

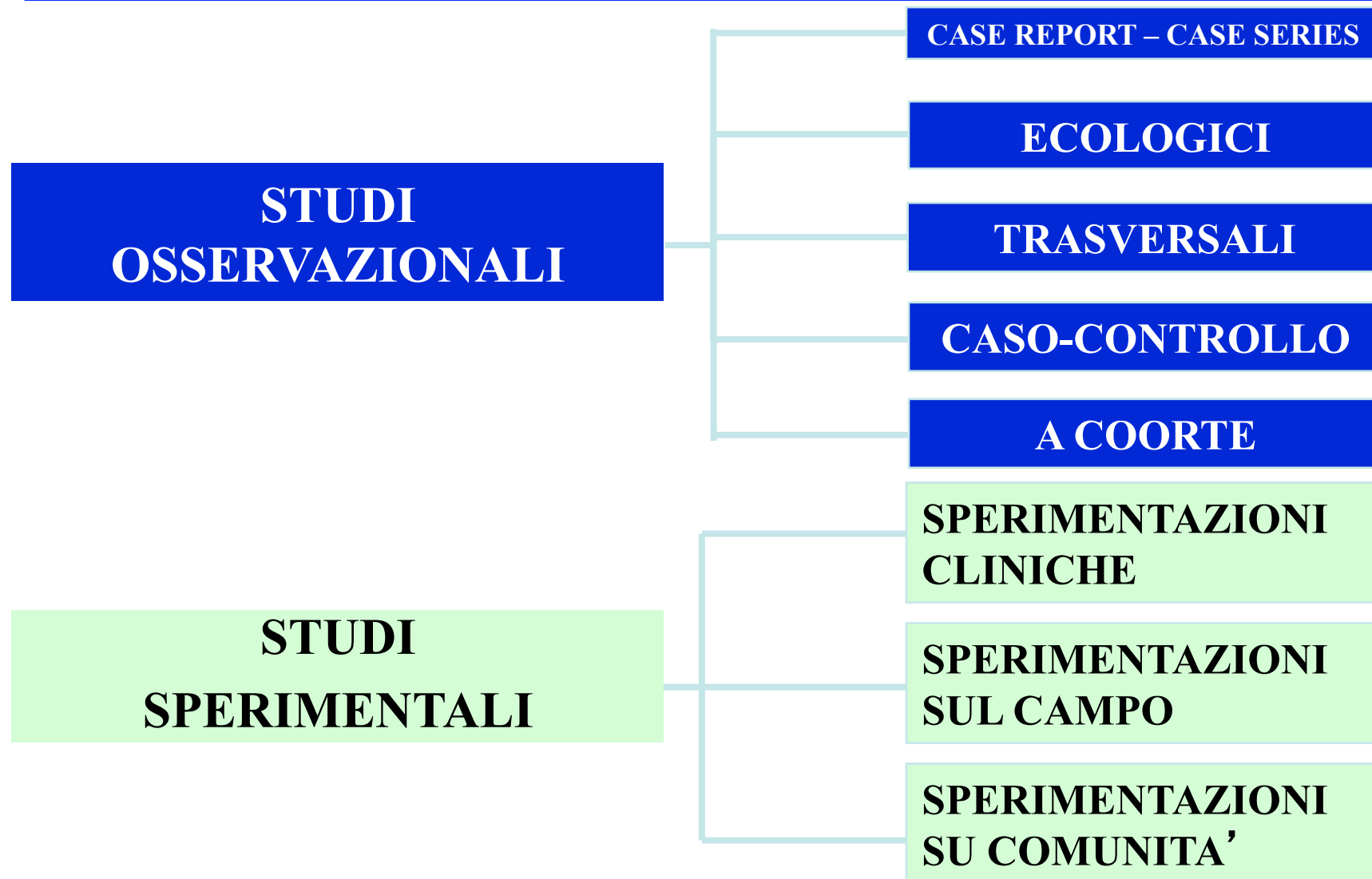
GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI ANALITICI

Caso-Controllo

Coorte



CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI



Classificazione degli studi osservazionali in base ai dati utilizzati

Studi su dati aggregati (descrittivi):

- Distribuzione geografica
- Andamento temporale
- Correlazione geografica o temporale (studi “ecologici”)

Studi su dati individuali (analitici):

- Trasversali
- Coorte
- Caso-controllo

STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI

- *Uno **studio descrittivo** può consentire di formulare delle ipotesi sulla possibile associazione tra un fattore ambientale e una determinata patologia, ma non consente di stabilire in via definitiva se l'associazione è causale o spuria.*
- *L'epidemiologia **analitica** o **eziologica** costituisce lo strumento indispensabile ad approfondire lo studio dei fenomeni indagati dalla epidemiologia descrittiva.*

STUDI OSSERVAZIONALI ANALITICI

- *Gli **studi analitici**, o etiologici, si propongono di investigare le cause dei fenomeni morbosi.*
- *Vi è **un'associazione di causa-effetto** quando è possibile dimostrare che la presenza di un fattore, da solo od insieme ad altri, aumenta, o riduce, la probabilità di sviluppare la malattia.*
- ***Fattore di rischio/protettivo**: fattore che aumenta/diminuisce la probabilità di ammalarsi ma che non è indispensabile per sviluppare la malattia.*

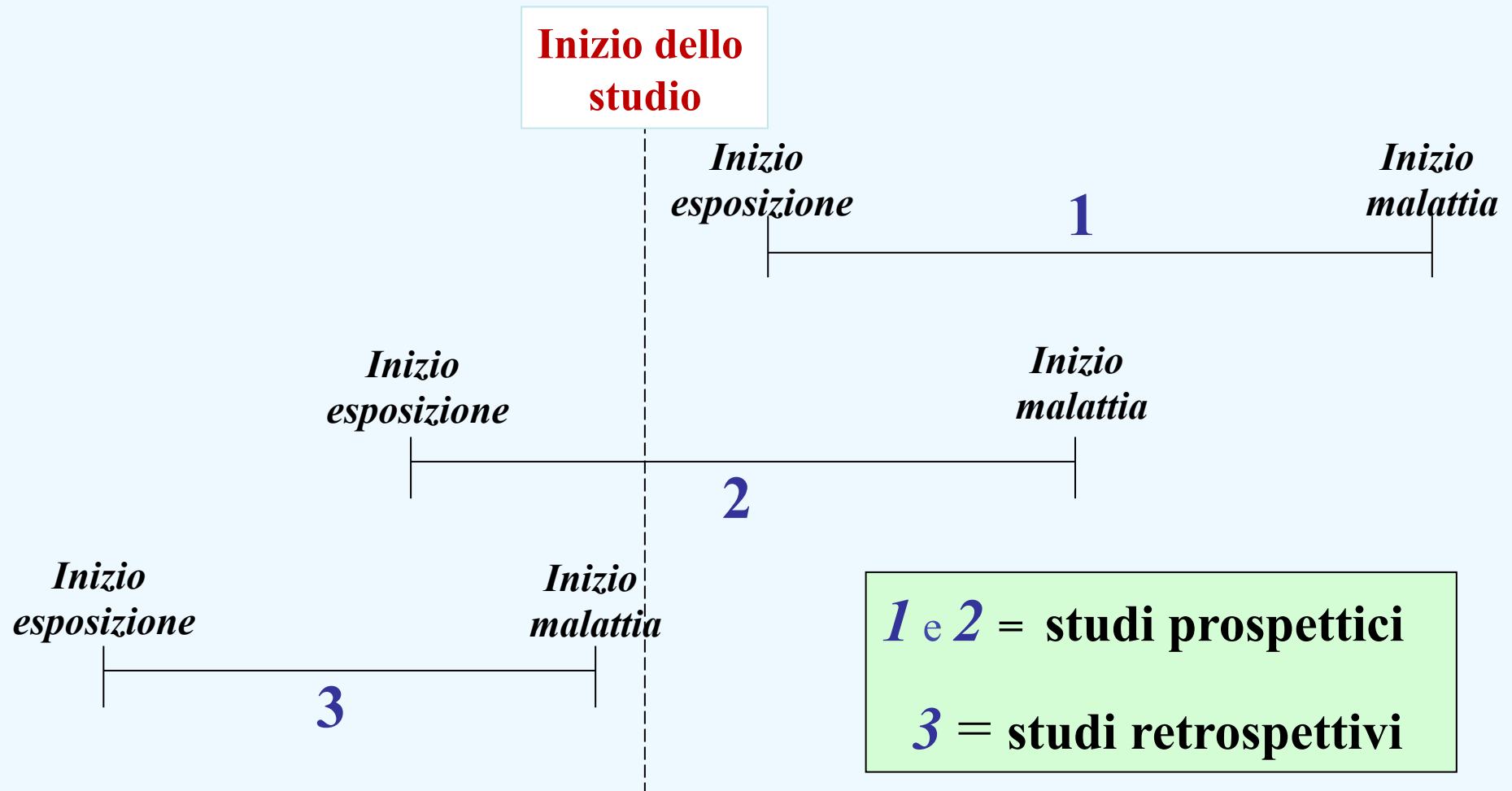
STUDI OSSERVAZIONALI

ANALITICI

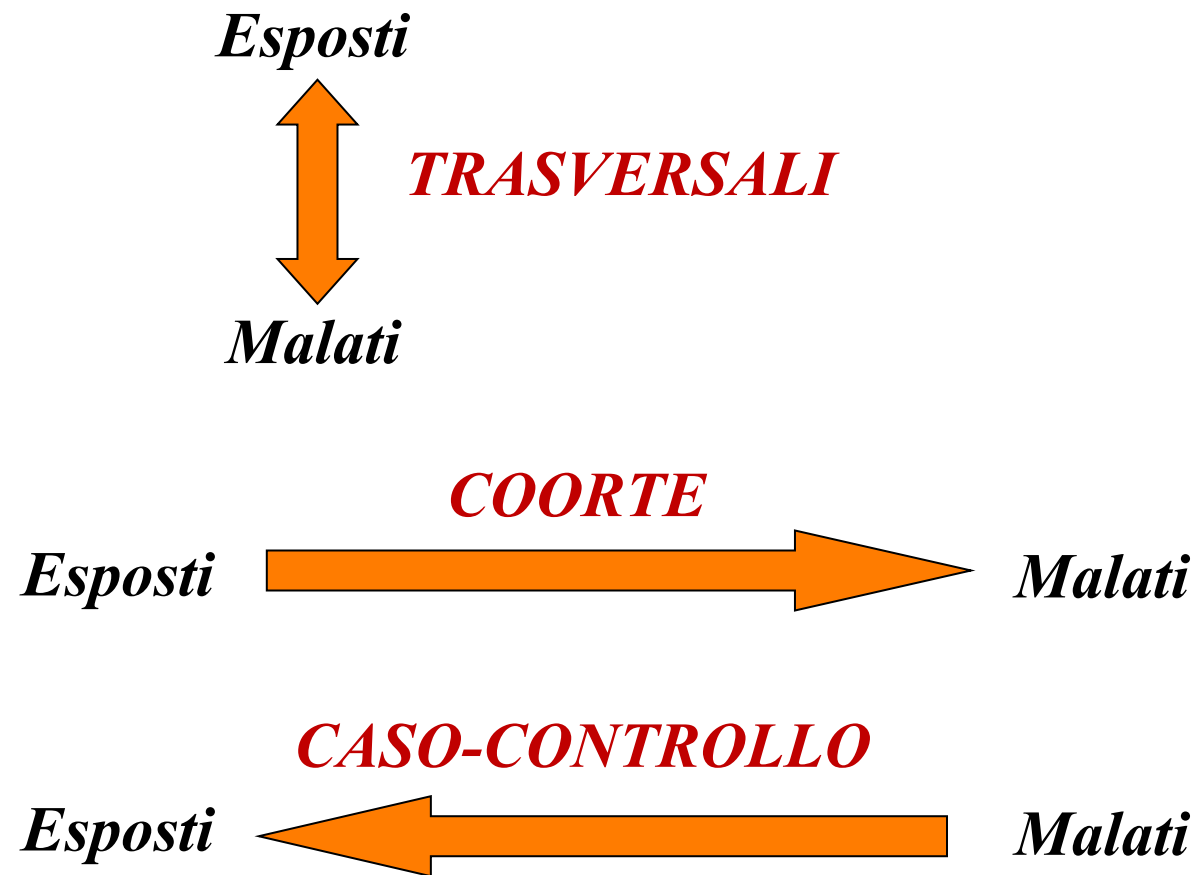
Tipi di indagine epidemiologica analitica:

- **studio trasversale o di prevalenza**
- **studio di coorte**
- **studio caso-controllo**

TIPI DI STUDI EPIDEMIOLOGICI IN RELAZIONE ALLA CRONOLOGIA DELL'OSSERVAZIONE



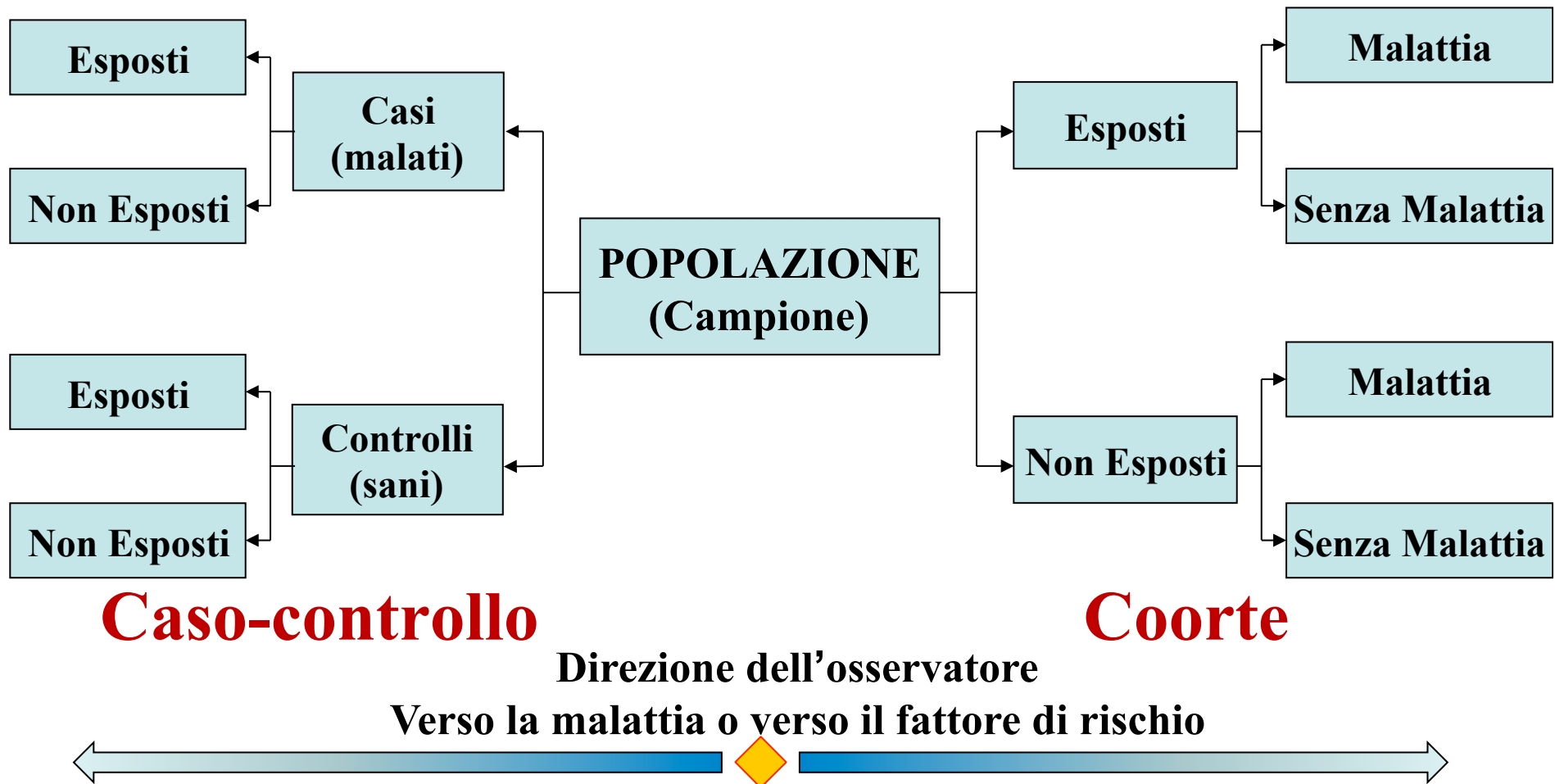
Direzionalità dei tre più importanti studi osservazionali



...TEMPO...

STUDI ANALITICI

Studi di coorte - Studi caso-controllo

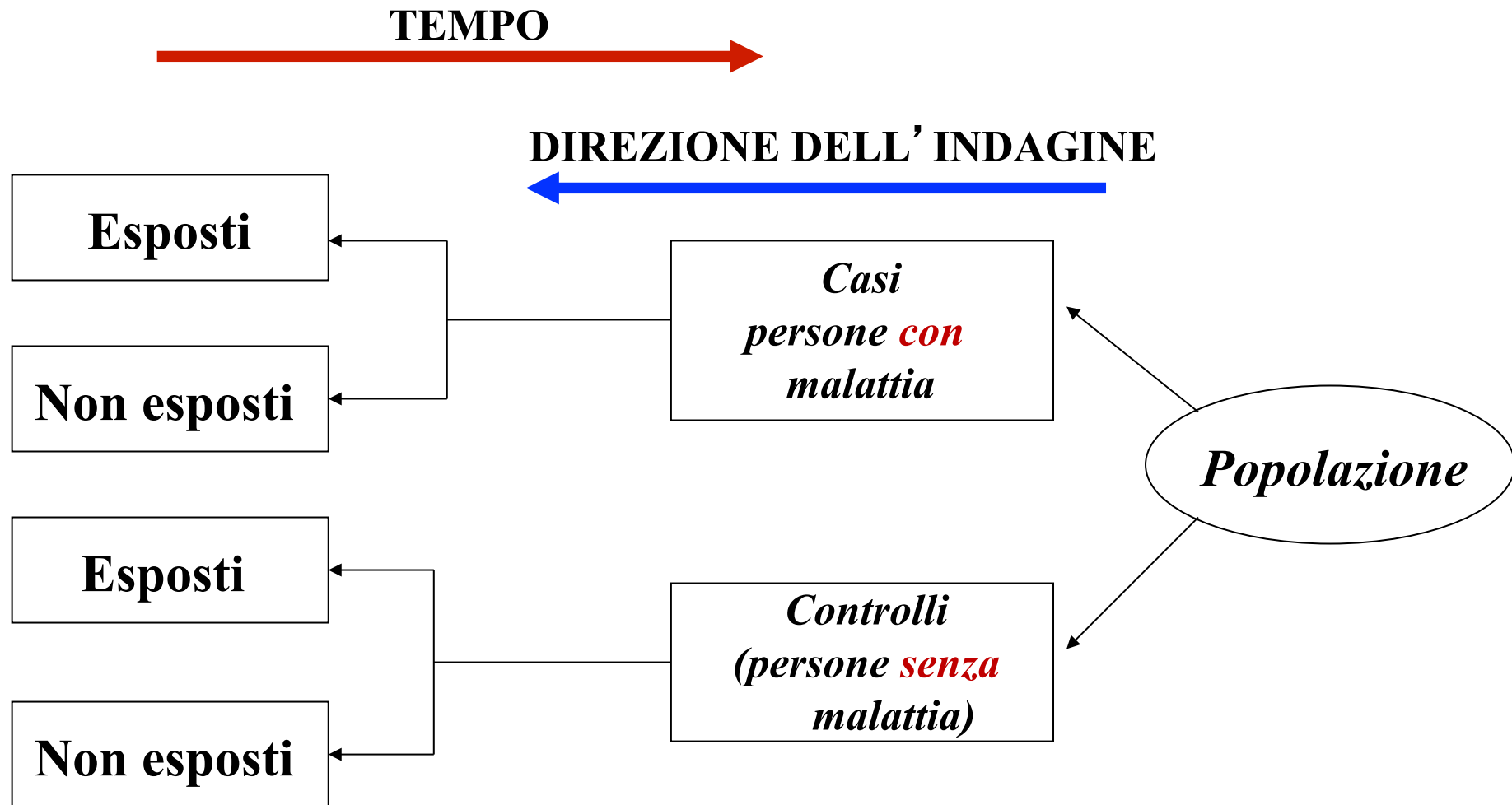


GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI ANALITICI

GLI STUDI CASO-CONTROLLO



DISEGNO DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO



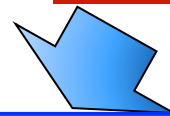
STUDI EPIDEMIOLOGICI CASO-CONTROLLO

Il disegno di questo tipo di studio prevede due gruppi di soggetti



OBIETTIVI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

Valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nella eziopatogenesi di una sola malattia, valutando la diversa esposizione al fattore di rischio di malati e non malati, stimando indirettamente il Rischio Relativo di sviluppare la malattia per gli esposti rispetto ai non esposti, mediante il computo dell'Odds Ratio.



L'Odds Ratio (OR) e il Rischio Relativo (in generale le Misure di Associazione) saranno oggetto di una lezione ad hoc .

STUDI CASO-CONTROLLO

Hanno tipicamente un **disegno retrospettivo**:

- 1) Si definisce la **base dello studio** = la popolazione da cui vengono selezionati tutti i soggetti inclusi nella ricerca.
- 2) Si selezionano dalla base dello studio due gruppi di soggetti: un gruppo che ha la malattia in studio (**casi**) e un gruppo non ha la malattia (non casi = **controlli**).
- 3) Si valuta quindi la presenza del sospetto fattore di rischio (**esposizione**) nei due gruppi.
- 4) Si calcola una misura di associazione tra esposizione e malattia quale stima del rischio relativo (**odds ratio**).

DISEGNO DEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

1. **formulazione di ipotesi eziologiche**: associazione tra esposizioni pregresse e la malattia in studio;
2. **base dello studio**: definizione della popolazione di origine sia dei casi che dei controlli (base di popolazione = residenti in una area definita; base ospedaliera = utenti di uno o più ospedali della zona);
3. **scelta dei casi**: fonte dei casi, criteri di inclusione ed esclusione;
4. **scelta dei controlli**: fonte dei controlli, devono aver avuto la stessa possibilità dei casi di essere esposti, criteri di inclusione ed esclusione
5. **misura delle esposizioni** e di altre variabili di interesse
6. **analisi dei dati**: stima dell'odds ratio quale misura di associazione, tenuto conto delle altre variabili associate alla malattia (confondenti)

Numero dei casi e dei controlli

- Il numero dei **casi** inclusi nello studio è **limitato**, poiché i soggetti affetti dalla malattia in studio e che rispettano i criteri di inclusione sono relativamente pochi, mentre i non affetti dalla malattia sono per definizione più dei malati: per questo motivo è possibile *aumentare il numero dei controlli da includere nello studio, rispetto ai casi*.
- Per massimizzare la **potenza** dello studio spesso si aumenta il numero dei controlli, con un **rapporto casi:controlli** di 1:2 , 1:3 o 1:4. Oltre un rapporto **1:4** il guadagno, in termini di potenza statistica (= capacità di mettere in evidenza un' associazione quando esiste) è modesto.
- Il numero dei controlli deve essere sufficientemente grande per fornire una stima precisa della proporzione di esposti che, nell'ipotesi di indagare un fattore di rischio della malattia in studio, è inferiore alla proporzione di esposti tra i casi. Ad esempio, se si stima una proporzione di esposti nella popolazione generale di 1/1000, è necessario includere diverse migliaia di controlli per ottenere una stima ragionevolmente precisa.

SCELTA DEI CASI

- **-Definizione di malattia:** definire la malattia con criteri diagnostici oggettivi (istologia, esami strumentali, di laboratorio) o standardizzati (definizione di malattia di Alzheimer, psicosi, ecc...).
- **Criteri di eleggibilità:** i casi devono poter essere stati esposti (non si può valutare il ruolo di esposizioni assenti nella base dello studio, come il consumo di alcuni alimenti o bevande).
- **Fonte dei casi:** popolazione, ospedale, altre; la scelta della fonte può comportare alcune selezioni, ad es. i casi reclutati in ospedale potrebbero essere più gravi, o affetti anche da altre malattie (co-morbosità) rispetto a quelli non ricoverati in ospedale (**bias di selezione dei casi**).

CASI INCIDENTI O PREVALENTI

Casi incidenti: in genere si preferisce includere solo i nuovi casi, che saranno reclutati nell'arco dello studio (= reclutamento prospettico) per evitare possibili selezioni tra i casi prevalenti ("sopravvissuti") e per ridurre la distanza temporale dall'esposizione di interesse (ad es. indagare le abitudini alimentari che aveva il soggetto prima di ammalarsi).

Casi prevalenti: in alcuni studi è possibile reclutare casi prevalenti, eventualmente limitati ai casi diagnosticati entro 3-5 anni dall'inizio dello studio, per aumentare il numero dei casi reclutati, quando si ritiene che la rilevazione dell'esposizione non sia influenzata dal tempo trascorso dalla diagnosi clinica della malattia.

SCELTA DEI CASI: RAPPRESENTATIVITA'

- I casi devono essere un campione rappresentativo di tutti i soggetti con quella determinata malattia all'interno della popolazione in studio (**base dello studio**).
- I casi devono essere scelti senza conoscere l'esposizione di interesse, ma possono essere selezionati a priori sulla base dell'ipotesi formulata (es., in uno studio sull'associazione tra esposizione a campi elettromagnetici e leucemie infantili verranno selezionati solo i casi di età < 12 anni).

SCELTA DEI CONTROLLI

- **Assenza di malattia:** l'assenza della malattia in studio deve essere definita nei controlli con criteri diagnostici oggettivi (istologia, esami strumentali, di laboratorio) o standardizzati (definizione di malattia di Alzheimer, psicosi, ecc.)
- **Criteri di eleggibilità:** i controlli devono poter essere stati esposti (non si può valutare il ruolo di esposizioni assenti nella base dello studio, come il consumo di particolari alimenti o bevande).
- **Fonte dei controlli:** popolazione, ospedale, altre; la scelta della fonte può comportare alcune selezioni: i controlli reclutati in ospedale sono, per definizione, affetti da altre malattie, alcune delle quali potrebbero essere associate all'esposizione (**bias di selezione** dei controlli).

SCELTA DEI CONTROLLI: RAPPRESENTATIVITA'

- -I controlli devono essere un **campione rappresentativo** della stessa popolazione che ha generato i casi (**base dello studio**) e devono avere avuto la stessa possibilità dei casi di essere stati esposti, pena la non confrontabilità dei due gruppi.
- I controlli devono essere scelti **senza conoscere l'esposizione di interesse.**
- I controlli devono essere **simili ai casi** per le variabili che influenzano il rischio di acquisizione della malattia in studio e che sono note a priori, quali: età, sesso, residenza.

SCelta DEI CONTROLLI: CONTROLLI DI POPOLAZIONE

- I controlli scelti a caso dalla popolazione (base dello studio) costituiscono in teoria la scelta migliore sia per quanto riguarda la rappresentatività che per l'assenza di **bias di selezione**.
-
- Anche se i casi sono intervistati in ospedale, in genere i controlli di popolazione vengono intervistati a casa e con modalità diverse rispetto ai casi (possibile **bias di informazione**).
- Se l'intervista è lunga e complessa o se è richiesto un campione biologico (sangue, urine, ecc.), è possibile avere un basso livello di partecipazione all'indagine. La mancata partecipazione di una quota anche rilevante dei controlli campionati costituisce un serio limite del procedimento, con la possibilità di introdurre **bias di selezione**. In genere si considera accettabile una proporzione di partecipanti > 60%.

SCELTA DEI CONTROLLI: CONTROLLI DI POPOLAZIONE

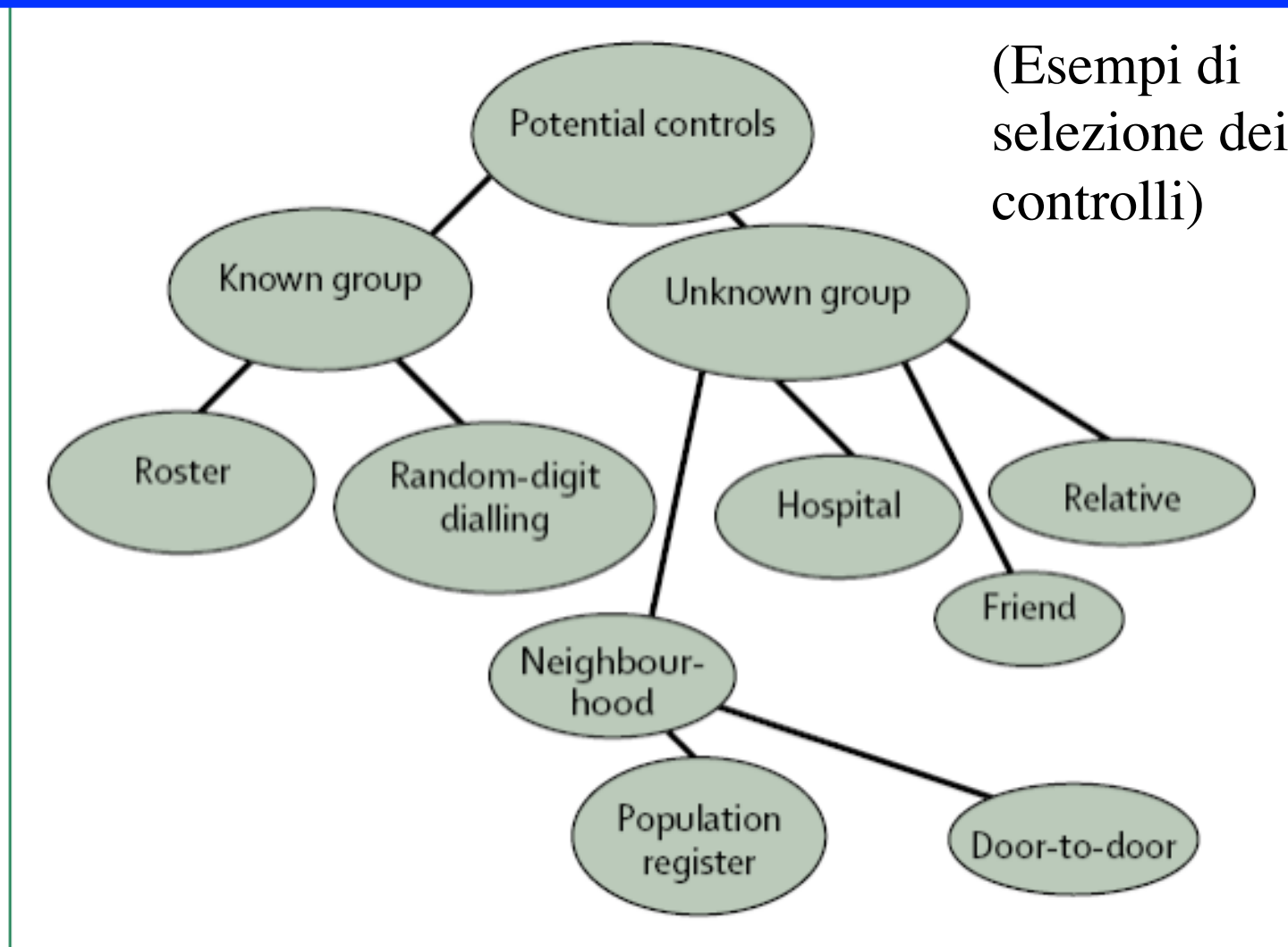


Figure 2: Choosing controls with known and unknown group of study participants

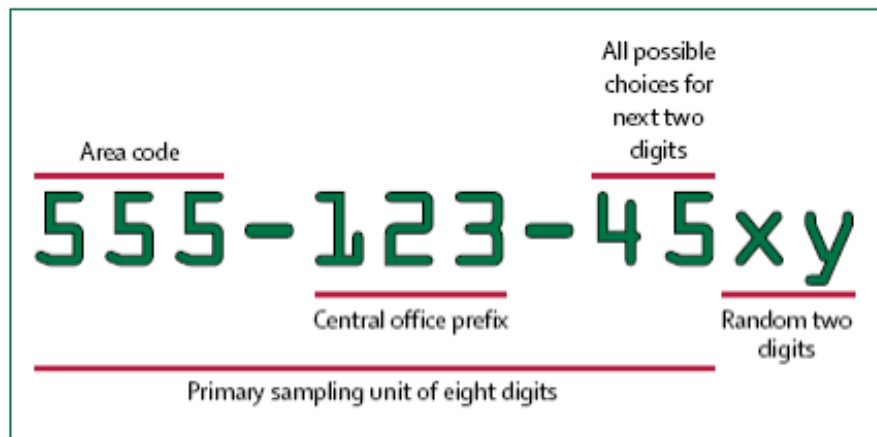


Figure 3: Random-digit dialling for controls¹⁷

Primary sampling unit included eight-digit numbers: all known area codes and three-digit central-office prefixes in the county, plus all combinations of next two digits. For all these eight-digit numbers randomly chosen, a computer generated the two final digits, creating a ten-digit number to be called.

**Scelta dei
controlli tra i
vicini di casa dei
casi**



**Scelta dei controlli
mediante estrazione
casuale del numero di
telefono**

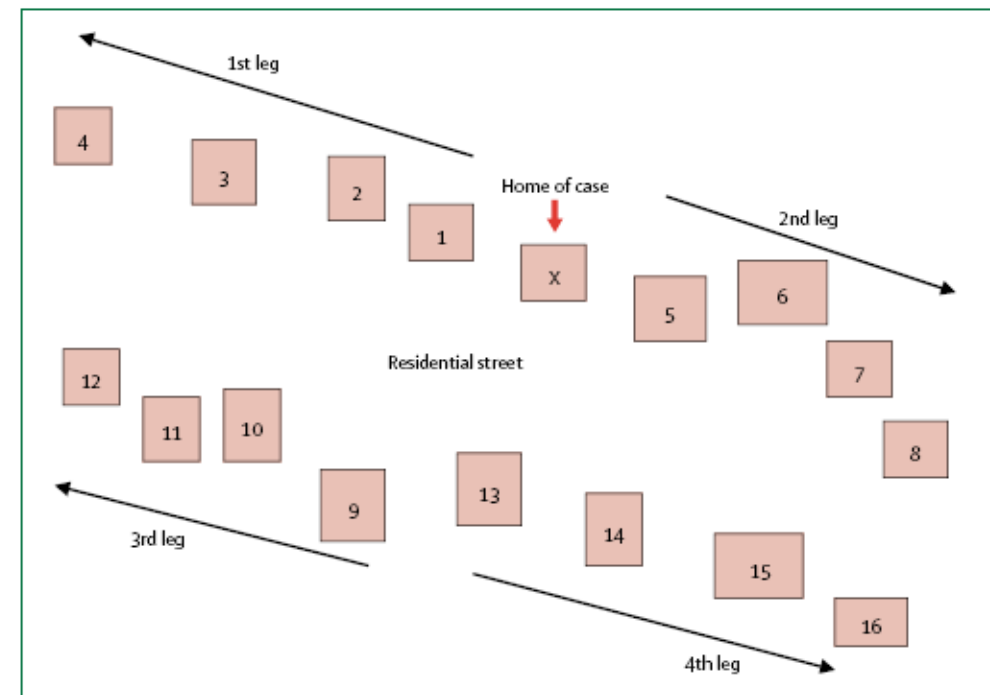


Figure 4: Neighbourhood controls

After interviewing the case in her home, the investigator canvasses up to 16 homes in a predetermined H-shaped pattern until three controls are identified and interviewed. Every rectangle represents a home along the same street.

SCELTA DEI CONTROLLI: CONTROLLI OSPEDALIERI

- **I controlli reclutati tra i ricoverati in ospedale (=ospedalieri) rappresentano una soluzione comoda e spesso utilizzata, specie se i casi sono anch'essi ospedalizzati. In questo caso in genere i controlli vengono selezionati negli stessi ospedali dei casi e intervistati in cieco nello stesso periodo.**
- **I controlli ospedalieri sono tutti affetti da patologie e nell'insieme mostrano una frequenza maggiore di **fattori di rischio** (fumo, alcol, obesità, diabete mellito, ipercolesterolemia, ecc.) rispetto alla popolazione generale.**
- **I controlli ospedalieri potrebbero essere affetti da patologie associate all'esposizione in studio: la loro inclusione porta a una **sottostima** dell'associazione (ad es. reclutare controlli con BPCO in uno studio sull'associazione tra cancro polmonare e abitudine tabagica).**
- **Per evitare bias di selezione, è quindi necessario selezionare i controlli tra coloro che sono affetti da patologie che non comportano una particolare selezione rispetto alla popolazione generale.**

SCELTA DEI CONTROLLI CON APPAIAMENTO STRETTO (MATCHING)

- **Appaiamento:** ogni caso viene appaiato ad uno o più controlli simili per importanti caratteristiche (sesso, età, fumo, classe sociale...) che potrebbero influire nello sviluppo della malattia.

Vantaggi

- Buon controllo del confondimento (anche se in genere non superiore a quello ottenibile con altri metodi, es. restrizione, analisi multivariata...)
- Unica possibilità di aumentare la potenza statistica negli studi piccoli (in cui non è possibile formare sottogruppi di dimensioni adeguate per il controllo dei confondenti in sede di analisi)

Svantaggi

- Difficile
- Costoso
- Poco fattibile in grossi studi
- Impossibilità di valutare il ruolo e l'interazione delle variabili di appaiamento
- Impossibilità di controllare il confondimento per altri fattori
- Rischio di sovrappaiamento

DISEGNO DI UNO STUDIO CON MATCHING: SOVRAPPAIAMENTO

-

- Si parla di **sovrappaiamento** quando i controlli sono troppo simili ai casi per una o più caratteristiche; **questo fatto maschera l'eventuale associazione tra il fattore in studio e la malattia** (ad es. scegliendo controlli con lo stesso livello di istruzione dei casi si evitano differenze nella comprensione dei questionari per raccogliere le informazioni, ma viene preclusa la possibilità di studiare la relazione tra livello di istruzione e malattia).

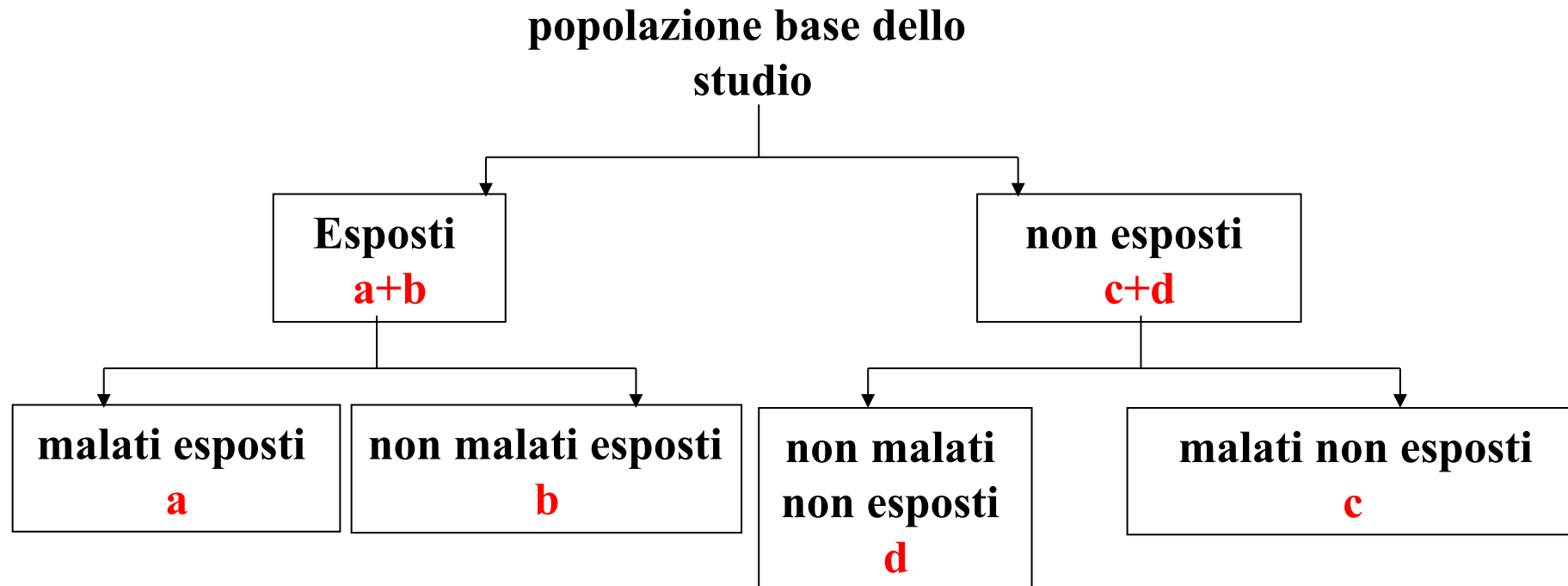
RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI

- Sia nei casi che nei controlli si procede, con la stessa metodologia a raccogliere informazioni sulla **pregressa esposizione**.
- Spesso la quantificazione dell'esposizione, l'inizio e la durata sono misurate in modo impreciso sia nei casi che nei controlli: ciò porta in genere a una **diluizione dell'effetto**, per un **errore casuale**, con possibile misclassificazione dei soggetti e quindi ad una sottostima dell'associazione.
- I casi possono ricordare meglio l'esposizione dei controlli e/o l'intervistatore può indagare con più attenzione i casi, sovrastimandone l'esposizione, rispetto ai controlli (**bias di informazione**)
- E' opportuno misurare anche **altre variabili di interesse**, che possono alterare la stima dell'associazione di interesse (**confondimento**).

ANALISI DEI DATI

- Non si possono stimare **tassi di incidenza o rischi della malattia** di interesse mediante studi caso-controllo, in assenza di un denominatore dalla popolazione da cui provengono i casi.
- E' possibile invece stimare indirettamente il rischio relativo mediante il **rapporto degli odds** di esposizione dei casi e dei controlli (**Odds Ratio, OR**)
- L' **OR** è una buona stima del rischio relativo a condizione che la prevalenza della malattia sia relativamente bassa nella popolazione (< 5%).

STUDI CASO-CONTROLLO: ODDS RATIO



	M +	M -	
Esp +	a	b	a + b
Esp -	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

$$\text{Odds Ratio (OR)} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

STUDI CASO-CONTROLLO: COMPUTO DELL' ODDS RATIO (OR)

	M +	M -	
Esp +	a	b	a + b
Esp -	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

$$\text{Odds} = \text{Prob.} / (1 - \text{Prob})$$

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{\text{Odds(esposizione) tra i casi}}{\text{Odds(esposizione) tra i controlli}} = \frac{[a/(a+c)] / [1 - a/(a+c)]}{[b/(b+d)] / [1 - b/(b+d)]} = \\ &= \frac{[a/(a+c)] / [(a+c-a)/(a+c)]}{[b/(b+d)] / [(b+d-b)/(b+d)]} = \frac{[a/(a+c)] / [c/(a+c)]}{[b/(b+d)] / [d/(b+d)]} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a * d}{b * c} \end{aligned}$$

ESEMPIO: Il primo studio caso-controllo sul fumo e tumore al polmone (Doll e Hill, 1952)

	casi	controlli	
fumatori	1350	1296	2646
non fumatori	7	61	68
	1357	1357	2714

$$(a \times d) / (b \times c)$$

$$\text{OR} = (1350 \times 61) / (1296 \times 7) = 9.1$$

$$[(RR - 1) / RR] \times 100$$

$$\text{RA}_E\% = [(9.1 - 1) / 9.1] \times 100 = 89\%$$

	Numero di sigarette fumate al giorno					
	0	<5	5-14	15-24	25-49	50+
casi	7	55	489	475	293	38
controlli	61	129	570	431	154	12
OR	1	3.7	7.5	9.6	16.6	27.6

ESEMPIO: Lo studio caso-controllo sul tumore primitivo del fegato (HCC) a Brescia (Donato et al, Am J Epidemiol 2002)

- **Casi** = soggetti ricoverati presso i 3 principali ospedali della provincia con prima diagnosi di HCC nel periodo 1996-2000.
- **Controlli** = soggetti ricoverati presso gli stessi ospedali, con patologia non alcol-correlata e non HBV o HCV correlata nel medesimo periodo.
- **Misura dell'esposizione:** intervista in ospedale e raccolta di un campione di sangue per indagini virologiche e genetiche.
- **Analisi dei dati:** stima dell'OR per infezione da HBV, HCV e altri virus, da altri fattori ambientali (alcol, fumo, occupazioni), con studio delle interazioni gene-ambiente.

ESEMPIO: Lo studio caso-controllo sul tumore primitivo del fegato a Brescia

Fattori di rischio	Casi n. (%)	Controlli n. (%)	OR	Intervallo di confidenza
HBsAg				
-	131 (76.2)	314 (94.6)	Rif.	--
+	41 (23.8)	18 (5.4)	11.4	5.7-22.8
HCV				
-	103 (59.9)	309 (93.1)	Rif.	--
+	69 (40.1)	23 (6.9)	23.2	11.8-45.7
Consumo di alcol				
no	72 (41.9)	211 (63.6)	Rif.	--
si	100 (58.1)	121 (36.4)	4.6	2.7-7.8

ESEMPIO: Lo studio caso-controllo sul tumore primitivo del fegato a Brescia

	Consumo di alcol 0-80 g/die				Consumo di alcol > 80 g/die			
	Casi	Controlli	OR	IC	Casi	Controlli	OR	IC
HBsAg								
-	56	197	Rif.	--	75	117	4.2	2.4-7.4
+	16	14	9.1	3.7-22.5	25	4	64.7	20-210
HCV								
-	30	195	Rif.	--	73	114	5.0	2.8-8.9
+	42	16	29.8	13.3-66.5	27	7	66.3	20.5-214

ESEMPIO

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer

Gypsyamber D'Souza, Ph.D., Aimee R. Kreimer, Ph.D., Raphael Viscidi, M.D., Michael Pawlita, M.D., Carole Fakhry, M.D., M.P.H., Wayne M. Koch, M.D., William H. Westra, M.D., and Maura L. Gillison, M.D., Ph.D.

BACKGROUND

Substantial molecular evidence suggests a role for human papillomavirus (HPV) in the pathogenesis of oropharyngeal squamous-cell carcinoma, but epidemiologic data have been inconsistent.

METHODS

We performed a hospital-based, case–control study of 100 patients with newly diagnosed oropharyngeal cancer and 200 control patients without cancer to evaluate associations between HPV infection and oropharyngeal cancer. Multivariate logistic-regression models were used for case–control comparisons.

RESULTS

A high lifetime number of vaginal-sex partners (26 or more) was associated with oropharyngeal cancer (odds ratio, 3.1; 95% confidence interval [CI], 1.5 to 6.5), as was a high lifetime number of oral-sex partners (6 or more) (odds ratio, 3.4; 95% CI, 1.3 to 8.8). The degree of association increased with the number of vaginal-sex and oral-sex partners (P values for trend, 0.002 and 0.009, respectively). Oropharyngeal cancer was significantly associated with oral HPV type 16 (HPV-16) infection (odds ratio, 14.6; 95% CI, 6.3 to 36.6), oral infection with any of 37 types of HPV (odds ratio, 12.3; 95% CI, 5.4 to 26.4), and seropositivity for the HPV-16 L1 capsid protein (odds ratio, 32.2; 95% CI, 14.6 to 71.3). HPV-16 DNA was detected in 72% (95% CI, 62 to 81) of 100 paraffin-embedded tumor specimens, and 64% of patients with cancer were seropositive for the HPV-16 oncoprotein E6, E7, or both. HPV-16 L1 seropositivity was highly associated with oropharyngeal cancer among subjects with a history of heavy tobacco and alcohol use (odds ratio, 19.4; 95% CI, 3.3 to 113.9) and among those without such a history (odds ratio, 33.6; 95% CI, 13.3 to 84.8). The association was similarly increased among subjects with oral HPV-16 infection, regardless of their tobacco and alcohol use. By contrast, tobacco and alcohol use increased the association with oropharyngeal cancer primarily among subjects without exposure to HPV-16.

CONCLUSIONS

Oral HPV infection is strongly associated with oropharyngeal cancer among subjects with or without the established risk factors of tobacco and alcohol use.

VANTAGGI E SVANTAGGI DEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

Vantaggi

- **Elevata efficienza** (alto contenuto informativo in relazione ai costi)
- **Possibilità di studiare più esposizioni**
- **Possibilità di studiare malattie rare** (l'OR non è una buona stima del RR se le patologie non sono rare)
- **Tempi brevi**
- **Piccoli campioni**

Svantaggi

- **Non adatti per studiare esposizioni rare nella popolazione**
- **Difficoltà di valutare e quantificare le esposizioni passate**
- **Difficoltà di ricostruire il rapporto temporale tra esposizione e malattia**
- **Possibilità di studiare una sola malattia per volta**
- **Possibilità di errore nella selezione dei casi e soprattutto dei controlli**
- **Difficoltà di definire la base dello studio**
- **Difficoltà di definire il nesso di causalità esposizione-malattia**

STUDI EPIDEMIOLOGICI CASO-CONTROLLO: POSSIBILI BIAS

- **Bias di selezione**: selezione non corretta dei casi o dei controlli (i casi o i controlli non sono un campione casuale della base dello studio): *bias di ospedalizzazione*, di individuazione da procedure diagnostiche (*detection o surveillance bias*), di partecipazione (*response bias*), dei casi prevalenti, da perdita al follow-up
- **Bias di informazione**: *recall bias* (bias del ricordo), *interviewer bias* (bias dell'intervistatore), ecc.



Fine

To be continued with: Cohort Study...

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI ANALITICI

GLI STUDI DI COORTE



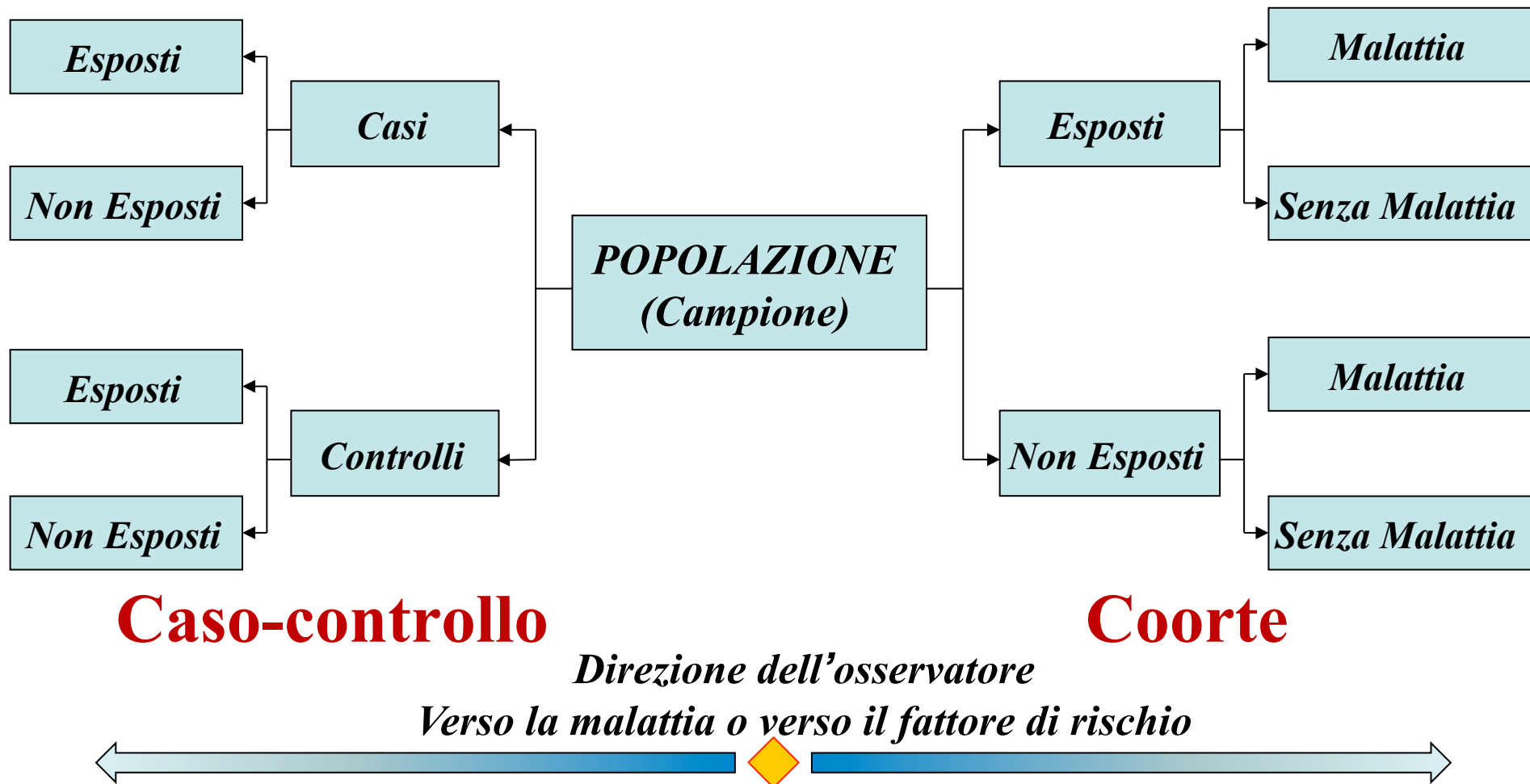
Fattore di rischio



Fattore protettivo

STUDI ANALITICI

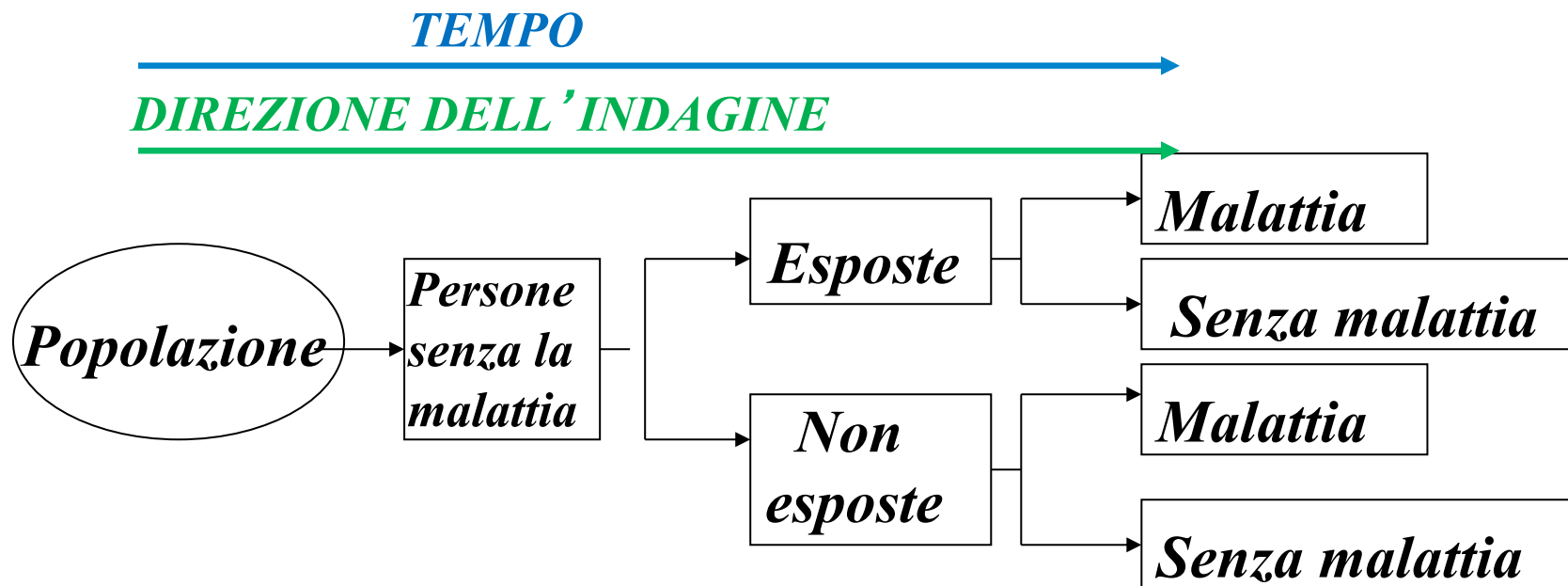
Studi di coorte - Studi caso-controllo



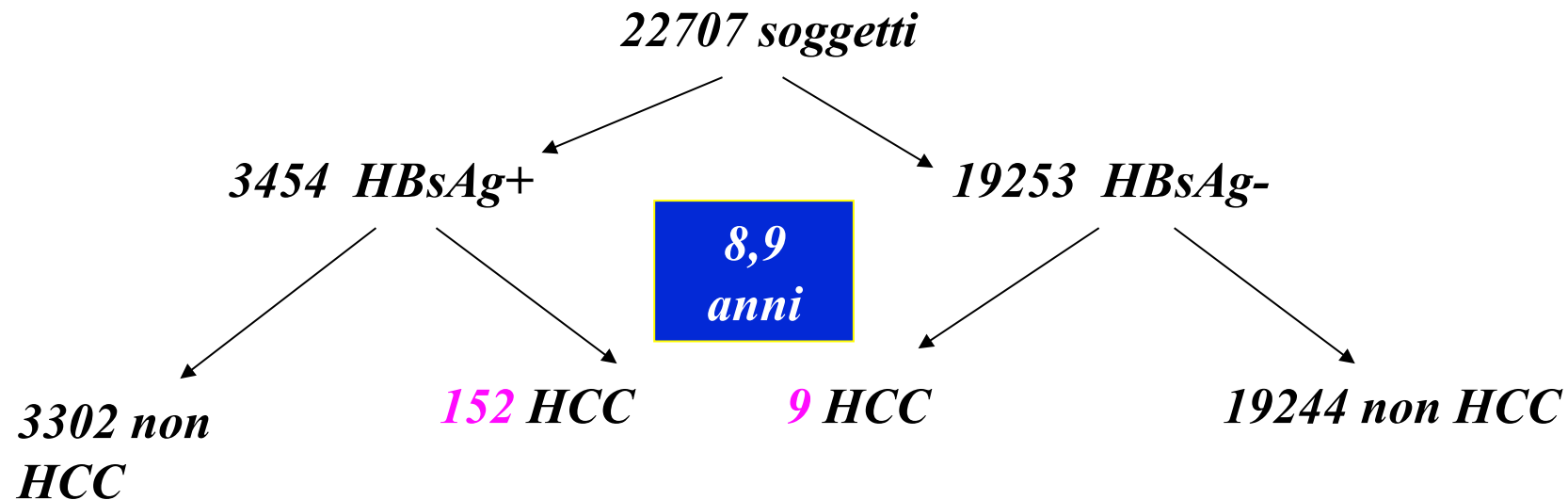
STUDI EPIDEMIOLOGICI DI COORTE

Disegno dello studio

Il disegno di uno studio di coorte prevede che uno o più gruppi di soggetti, esposti e non esposti ai fattori di rischio vengano seguiti nel tempo per valutare l'incidenza di un fenomeno o di una malattia.

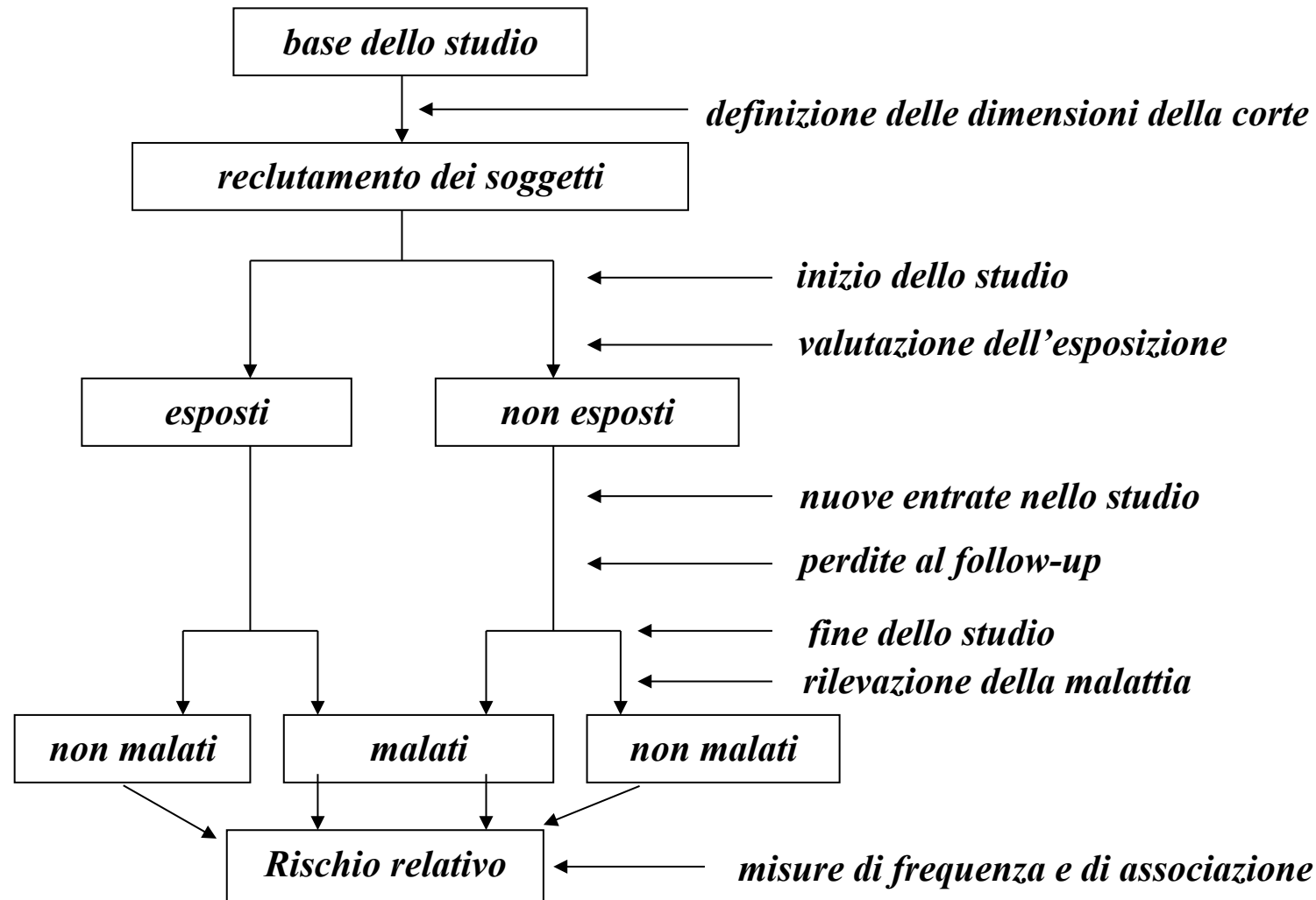


UN ESEMPIO DI STUDIO DI COORTE: LO STUDIO DI TAIWAN SULL' ASSOCIAZIONE TRA INFEZIONE HBV CRONICA E HCC (Beasley et al., 1988)



$$\begin{aligned} & 152 / 3.454 = 0,044 \text{ (Incidenza negli esposti)} \\ \text{Rischio relativo (RR)} &= \frac{152 / 3.454}{9 / 19.253} = 93,6 \\ & 9 / 19.253 = 0,00047 \text{ (Incidenza nei non esposti)} \end{aligned}$$

DISEGNO DI UNO STUDIO DI COORTE



STUDI EPIDEMIOLOGICI DI COORTE

OBIETTIVI

- *Valutare la presenza di un'associazione tra l'esposizione e una malattia.*
- *Calcolare tassi di incidenza, tassi di mortalità, rischi, sopravvivenza, frequenza di recidive, ecc.*
- *Calcolare il rischio relativo e il rischio attribuibile per ciascun fattore di rischio indagato.*

STUDI EPIDEMIOLOGICI DI COORTE

VANTAGGI

- *Conservazione della corretta relazione temporale tra esposizione e malattia.*
- *In genere una discreta/buona qualità della rilevazione dell'esposizione e della malattia.*
- *Possibilità di esaminare **più fattori di rischio e più malattie** nello stesso studio.*
- *Possibilità di effettuare studi caso-controllo innestati nello studio di coorte (nested) o studi caso-coorte.*

STUDI EPIDEMIOLOGICI DI COORTE

SVANTAGGI

- *Necessità di arruolare un numero elevato di soggetti*
- *Lunga durata, disegno complesso e costoso*
- *Non indicato per malattie rare nella coorte in esame*
- *Difficoltà a mantenere costanti nel tempo le modalità di rilevazione*

BIAS

- *Perdite al follow-up*
- *Cambiamenti nel tempo delle rilevazioni*

N.B: In genere non è soggetto a bias di selezione o di informazione

Esempio 1: FUMO DI TABACCO E MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE: LO STUDIO DEI MEDICI INGLESII (R. Doll e R. Peto)

- *Nel 1951 sono stati arruolati 59.600 medici inglesi che hanno inviato un questionario sulle abitudini fumatorie (risposta: 69%).*
- *Sono stati considerati i soli medici maschi, poiché le donne erano poco numerose e tra di esse poche fumavano.*
- *I questionari sono stati ri-somministrati nel 1966 e 1972.*
- *Gli eventi considerati erano: il decesso e la causa di morte, rilevati mediante la raccolta delle schede di morte a livello nazionale.*
- *Il follow-up è stato aggiornato a 50 anni dall'inizio dello studio.*



Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors

Richard Doll, Richard Peto, Jillian Boreham and Isabelle Sutherland

BMJ 2004;328;1519-; originally published online 22 Jun 2004;
doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE

Abstract

Objective To compare the hazards of cigarette smoking in men who formed their habits at different periods, and the extent of the reduction in risk when cigarette smoking is stopped at different ages.

Design Prospective study that has continued from 1951 to 2001.

Setting United Kingdom.

Participants 34 439 male British doctors. Information about their smoking habits was obtained in 1951, and periodically thereafter; cause specific mortality was monitored for 50 years.

Main outcome measures Overall mortality by smoking habit, considering separately men born in different periods.

Results The excess mortality associated with smoking chiefly involved vascular, neoplastic, and respiratory diseases that can be caused by smoking. Men born in 1900-1930 who smoked only cigarettes and continued smoking died on average about 10 years younger than lifelong non-smokers. Cessation at age 60, 50, 40, or 30 years gained, respectively, about 3, 6, 9, or 10 years of life expectancy. The excess mortality associated with cigarette smoking was less for men born in the 19th century and was greatest for men born in the 1920s. The cigarette smoker versus non-smoker probabilities of dying in middle age (35-69) were 42% *v* 24% (a twofold death rate ratio) for those born in 1900-1909, but were 43% *v* 15% (a threefold death rate ratio) for those born in the 1920s. At older ages, the cigarette smoker versus non-smoker probabilities of surviving from age 70 to 90 were 10% *v* 12% at the death rates of the 1950s (that is, among men born around the 1870s) but were 7% *v* 33% (again a threefold death rate ratio) at the death rates of the 1990s (that is, among men born around the 1910s).

Conclusion A substantial progressive decrease in the mortality rates among non-smokers over the past half century (due to prevention and improved treatment of disease) has been wholly outweighed, among cigarette smokers, by a progressive increase in the smoker *v* non-smoker death rate ratio due to earlier and more intensive use of cigarettes. Among the men born around 1920, prolonged cigarette smoking from early adult life tripled age specific mortality rates, but cessation at age 50 halved the hazard, and cessation at age 30 avoided almost all of it.

Table 1 Cause specific mortality by smoking habit, standardised indirectly for age and study year, for all 34 439 men born in 19th or 20th century (1851-1930) and observed 1951-2001

Cause of death	No of deaths 1951-2001	Age standardised mortality rate per 1000 men/year								Standardised tests for trend (χ^2 on 1 df)*	
		Lifelong non-smokers	Cigarette smokers (no other smoking habit previously reported)					Other smokers			
			Former	Current	Current (cigarettes/day)						
					1-14	15-24	≥25	Former	Current	N/X/C†	Amount†
Cancer of lung	1052	0.17	0.68	2.49	1.31	2.33	4.17	0.71	1.30	394	452
Cancers of mouth, pharynx, larynx, oesophagus	340	0.09	0.26	0.60	0.36	0.47	1.06	0.30	0.47	68	83
All other neoplasms	3893	3.34	3.72	4.69	4.21	4.67	5.38	3.66	4.22	32	36
Chronic obstructive pulmonary disease	640	0.11	0.64	1.56	1.04	1.41	2.61	0.45	0.64	212	258
Other respiratory disease	1701	1.27	1.70	2.39	1.76	2.65	3.11	1.69	1.67	44	70
Ischaemic heart disease	7628	6.19	7.61	10.01	9.10	10.07	11.11	7.24	7.39	138	133
Cerebrovascular disease	3307	2.75	3.18	4.32	3.76	4.35	5.23	3.24	3.28	48	65
Other vascular (including respiratory heart) disease	3052	2.28	2.83	4.15	3.37	4.40	5.33	2.99	3.08	77	94
Other medical conditions	2565	2.26	2.47	3.49	2.94	3.33	4.60	2.49	2.44	34	54
External causes	891	0.71	0.75	1.13	1.08	0.79	1.76	0.89	0.92	17	27
Cause unknown	277	0.17	0.28	0.52	0.39	0.57	0.59	0.25	0.31	16	24
All cause (No of deaths)	25 346	19.38 (2917)	24.15 (5354)	35.40 (4680)	29.34 (1450)	34.79 (1725)	45.34 (1505)	23.96 (5713)	25.70 (6682)	699	869

*Values of χ^2 on one degree of freedom for trend between three or four groups: values ≥15 correspond to $P < 0.0001$.

†N/X/C compares three groups: lifelong non-smokers, former cigarette smokers, and current cigarette smokers. Amount compares four groups: never smoked regularly, and current cigarette smokers consuming 1-14, 15-24 or ≥25 cigarettes/day when last asked.

LO STUDIO DEI MEDICI INGLESII:

risultati a 50 anni di follow-up (*Doll et al, 2004*)

Cause di morte	Misura	Non fum.	Ex fum.	Fum.	Fum. 1-14 sig/die	Fum. 15-24 sig/die	Fum. 25 + sig/die
Tumori del polmone	Tassi per 100.000	17	68	249	31	233	417
	Rischi Relativi (RR)	1 (Rif.)	4	14,6	7,7	13,7	24,5
Mal. Resp. croniche	Tassi per 100.000	11	64	156	104	141	261
	Rischi Relativi (RR)	1 (Rif.)	5,8	14,2	9,5	12,8	23,7
Mal. Cardio-vasc. ischemiche	Tassi per 100.000	619	761	1001	910	1007	1111
	Rischi Relativi (RR)	1 (Rif.)	1,2	1,6	1,5	1,6	1,8
Tutte le cause	Tassi per 100.000	1938	2415	3540	2934	3479	4534
	Rischi Relativi (RR)	1 (Rif.)	1,2	1,8	1,5	1,8	2,3

Table 2 Characteristics in 1978 of smokers, ex-smokers, and smokers born in 20th century (aged 48-78 at 1978 survey). Means and prevalences are standardised to age distribution of all 12 669 respondents to 1978 questionnaire

	Current smoker (n=3866)	Ex-smoker for <10 years (n=1787)	Ex-smoker for ≥10 years (n=4074)	Never smoker (n=2942)
Means of some vascular risk factors				
Alcohol consumption (units/week)	19.0	18.1	14.8	8.3
Body mass index*	24.5	24.7	24.3	24.1
Blood pressure, systolic (mm Hg)	136.9	137.6	137.2	135.6
Blood pressure diastolic (mm Hg)	83.1	84.3	83.5	83.1
Prevalences (%) of various replies				
Quit for vascular disease	NA	12.2	3.9	NA
Quit for respiratory disease	NA	14.0	8.3	NA
Any vascular disease	18.6	29.2	20.8	15.7
Short of breath hurrying†	17.2	20.2	13.8	9.1
Phlegm in winter†	25.5	12.4	8.6	5.5

NA=not applicable.

*Body mass index=weight (kg)/(height(m)²).

†Are you short of breath when hurrying; and, do you usually bring up phlegm from your chest during the winter?

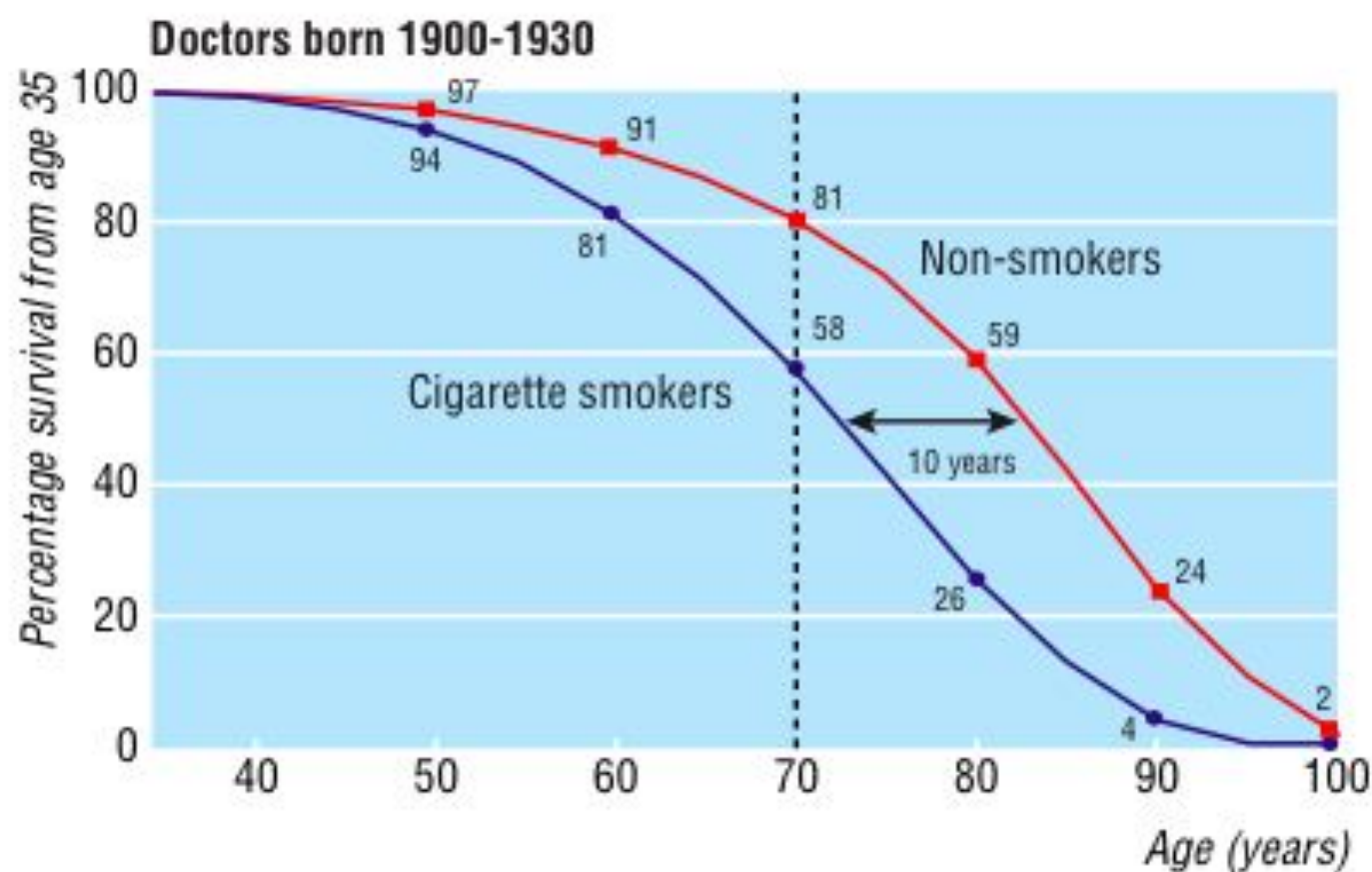


Fig 3 Survival from age 35 for continuing cigarette smokers and lifelong non-smokers among UK male doctors born 1900-1930, with percentages alive at each decade of age

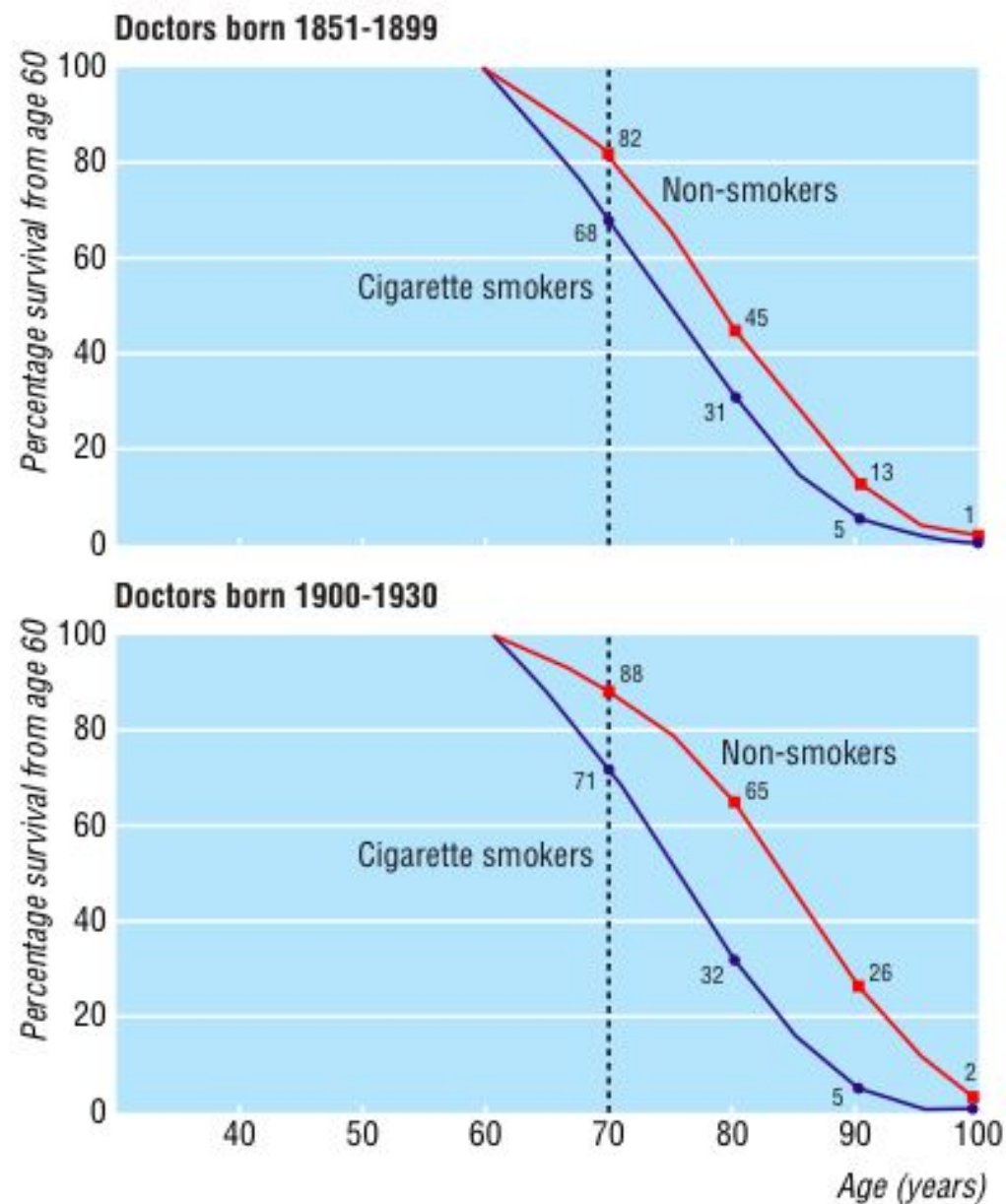


Fig 1 Survival from age 60 for continuing cigarette smokers and lifelong non-smokers among UK male doctors born 1851-1899 (median 1889) and 1900-1930 (median 1915), with percentages alive at each decade of age

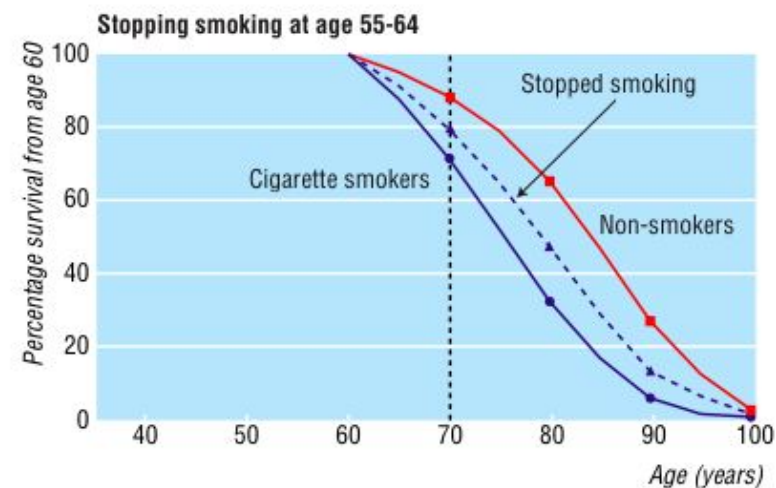
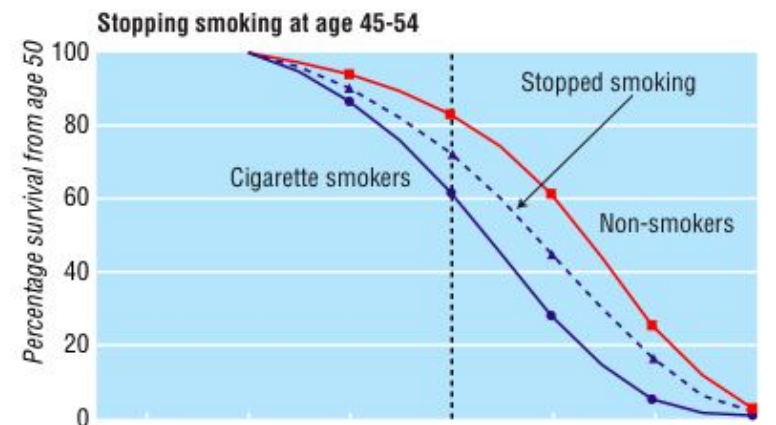
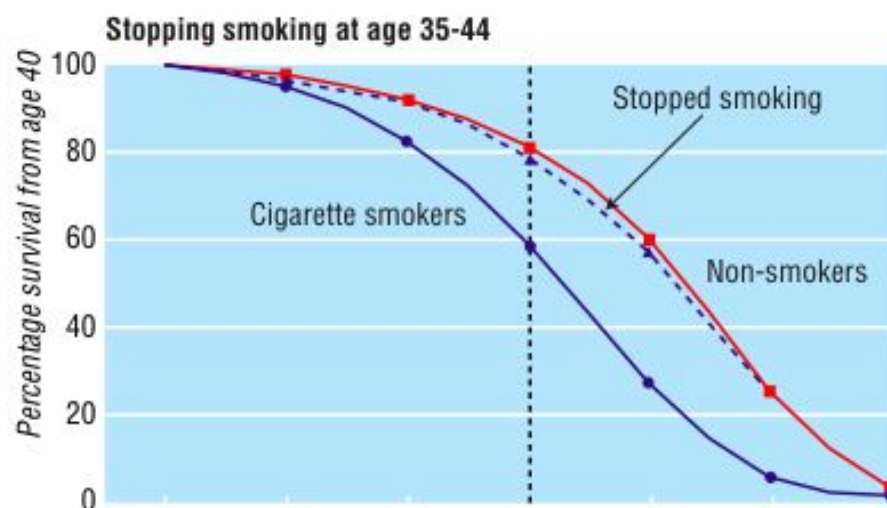
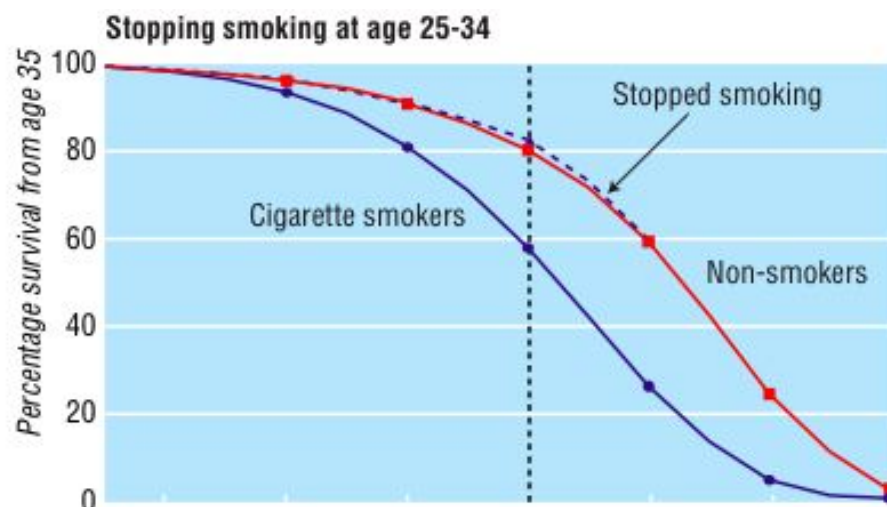


Fig 4 Effects on survival of stopping smoking cigarettes at age 25-34 (effect from age 35), age 35-44 (effect from age 40), age 45-54 (effect from age 50), and age 55-64 (effect from age 60)

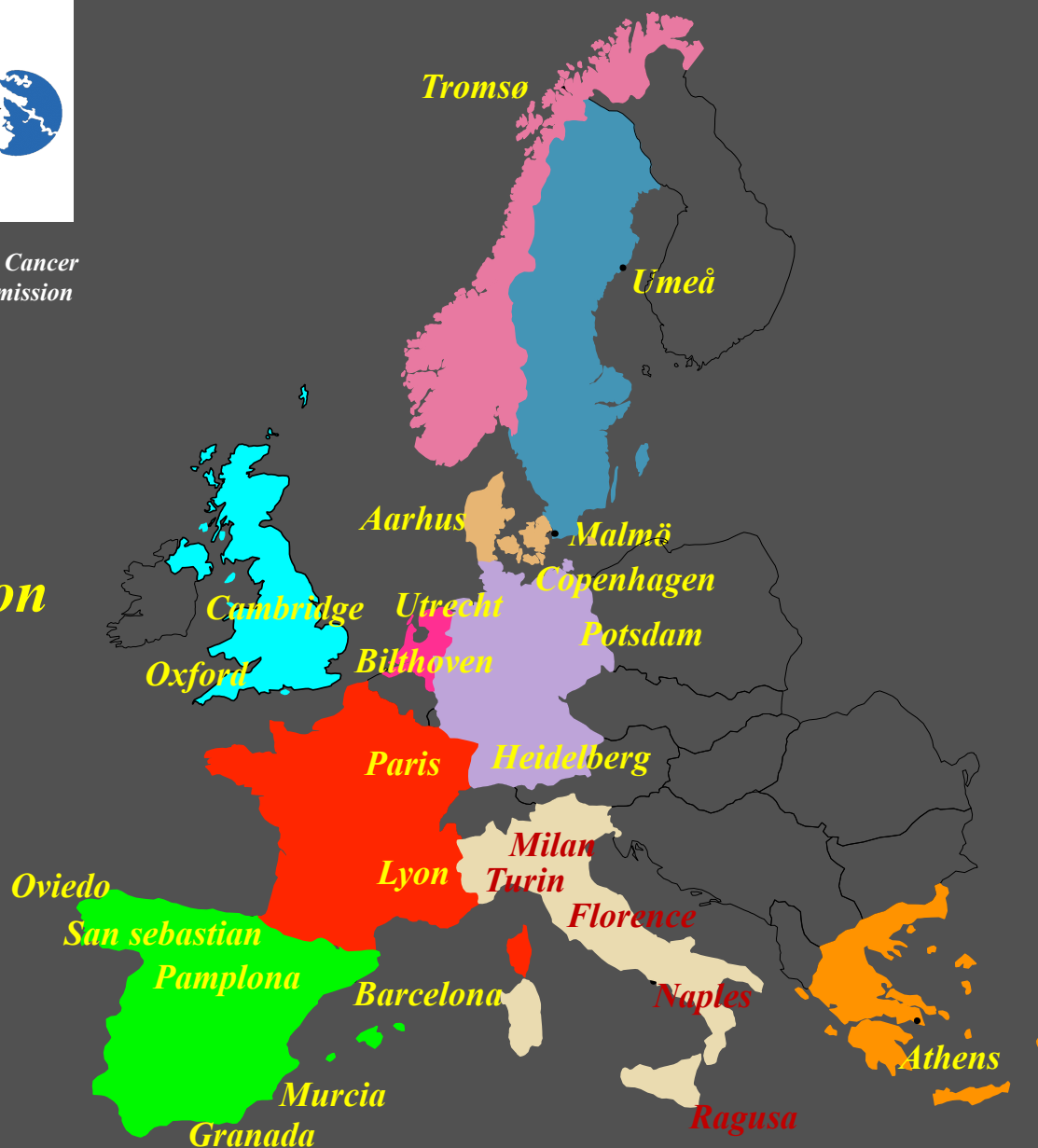


I.A.R.C
W.H.O



Europe Against Cancer
European Commission

Esempio 2: European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer (EPIC)



Lancet 2003; **361**: 1496–501

Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study

Sheila A Bingham, Nicholas E Day, Robert Luben, Pietro Ferrari, Nadia Slimani, Teresa Norat, Françoise Clavel-Chapelon, Emmanuelle Kesse, Alexandra Nieters, Heiner Boeing, Anne Tjønneland, Kim Overvad, Carmen Martinez, Miren Dorronsoro, Carlos A Gonzalez, Timothy J Key, Antonia Trichopoulou, Androniki Naska, Paolo Vineis, Rosario Tumino, Vittorio Krogh, H Bas Bueno-de-Mesquita, Petra HM Peeters, Göran Berglund, Göran Hallmans, Eiliv Lund, Guri Skeie, Rudolf Kaaks, Elio Riboli

Summary

Background Dietary fibre is thought to protect against colorectal cancer but this view has been challenged by recent prospective and intervention studies that showed no protective effect.

Methods We prospectively examined the association between dietary fibre intake and incidence of colorectal cancer in 519 978 individuals aged 25–70 years taking part in the EPIC study, recruited from ten European countries. Participants completed a dietary questionnaire in 1992–98 and were followed up for cancer incidence. Relative risk estimates were obtained from fibre intake, categorised by sex-specific, cohort-wide quintiles, and from linear models relating the hazard ratio to fibre intake expressed as a continuous variable.

Findings Follow-up consisted of 1 939 011 person-years, and data for 1065 reported cases of colorectal cancer were included in the analysis. Dietary fibre in foods was inversely related to incidence of large bowel cancer

(adjusted relative risk 0·75 [95% CI 0·59–0·95] for the highest versus lowest quintile of intake), the protective effect being greatest for the left side of the colon, and least for the rectum. After calibration with more detailed dietary data, the adjusted relative risk for the highest versus lowest quintile of fibre from food intake was 0·58 (0·41–0·85). No food source of fibre was significantly more protective than others, and non-food supplement sources of fibre were not investigated.

Interpretation In populations with low average intake of dietary fibre, an approximate doubling of total fibre intake from foods could reduce the risk of colorectal cancer by 40%.

Lancet 2003; **361**: 1496–501

See Commentary page 1487

Copyright © 2003 The British Medical Journal. All rights reserved.

A cinematic still showing a man in a dark suit and white shirt looking down at the back of a woman's head. The woman has dark, curly hair. The background is a plain, light-colored wall. The lighting is soft, creating a somber or intimate mood.

The end