Ortopedia)

**Possono essere in numero uguale ai casi o in
numero doppio o triplo.**

Lo studio caso-controllo



Direzionalità degli studi osservazionali



Differenze tra studi caso-controllo e a coorte

- STUDIO CASO CONTROLLO:



1 malattia

cancro polm

molti fattori di rischio

fumo
esposizione occupazionale
inquinamento atmosferico

- STUDIO A COORTE:



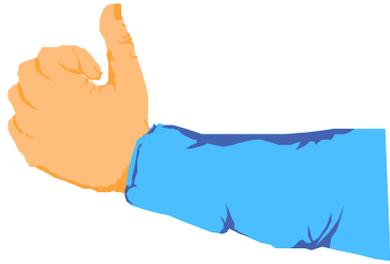
1 fattore di rischio

fumo

molte malattie

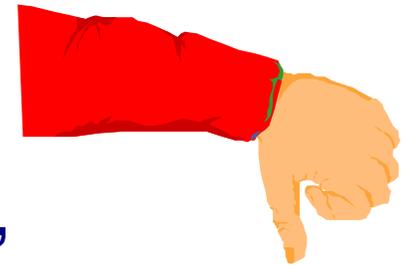
cancro polmonare
cancro della laringe
infarto cardiaco

Vantaggi e limiti degli studi caso-controllo



Vantaggi

- 1) costo
- 2) possibilità di valutare fattori di rischio multipli per un'unica patologia
- 3) possibilità di **studiare patologie rare**



Limiti

- 1) maggiore intervento di bias o distorsioni, soprattutto “recall bias” cioè difficoltà a ricordare eventi lontani, questo porta ad una imprecisa classificazione dell'esposizione.
- 2) inadeguatezza allo studio di fattori di rischio rari

DIFFERENZE CONCETTUALI

■ STUDIO DI COORTE

- ◆ Vediamo se (e quanto) l'incidenza di malattia negli esposti è maggiore rispetto alla popolazione non esposta.

■ STUDIO CASO-CONTROLLO

- ◆ Vediamo se (e quanto) la probabilità di trovare soggetti esposti è maggiore fra i malati rispetto alla popolazione sana.

DOMANDA

- **ma come facciamo a misurare l'associazione in uno studio caso-controllo, se non è possibile valutare l'incidenza della malattia?**
- **(i casi sono selezionati in partenza!)**

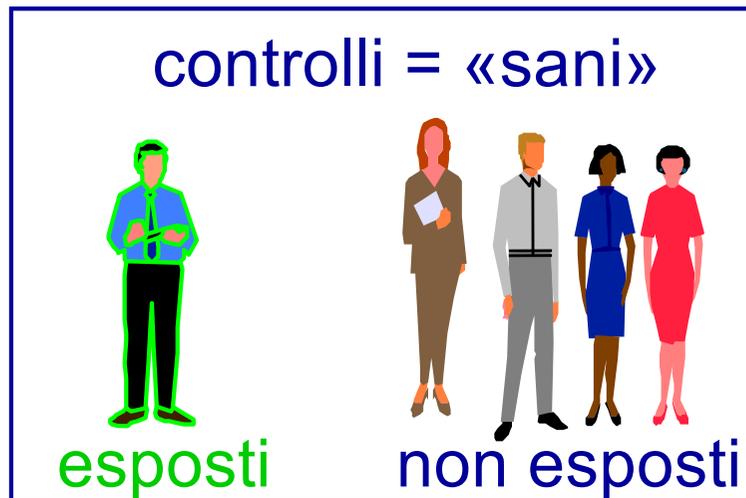
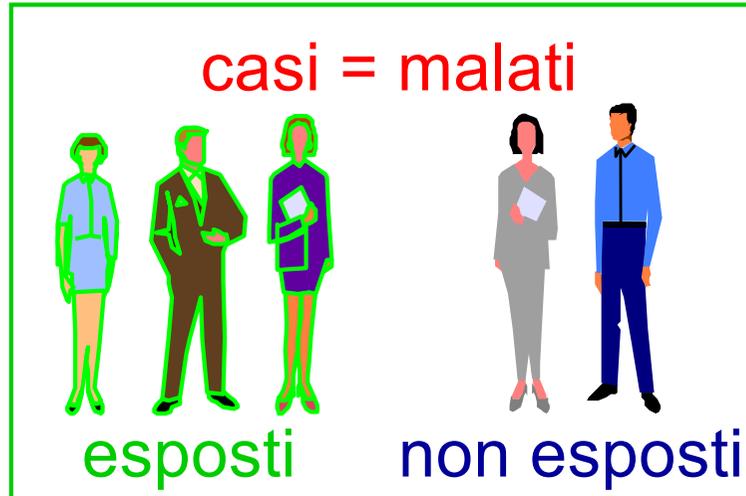
STUDIO CASO-CONTROLLO

- Negli studi caso-controllo, quello che si deve verificare (in termini probabilistici e quindi di valutazione del rischio) non è il rischio di malattia (cioè l'incidenza) bensì il rischio di esposizione (cioè la probabilità di esposizione).

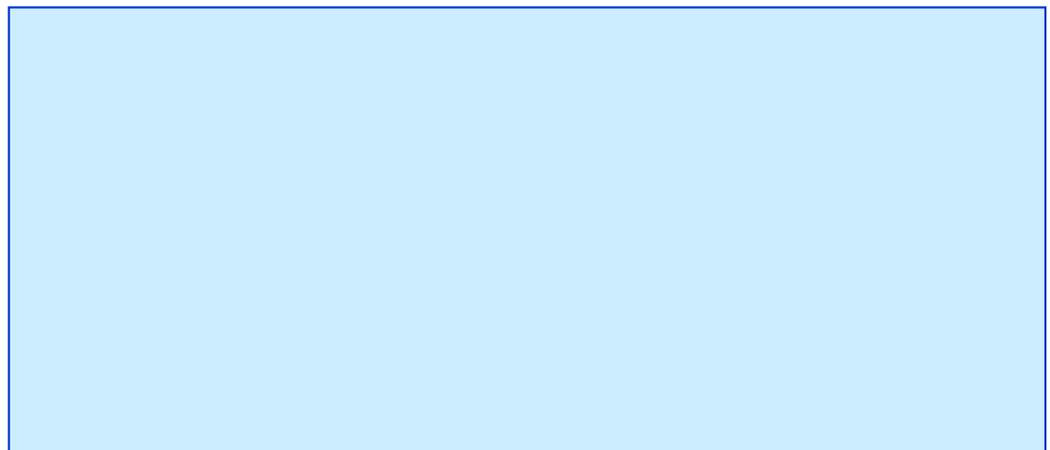
STUDIO CASO-CONTROLLO

- Mentre negli studi di coorte si mettono a confronto le probabilità di malattia (le incidenze), **negli studi caso-controllo si mettono a confronto le probabilità di esposizione, misurate in termini di odds anziché di rischio.**
- Si confronterà la probabilità di esposizione fra i casi rispetto alla probabilità di esposizione fra i controlli.

STUDIO CASO-CONTROLLO



| | M+ | M- | |
|------|---------------|---------------|-----------|
| E+ | 3 <i>a</i> | 1 <i>b</i> | |
| E- | 2 <i>c</i> | 4 <i>d</i> | |
| Tot. | 5 | 5 | 10 |



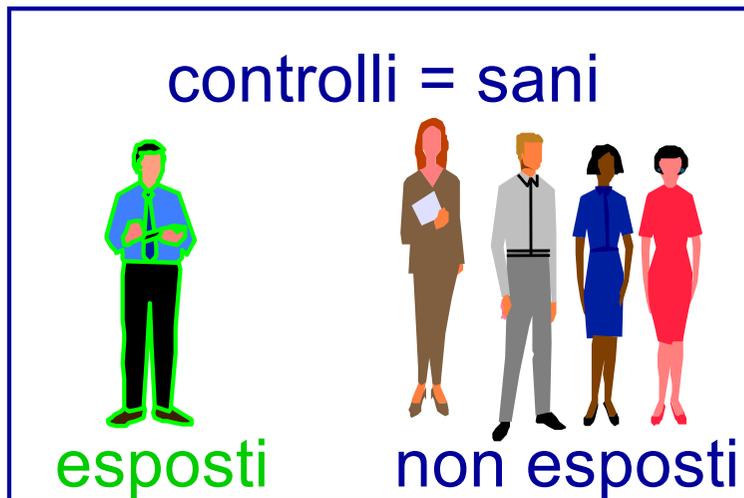
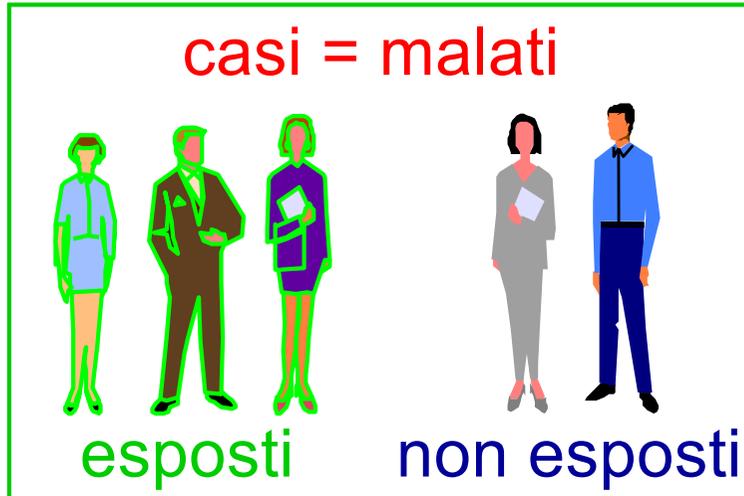
STUDIO CASO-CONTROLLO

Facendo riferimento alla solita tabella 2x2, l'odds di esposizione per i malati sarà dato da a/c , mentre l'odds di esposizione per i sani sarà b/d .

| | M+ | M- |
|----|----|----|
| E+ | a | b |
| E- | c | d |

Il rapporto delle due odds (cioè delle due probabilità) viene chiamato odds ratio (OR).

STUDIO CASO-CONTROLLO



| | M+ | M- | |
|------|----------|----------|-----------|
| E+ | 3 | 1 | |
| | <i>a</i> | <i>b</i> | |
| E- | 2 | 4 | |
| | <i>c</i> | <i>d</i> | |
| Tot. | 5 | 5 | 10 |

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{odds M+}}{\text{odds M-}} = \frac{3/2}{1/4} = 6$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Esiti di uno studio caso-controllo

| | Malati (M+) | Non malati (M-) | Totale |
|------------------------|----------------|--------------------|--------|
| Esposti (Exp +) | a | b | |
| Non esposti (Exp -) | c | d | |
| Totale | a+c | b+d | N |

$$\text{ODDS RATIO (OR)} = a/c / b/d$$

E' una stima del RR per malattie rare

L'OR è detto anche rapporto crociato: $OR = a \times d / b \times c$

L'OR come stima del RR

- L'OR ci informa di quanto sia maggiore fra i casi la probabilità di essersi esposti rispetto ai controlli: il risultato, pertanto, deve essere letto nello stesso modo in cui abbiamo interpretato il valore di RR.
- Per l'OR vale dunque, esattamente quanto detto per il RR (distanza dall'1, gli intervalli di confidenza ecc.)

Misura di rischio 1

L'Odds ratio (OR) è il rapporto tra:

$$\frac{\text{ODDS DI ESPOSIZIONE TRA I CASI}}{\text{ODDS DI ESPOSIZIONE TRA I CONTR.}} = \begin{matrix} \nearrow 1 \\ \leftarrow 1 \\ >1 \end{matrix}$$

Ci informa di quanto sia maggiore (o minore) fra i casi la probabilità di essersi esposti rispetto ai controlli.

Misura di rischio 2



OR = 1 assenza di associazione fra fattore di rischio e malattia.

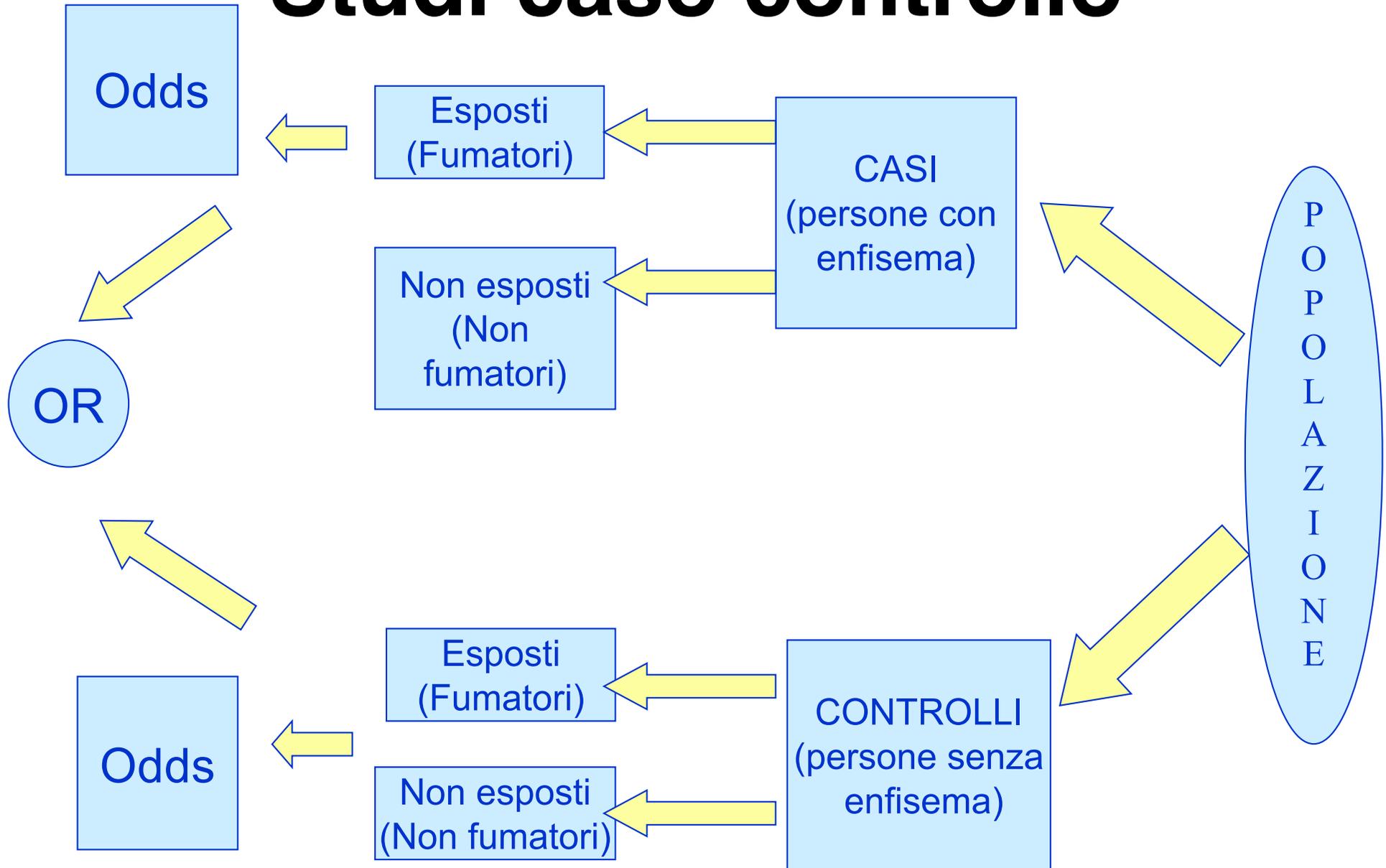


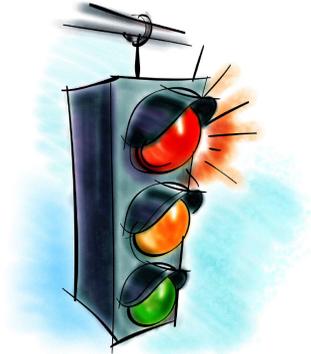
OR > 1 esiste un'associazione, cioè la probabilità di essere stati esposti è maggiore per i casi rispetto ai controlli.
(l'esposizione è un fattore di rischio)



OR < 1 esiste un'associazione inversa, cioè la probabilità di essere stati esposti è minore per i casi rispetto ai controlli.
(l'esposizione è un fattore di protezione)

Studi caso controllo





Limiti di confidenza

Delimitano l'intervallo entro cui è compreso, con una probabilità pari al 95%, il valore reale della misura nella popolazione. Per l'OR si valuta se l'intervallo include o meno il livello di 1 (rischio non presente)

OR = 8,35 (95% C.I. 0,89-22,5)

OR = 1,05 (95% C.I. 0,99-1,14)

OR = 1,25 (95% C.I. 1,19-1,33)

OR = 0,80 (95% C.I. 0,68-0,90)

Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

(Da: Lopalco/Tozzi *EPIDEMIOLOGIA FACILE*)

Approccio 1: studio di coorte

- intervista a tutti i partecipanti
- calcolo dei tassi d'attacco specifici per alimento
- valutazione del rischio relativo



Approccio 2: studio caso-controllo

- intervista a un campione di partecipanti
- valutazione degli alimenti consumati da casi e controlli
- valutazione dell'odds ratio

Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

(Da: Lopalco/Tozzi *EPIDEMIOLOGIA FACILE*)

| Nome | sesso | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| Nome | sesso | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| | M+ | M- | |
|----|----|----|----|
| SI | 4 | 4 | 8 |
| NO | 2 | 2 | 4 |
| | | | 12 |

coorte

$$RR_{\text{secondo}} = \frac{4/8}{2/4} = 1,0$$

| Nome | sesso | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|-----------------|----------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| | | M+ | M- | |
|---------|----|----|----|----|
| Secondo | SI | 4 | 4 | |
| | NO | 2 | 2 | |
| | | 6 | 6 | 12 |

Caso-
controllo

$$OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$$

Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

(Da: Lopalco/Tozzi EPIDEMIOLOGIA FACILE)

| Nome | sexso | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| Nome | sezzo | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| | M+ | M- | |
|----|----|----|----|
| SI | 5 | 3 | |
| NO | 1 | 3 | |
| | 6 | 6 | 12 |

Caso-controllo

$$OR_{\text{primo}} = \frac{5/1}{3/3} = 5,0 \quad OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$$

Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

(Da: Lopalco/Tozzi EPIDEMIOLOGIA FACILE)

| Nome | sesto | età | Data sintomi | Ora sintomi | Antipasto | Primo | Secondo | Contorno | Dolce |
|-----------------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|-------|---------|----------|-------|
| Intervistato 1 | M | 20 | 12/12/97 | 12:00 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 2 | M | 24 | 13/12/97 | 09:00 | X | X | | | |
| Intervistato 3 | F | 35 | 13/12/97 | 11:30 | X | X | X | X | X |
| Intervistato 4 | M | 12 | 12/12/97 | 10:30 | X | | X | X | X |
| Intervistato 5 | F | 45 | 13/12/97 | 08:15 | | X | X | X | X |
| Intervistato 6 | F | 48 | 13/12/97 | 15:00 | | X | | | X |
| Intervistato 7 | F | 10 | | | X | | X | X | X |
| Intervistato 8 | M | 25 | | | | X | | | X |
| Intervistato 9 | M | 41 | | | X | | X | X | |
| Intervistato 10 | F | 10 | | | X | X | X | X | X |
| Intervistato 11 | F | 5 | | | | X | | | X |
| Intervistato 12 | M | 49 | | | X | | X | X | X |

| | | |
|----------------|---|---|
| coorte | $RR_{\text{primo}} = \frac{5/8}{1/4} = 2,5$ | $RR_{\text{secondo}} = \frac{4/8}{2/4} = 1,0$ |
| caso controllo | $OR_{\text{primo}} = \frac{5/1}{3/3} = 5,0$ | $OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$ |

Esercitazione in piccoli gruppi

Soluzioni

Studio di coorte prospettico

Un'importante studio di coorte prospettico fu progettato in Gran Bretagna nel 1951 da Sir Richard Doll, uno dei più famosi epidemiologi al mondo, per valutare il ruolo del fumo di tabacco nell'eziologia di diverse patologie croniche tra cui il tumore del polmone e le malattie cardiovascolari.

Death in old age is inevitable, but death before old age is not!



Sir Richard Doll with
Sir Richard Peto (left)
(by kind permission of Cancer Research UK)
<http://www.ctsu.ox.ac.uk/deathsfromsmoking/>



Sir Richard Doll

The “greatest cancer epidemiologist of all time” who showed the conclusive link between smoking and cancer. Born Oct 28, 1912, in Hampton, UK, he died in Oxford on July 24, 2005, of acute heart failure, aged 92 years.

The Lancet doi:10.1016/S0140-6736(05)67047-X

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY JUNE 26 1954

THE MORTALITY OF DOCTORS IN RELATION TO THEIR SMOKING HABITS

A PRELIMINARY REPORT

BY

RICHARD DOLL, M.D., M.R.C.P.

Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

AND

A. BRADFORD HILL, C.B.E., F.R.S.

Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine ; Honorary Director of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

While, therefore, the various authors have all shown that there is an “association” between lung cancer and the amount of tobacco smoked, they have differed in their interpretation. Some have considered that the only reasonable explanation is that smoking is a factor in the production of the disease; others have not been prepared to deduce causation and have left the association unexplained.

Further retrospective studies of that same kind would seem to us unlikely to advance our knowledge materially or to throw any new light upon the nature of the association. If, too, there were any undetected flaw in the evidence that such studies have produced, it would be exposed only by some entirely new approach. That approach we considered should be “prospective.”* It should determine the frequency with which the disease appeared, in the future, among groups of persons whose smoking habits were already known.

Studio di coorte prospettico

Gli iscritti all'Ordine dei Medici della Gran Bretagna furono contattati per rispondere ad un breve questionario per valutare l'abitudine al fumo e poi furono seguiti negli anni successivi raccogliendo i dati di mortalità attraverso i certificati di morte a livello centrale.

COORTE DI MEDICI INGLESÌ: DISTRIBUZIONE DEI CASI DI TUMORE POLMONARE SECONDO IL NUMERO MEDIO DI SIGARETTE FUMATE AL GIORNO

| n. sigarette al giorno | Casi di tumore polmonare | Anni-persona a rischio | Calcolo I exp+ /I exp- | RR |
|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|-------|
| 0 | 3 | 42.800 | | 1,0 |
| 1-14 | 22 | 38.600 | $(22/38600) / (3/42800)$ | 8,13 |
| 15-24 | 54 | 38.900 | $(54/38900) / (3/42800)$ | 19,80 |
| ≥25 | 57 | 25.100 | $(57/25100) / (3/42800)$ | 32,40 |
| Tutti i fumatori | 133 | 102.600 | $(133/102600) / (3/42800)$ | 18,50 |
| Totale | 136 | 145.400 | | |

Studio caso controllo

Lo studio coinvolse vari ospedali inglesi a cui fu chiesto di segnalare ai ricercatori ogni ricovero di paziente con tumore polmonare. A questi pazienti fu richiesto di rispondere ad un breve questionario per valutare l'abitudine al fumo.

Altri pazienti ricoverati negli stessi ospedali nello stesso periodo ma per patologie non associate al tumore polmonare né a patologie respiratorie croniche, furono selezionati e intervistati utilizzando lo stesso questionario.

CASO CONTROLLO: DISTRIBUZIONE DEI CASI DI TUMORE POLMONARE SECONDO IL NUMERO MEDIO DI SIGARETTE FUMATE AL GIORNO

| n. sigarette al giorno | Casi di tumore polmonare | Anni-persona a rischio | Calcolo | OR |
|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|------|
| 0 | 7 | 61 | | 1,0 |
| 1-14 | 565 | 706 | $(565 \times 61) / (706 \times 7)$ | 7,0 |
| 15-24 | 445 | 408 | $(445 \times 61) / (408 \times 7)$ | 9,5 |
| ≥25 | 340 | 182 | $(340 \times 61) / (182 \times 7)$ | 16,3 |
| Tutti i fumatori | 1350 | 1296 | $(1350 \times 61) / (1296 \times 7)$ | 9,1 |
| Totale | 1357 | 1357 | | |