

# LEZIONI DI EPIDEMIOLOGIA

Prof. SIMONE ACCORDINI

## Lezione n. 3

- Disegno di uno studio epidemiologico



Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica  
Università degli Studi di Verona

## STUDI EPIDEMIOLOGICI

### 1. Finalità dello studio:

- **DESCRITTIVO** = valutare la distribuzione delle malattie  
⇒ generare ipotesi sulla relazione causale tra D e P
- **ANALITICO** = valutare i determinanti delle malattie  
⇒ verificare ipotesi sulla relazione causale tra D e P

### 2. Strategia per la valutazione della relazione di occorrenza:

- **OSSERVAZIONALE** = status di esposizione osservato  
⇒ esposizioni professionali, inquinanti ambientali, comportamenti a rischio, ...
- **SPERIMENTALE** = status di esposizione assegnato  
⇒ interventi di prevenzione primaria (eliminazione di esposizioni),  
secondaria (screening) e terziaria (trattamenti)

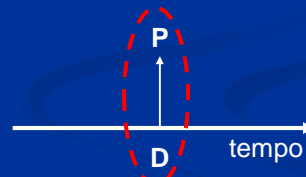
### 3. Unita' statistica:

- **GRUPPO** = informazione raccolta a livello ecologico  
⇒ popolazione, comunità, famiglia, ...
- **INDIVIDUO** = informazione raccolta a livello individuale  
⇒ soggetto sano, malato o deceduto

### 4. Relazione temporale tra determinante (D) e parametro di occorrenza (P):

#### • **TRASVERSALE** =

D e P sono rilevati simultaneamente



#### • **LONGITUDINALE** =

D è rilevato in un momento temporale che precede la misurazione di P



## STUDIO ECOLOGICO

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO-CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X		X	X
• Analitico		X	X	X	
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X		X	
• Longitudinale			X	X	X

Indagine epidemiologica descrittiva, osservazionale, condotta su gruppi, in cui la relazione tra D e P è valutata trasversalmente nel tempo

**uso di informazioni raccolte di routine riferite ad interi popolazioni**

- tassi di mortalità, statistiche sull'uso di risorse sanitarie (ricoveri), ...
- dati sul consumo di alimenti, farmaci, tabacco o altri prodotti, ...

⇒ studi poco costosi e di breve durata

**Esempio:**

Tassi annuali di mortalità (x100000) per cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del numero di sigarette vendute pro-capite in ciascuno stato degli Stati Uniti nel 1960

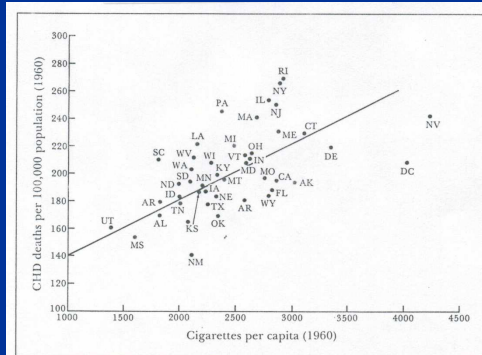
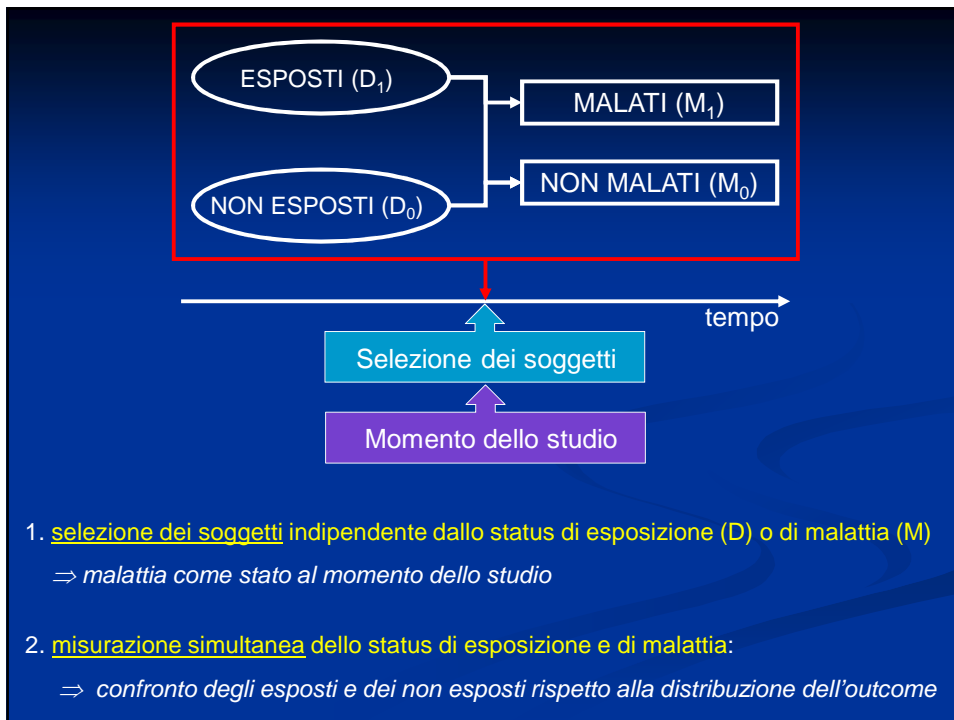


Fig. 5-1. Coronary heart disease mortality rates in the United States by per capita cigarette sales in 1960, by state. (From G. D. Friedman, Cigarette smoking and geographic variation in coronary heart disease mortality in the United States. *J. Chronic Dis.* 20:769, 1967.)

## STUDIO TRASVERSALE

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO-CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X		X	
• Analitico		X	X		X
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X			
• Longitudinale			X	X	X

Indagine epidemiologica descrittiva (analitica), osservazionale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata trasversalmente nel tempo



## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

tabella di frequenza 2x2

	Malati ( $M_1$ )	Non malati ( $M_0$ )	Totale
Esposti ( $D_1$ )	a	b	a+b
Non Esposti ( $D_0$ )	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	n

fissato nel disegno

### Misure di occorrenza

rischio di malattia (P) tra gli esposti →  $P_1 = a/(a+b)$

rischio di malattia (P) tra i non esposti →  $P_0 = c/(c+d)$

### Misure di associazione

$$RR = P_1 / P_0$$

### Esempio:

*Il fumo è uno dei determinanti dell'ostruzione bronchiale. Dai dati dell'ECRHS si ha:*

	Bronco-ostruiti (M <sub>1</sub> )	Non bronco- ostruiti (M <sub>0</sub> )	Totale
Fumatori 'ever' (D <sub>1</sub> )	455	8190	8645
Non fumatori (D <sub>0</sub> )	210	6078	6288
Totale	665	14268	14933

Prevalenza di ostruzione bronchiale nei fumatori e non:

$$P_1 = 455 / 8645 = 5.26\%$$

$$P_0 = 210 / 6288 = 3.34\%$$

RR per il rischio di ostruzione bronchiale (fumatori vs non):

$$RR = P_1 / P_0 = 1.57$$

Il rischio di ostruzione bronchiale per i fumatori è circa il 60% maggiore del rischio per i non fumatori

## VANTAGGI

- utile per la **programmazione sanitaria** e per generare **ipotesi eziologiche** da indagare con altri tipi di studi
- permette di valutare l'associazione tra una malattia e un **determinante stabile nel tempo** (ad es. gruppo sanguigno)

## SVANTAGGI

- è impossibile stabilire l'**antecedenza temporale** tra una malattia e un **determinante che varia nel tempo** (ad es. fumo)



### Esercizio:

*Nell'ambito dell'ECRHS, 910 soggetti hanno partecipato all'indagine in 3 centri italiani (Pavia, Torino, Verona): di questi, 884 hanno fornito informazioni sui sintomi di tosse e catarro e sull'abitudine al fumo. Tra i 884 rispondenti, 95 soggetti avevano tosse e catarro, mentre tra i 493 fumatori 'ever' 426 erano asintomatici.*

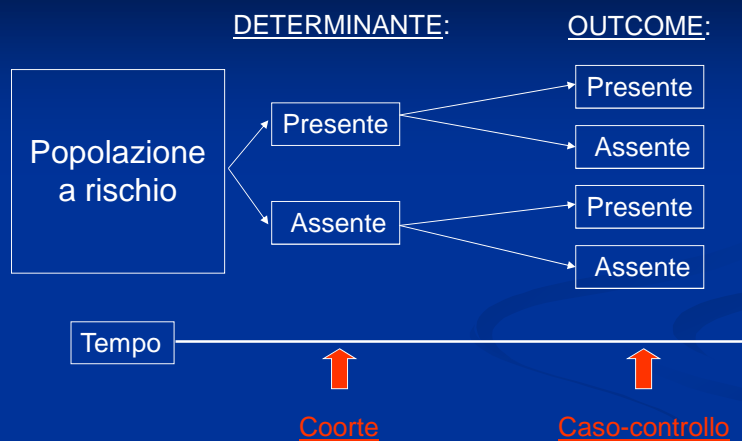
Vi è associazione tra l'abitudine al fumo e i sintomi di tosse e catarro?

## STUDIO DI COORTE E CASO-CONTROLLO

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO-CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X	X	X	X
• Analitico		X	X	X	
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X			
• Longitudinale			X	X	X

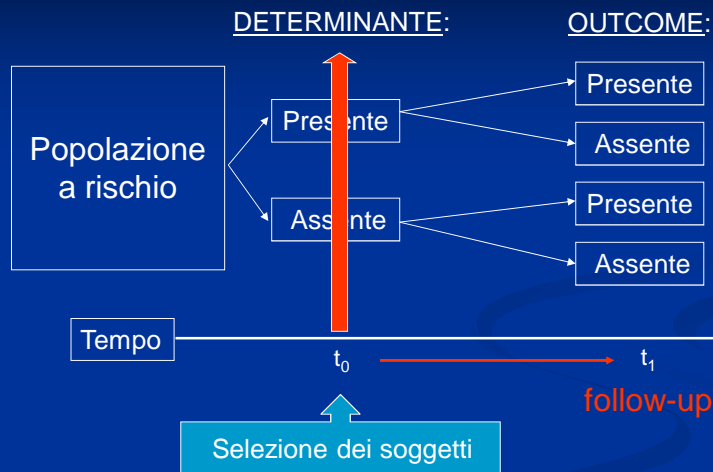
Indagine epidemiologica analitica, osservazionale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata longitudinalmente nel tempo

## DISEGNO DELLO STUDIO



**PUNTO DI PARTENZA  
DELLO STUDIO**

# DISEGNO DI COORTE



## Punti chiave:

- I soggetti sono selezionati in  $t_0$  sulla base dello stato del potenziale determinante: esposti ( $D_1$ ) e non esposti ( $D_0$ )
- Tutti i soggetti sono liberi dalla malattia in  $t_0$  (soggetti a rischio)
- Misurazione prospettica dell'occorrenza dell'outcome di malattia (evento) tra  $t_0$  e  $t_1$
- Confronto della frequenza dell'outcome tra gli esposti ( $D_1$ ) e i non esposti ( $D_0$ )



# DISEGNO DI COORTE (concorrente)



## Esempio (studio concorrente)

### FRAMINGHAM HEART STUDY

A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University

Studio sui fattori di rischio delle malattie cardiovascolari nei soggetti adulti (30-62 anni) iniziato nel 1948 nella cittadina di Framingham, Massachusetts (USA)

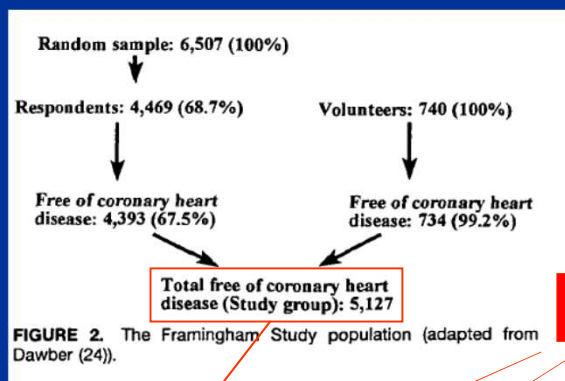


FIGURE 2. The Framingham Study population (adapted from Dawber (24)).

visite cliniche ogni 2 anni

coorte alla visita 1 (1948-1952)

2010

## DISEGNO DI COORTE (storico)



### Esempio (studio storico)

*Per valutare l'effetto di ripetuti esami radiografici al torace sul tumore al seno, Boice & Monson (J Natl Cancer Inst 1977;59:823-32) individuarono un gruppo di 1742 donne con tubercolosi di età 6-66 anni al primo esame RX, dimesse vive tra il 1930 e il 1956 da due ospedali nel Massachusetts.*

*I casi di tumore al seno furono identificati da documentazione ospedaliera, dai certificati di morte e dalla risposta a un questionario postale.*

*Lo stato di malattia della coorte fu ricostruito fino al 1975.*

→ RICOSTRUZIONE NEL TEMPO DELLA "STORIA" DELLA MALATTIA

## SELEZIONE DELLA COORTE ESPOSTA (D<sub>1</sub>)

### 1. esposizione rare ⇒ gruppi a speciale esposizione

- *soggetti che hanno effettuato determinate terapie mediche* (→ studio di Boice & Monson)
- *soggetti residenti vicino a fonti di rischio ambientale*
- *soggetti che hanno svolto determinate mansioni lavorative*

### 2. esposizione comuni ⇒ gruppi di soggetti che possono favorire la raccolta dell'informazione (accessibilità a fonti centralizzate o volontà di partecipazione)

- *membri di una certa professione (medici)* (→ studio di Doll & Peto)
- *lavoratori in una particolare azienda*
- *membri di sindacati*

### 3. esposizione comuni per malattie croniche

⇒ **popolazione in un'area geografica ben definita** (→ Framingham Heart Study)

## ATTRIBUZIONE DEI CASI DI MALATTIA ALL'ESPOSIZIONE



## SELEZIONE DELLA COORTE NON ESPOSTA (D<sub>0</sub>)

1. **comparabilità degli effetti** >> nella coorte non esposta devono essere presenti le altre esposizioni della coorte esposta

Es: *studio sull'effetto dei derivati del cromo sull'insorgenza di tumore al polmone*

*coorte esposta = operai esposti a derivati del cromo in una ditta produttrice*

*coorte non esposta = operai della stessa fabbrica che lavorano in reparti in cui non è presente l'esposizione a cromati*

2. **comparabilità delle popolazioni** >> la coorte non esposta deve presentare lo stesso rischio della coorte esposta in assenza dell'esposizione

Es: *effetto della reserpina (anti-ipertensivo) sull'insorgenza di tumore al seno*

*coorte esposta = donne che utilizzano il farmaco*

*coorte non esposta = donne che utilizzano un altro trattamento per l'ipertensione*

3. **comparabilità dell'accuratezza e completezza dell'informazione**

## Fonti per l'accertamento dell'esposizione / malattia:

### ESPOSIZIONE:

- **misurazione diretta** (se l'esposizione è costituita da parametri biologici o da esposizioni ambientali)
- **intervista** o **questionario** (compilato dai soggetti arruolati o da rispondenti surrogati >> familiari)
- **documentazione preesistente** (medica o del datore di lavoro, se l'esposizione è registrata in modo routinario)

### MALATTIA:

- **monitoraggio attivo delle coorti** (tramite questionari o esami medici periodici con strumenti standardizzati)
- **documentazione medica** (registri di patologia, schede di dimissione ospedaliera, referti dell'anatomia patologica, archivi dei medici di base)
- **certificati di morte**

## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

risultati espressi come conteggi [follow-up breve, no drop-out]

tabella  
di frequenza 2x2

	Malati (M <sub>1</sub> )	Non malati (M <sub>0</sub> )	Totale
Esposti (D <sub>1</sub> )	a	b	a+b
Non Esposti (D <sub>0</sub> )	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

fissati nel disegno

### Misure di occorrenza

rischio di malattia (CI) tra gli esposti →  $CI_1 = a/(a+b)$   
 rischio di malattia (CI) tra i non esposti →  $CI_0 = c/(c+d)$

### Misure di associazione

$RR = CI_1 / CI_0$        $RD = CI_1 - CI_0$

## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

risultati espressi come persone-tempo [follow-up lungo, drop-out]

	Malati (M <sub>1</sub> )	Persone-tempo
Esposti (D <sub>1</sub> )	a	PT <sub>1</sub>
Non Esposti (D <sub>0</sub> )	c	PT <sub>0</sub>
Totale	a+c	PT

### Misure di malattia

incidenza di malattia (I) tra gli esposti →  $I_1 = a/PT_1$   
 incidenza di malattia (I) tra i non esposti →  $I_0 = c/PT_0$

### Misure di associazione

$RR = I_1 / I_0$        $RD = I_1 - I_0$

**Esempio:** Studio sulla relazione tra la somministrazione ripetuta di esami radiografici al torace e l'occorrenza del tumore al seno in donne con la tubercolosi (Boice & Monson. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:823-32).

		Casi di tumore al seno (M <sub>1</sub> )	Persone-anno
Radiazioni	SI (D <sub>1</sub> )	41	28010
	NO (D <sub>0</sub> )	15	19017
Totale		56	47027

$$I_1 = a / PT_1 = (41 / 28010 \text{ anni}) \times 100000 = 146 / 100000 / \text{anno}$$

$$I_0 = c / PT_0 = (15 / 19017 \text{ anni}) \times 100000 = 79 / 100000 / \text{anno}$$

$$RR = I_1 / I_0 = 1.85$$

Una malata di tubercolosi esposta a ripetuti RX al torace ha un eccesso di rischio dell'85% di sviluppare un tumore al seno rispetto a una paziente non esposta

$$RD = I_1 - I_0 = 67 / 100000 / \text{anno}$$

Alla somministrazione ripetuta di RX al torace nelle donne con tubercolosi sono attribuibili 67 nuovi casi di tumore al seno per 100000 pazienti all'anno

## VANTAGGI

- permette di valutare **esposizioni rare**
- la **sequenza temporale** tra l'esposizione e l'occorrenza dell'**outcome** può essere stabilita più chiaramente
- permette di calcolare direttamente l'**incidenza**
- permette di valutare contemporaneamente gli **effetti multipli** sulla salute di una singola esposizione
- se concorrente, permette di **minimizzare gli errori sistematici** nella selezione e nella misurazione delle variabili

# SVANTAGGI

- non è efficiente per valutare **malattie rare**
- se concorrente, l'indagine può avere una **lunga durata** e **costi elevati** (soprattutto se la malattia ha un notevole periodo di latenza)
- se retrospettivo, dipende dalla disponibilità di informazioni sull'esposizione e sull'outcome rilevate da documentazioni preesistenti >> rischio di **errori sistematici** nella selezione e nella misurazione delle variabili

## Esercizio:

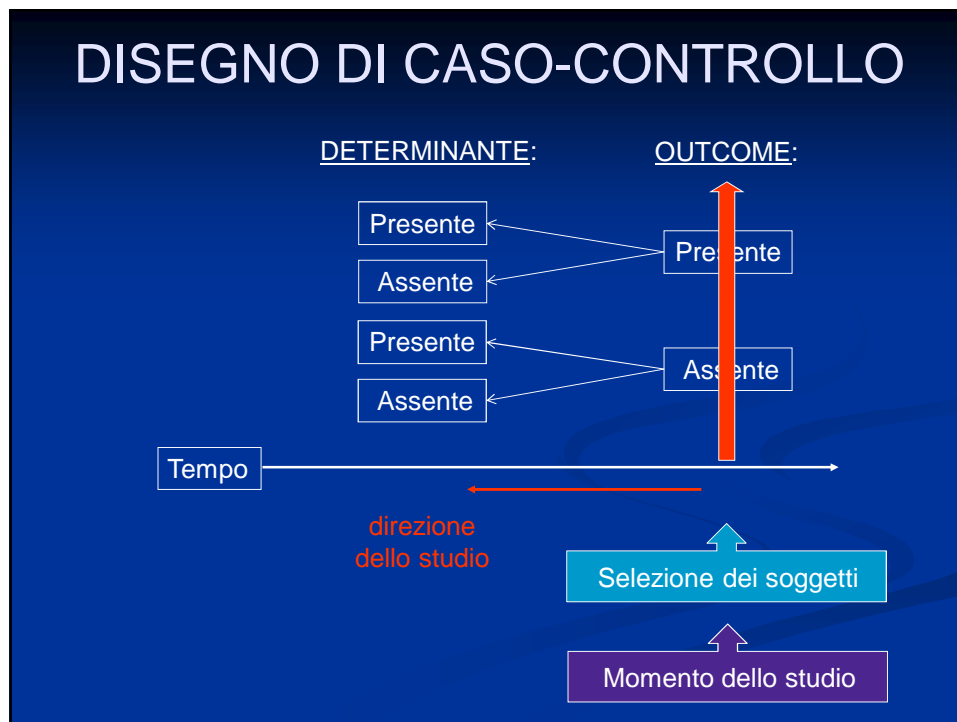
*Studio di coorte sulla diarrea da Vibrio Cholerae 01 in bambini allattati al seno, classificati sulla base del livello di anticorpi nel latte materno (basso livello = esposizione) [Glass et al. N Engl J Med 1983;308:1389-92].*

30 bambini sani furono seguiti per 10 giorni: 11 non ebbero diarrea, 16 erano non esposti, 9 bambini tra i 16 non esposti non ebbero diarrea durante i 10 giorni di follow-up.

Il basso livello di anticorpi nel latte materno è un fattore di rischio per la diarrea nel periodo di 10 giorni?

In quale misura il rischio di diarrea negli esposti è attribuibile all'esposizione nel periodo di 10 giorni?

# DISEGNO DI CASO-CONTROLLO



## Punti chiave:

- i soggetti sono selezionati sulla base dell'**outcome**:
  - casi** ( $M_1$ ) = soggetti con la malattia
  - controlli** ( $M_0$ ) = soggetti senza la malattia
- **misurazione retrospettiva** dell'esposizione (precede nel tempo l'occorrenza dell'outcome)
- **confronto della frequenza di esposizione** tra i casi ( $M_1$ ) e i controlli ( $M_0$ )

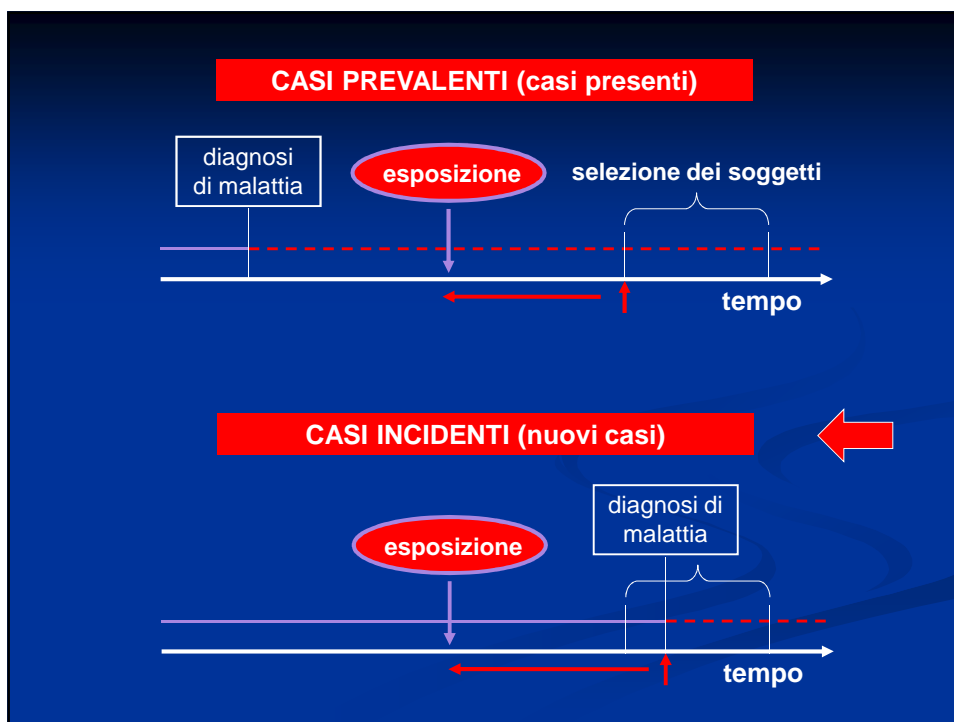


# SELEZIONE DEI CASI

- studi '*population-based*': casi diagnosticati in una popolazione durante uno specifico periodo di tempo
- studi '*hospital-based*': casi trattati in un determinato ospedale durante uno specifico periodo di tempo



- *casi prevalenti*: casi presenti in un dato istante o intervallo di tempo
- *casi incidenti*: nuovi casi in un dato intervallo di tempo



## SELEZIONE DEI CONTROLLI

I controlli devono appartenere alla popolazione che ha generato i casi, ovvero sono soggetti che:

1. non hanno l'outcome
2. sarebbero state inclusi come casi se avessero sperimentato l'outcome durante il periodo di reclutamento
3. devono essere selezionati indipendentemente dall'esposizione

- *soggetti campionati dalla popolazione generale (comparabilità con i casi "population-based")*
- *pazienti ricoverati nello stesso ospedale dei casi per patologie diverse da quella in studio e non associate all'esposizione (comparabilità con i casi "hospital-based")*

## Fonti per l'accertamento della malattia/esposizione

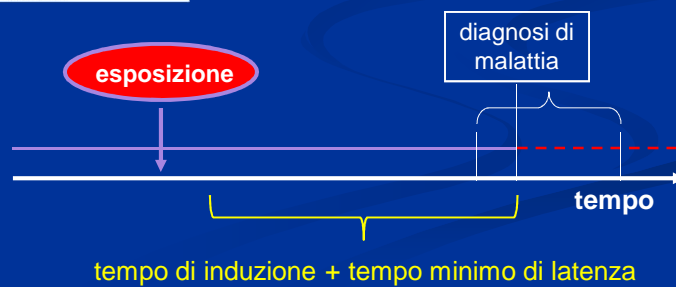
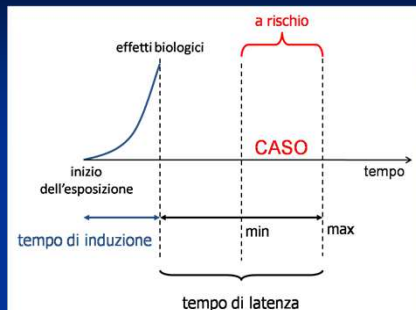
### MALATTIA

- registri di patologia
- documentazione ospedaliera
- certificati di morte
- schede di nascita
- archivi dei MMG
- accertamento diretto

### ESPOSIZIONE

- intervista standard (questionario) ai casi
- intervista standard (questionario) ai rispondenti surrogati
- documentazione antecedente all'occorrenza dell'outcome

## ATTRIBUZIONE DEL CASO ALL'ESPOSIZIONE



## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

tabella di frequenza 2x2

	Casi ( $M_1$ )	Controlli ( $M_0$ )	Totale
Esposti ( $D_1$ )	a	b	a+b
Non Esposti ( $D_0$ )	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

fissati nel disegno

Misure di malattia

non sono stimabili

Misura di associazione

OR di esposizione =  $\frac{a \cdot d}{b \cdot c}$  (= OR di malattia  $\cong$  RR se outcome raro)

tabella  
di frequenza 2x2

	Casi (M <sub>1</sub> )	Controlli (M <sub>0</sub> )	Totale
Esposti (D <sub>1</sub> )	a	b	a+b
Non Esposti (D <sub>0</sub> )	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

$$Odds(D_1 | M_1) = \frac{Pr ob(D_1 | M_1)}{Pr ob(D_0 | M_1)} = \frac{a / (a + c)}{c / (a + c)} = \frac{a}{c}$$

$$Odds(D_1 | M_0) = \frac{Pr ob(D_1 | M_0)}{Pr ob(D_0 | M_0)} = \frac{b / (b + d)}{d / (b + d)} = \frac{b}{d}$$

$$OR(esposizione) = \frac{Odds(D_1 | M_1)}{Odds(D_1 | M_0)} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{ad}{bc} = OR(malattia)$$

Esempio (Herbst et al. *NEJM* 1971;284:878-81):

1966-1969: 7 casi di adenocarcinoma della vagina in giovani donne (15-22 anni) in un ospedale di Boston + 1 caso in un altro ospedale

L'adenocarcinoma della vagina:

- è una malattia rara
- colpisce pazienti di età >50 anni
- il tipo istologico è usualmente differente da quello osservato nelle giovani donne



8 casi + 4 controlli per ogni caso, accoppiati per data di nascita, ospedale in cui era avvenuta la nascita, tipo di servizio ospedaliero prestato (privato o pubblico)

caso n°	Età della madre alla nascita		Madre fumatrice		Emorragie durante la gravidanza		Aborti progressi		Estrogeni durante la gravidanza	
	casi	Media dei 4 controlli	casi	controlli	casi	controlli	casi	controlli	casi	controlli
1	25	32	Sì	2/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
2	30	30	Sì	3/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
3	22	31	Sì	1/4	Sì	0/4	No	1/4	Sì	0/4
4	33	30	Sì	3/4	Sì	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
5	22	27	Sì	3/4	No	1/4	No	1/4	No	0/4
6	21	29	Sì	3/4	Sì	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
7	30	27	No	3/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
8	26	28	Sì	3/4	No	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
<i>proporzione</i>			7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32
<i>media</i>			26.1	29.3						
<i>OR</i>				3.7	18.6		15.6		infinito	
<i>p-value</i>			non significativo	non significativo	<0.05		<0.01		<0.00001	

<b>DIETILSTILBESTROLO</b>	casi	controlli	OR = 7*32 / 0*1
Utilizzo	7	0	
Non utilizzo	1	32	
	8	32	

## VANTAGGI

- utile per **malattie rare** e per malattie con un **lungo periodo di latenza**
- relativamente **economico** e **veloce**
- permette lo studio simultaneo di **diversioni potenziali determinanti**
- utile sia come **studio esplorativo** sia per **valutare ipotesi specifiche**

# SVANTAGGI

- non è possibile calcolare alcun **parametro di occorrenza**
- è maggiormente soggetto ad **errori sistematici**:
  - selezione dei soggetti (*selection bias*)
  - misurazione retrospettiva dell'esposizione (*information bias*)
- non è efficiente per valutare **esposizioni rare**

## Esercizio:

*Hurwitz et al (1987) hanno studiato la relazione tra l'uso di aspirina e la sindrome di Reye (encefalopatia rara, acuta e spesso mortale):*

*casi = bambini ospedalizzati con sindrome di Reye ( $\geq$  stadio II) diagnosticata da un medico, che hanno avuto una malattia virale nelle 3 settimane antecedenti al ricovero*

*controlli = bambini senza sindrome di Reye, che hanno avuto una malattia virale nelle 3 settimane antecedenti alla selezione, appaiati ai casi per età, razza e malattie antecedenti (bambini visitati al Pronto Soccorso, ricoverati, alunni delle stesse scuole dei casi, bambini selezionati casualmente dalla popolazione generale)*

Tra i 27 casi, 26 avevano usato il farmaco nelle 3 settimane antecedenti il ricovero, mentre tra i 140 controlli, 87 non l'avevano utilizzato.

Vi è associazione tra l'uso dell'aspirina e la sindrome di Reye?

## SPERIMENTAZIONE CLINICA

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO- CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X			
• Analitico		X	X	X	X
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X			
• Longitudinale			X	X	X

Indagine epidemiologica analitica, sperimentale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata longitudinalmente nel tempo

## SPERIMENTAZIONE CLINICA

Esperimento **controllato** e **pianificato** che coinvolge pazienti, finalizzato alla determinazione del trattamento più adatto per pazienti futuri con una determinata malattia

### 1. esperimento

- studio di **coorte concorrente**
- somministrazione di **trattamenti (D)** a **pazienti**
- osservazione nel tempo (**follow-up attivo**) per misurare l'**effetto del trattamento (P)**

### 2. controllato

- confronto tra un gruppo di pazienti trattato con la terapia sperimentale ( $D_1$ ) e un **gruppo di controllo** ( $D_0$ )

### 3. pianificato

- presenza di un **protocollo** (manuale operativo per la conduzione dell'indagine e per la verifica della validità scientifica, dell'eticità e della fattibilità)



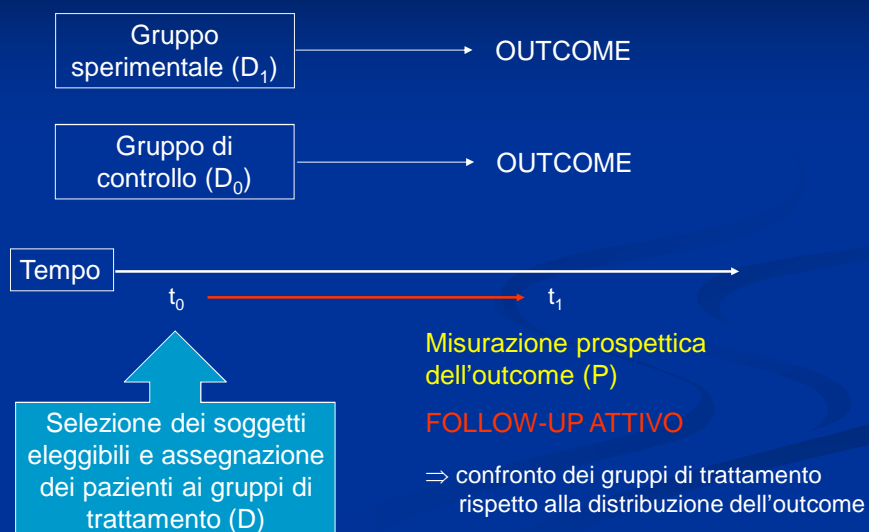


**RANDOMIZZAZIONE:** processo casuale di assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento

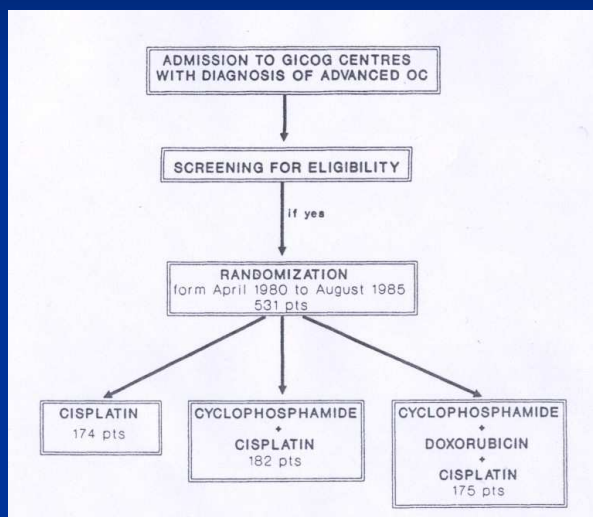


- l'assegnazione non è influenzata dai soggetti eleggibili o dalle persone responsabili del reclutamento  
→ permette di evitare **errori sistematici nella selezione**
- fattori prognostici non sono verosimilmente sbilanciati nei gruppi di trattamento  
→ permette di evitare il **confondimento**

## DISEGNO A GRUPPI PARALLELI



**Esempio:** *Sperimentazione clinica su pazienti con cancro avanzato alle ovaie per valutare l'effetto sulla sopravvivenza di tre differenti trattamenti farmacologici [Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologia Ginecologica (GICOG). The Lancet 1987;2:353-9].*



Pazienti = 531 donne con cancro avanzato alle ovaie (stadio FIGO III o IV)