IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Research question and study validity

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/1715883 since 2021-09-03T11:09:17Z

Published version:

DOI:10.19191/EP19.4.P217.073

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

07 January 2022

IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

This is the author's final version of the contribution published as:

Lorenzo Richiardi
L'ipotesi di ricerca e la validità degli studi
[Research question and study validity]
Epidemiol Prev. Jul-Aug 2019;43(4):217-219.
doi: 10.19191/EP19.4.P217.073.

The publisher's version is available at:
http://hdl.handle.net/2318/1715883

When citing, please refer to the published version.

Link to this full text:
http://hdl.handle.net/2318/1715883

This full text was downloaded from iris-Aperto: https://iris.unito.it/

iris-AperTO

University of Turin's Institutional Research Information System and Open Access Institutional Repository

L'ipotesi di ricerca e la validità degli studi
[Research question and study validity]

Lorenzo Richiardi[1]
[1] Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e CPO-Piemonte, Torino, Italia

Contatto: Epidemiologia dei Tumori, Via Santena 7, 10127 – Torino. Tel: +39-0116334673; email: lorenzo.richiardi@unito.it
Conflitti di interesse: nessuno da dichiarare

L'ipotesi di ricerca

La formulazione dell'ipotesi di ricerca è un processo complesso. Una volta definita, tuttavia, l'ipotesi detta le scelte successive: i metodi dello studio, la sua dimensione e la durata, l'approccio sperimentale o osservazionale, la scelta della popolazione, e così via. Per esempio, se si vuole studiare l'efficacia del trattamento con un nuovo farmaco in pazienti con una data malattia, la prima scelta cadrà probabilmente su uno studio randomizzato controllato. Viceversa, per capire se l'esposizione occupazionale ad amianto possa causare il mesotelioma, ci si focalizzerà probabilmente su una coorte di lavoratori esposti.

Da molto tempo la comunità scientifica ha acquisito la consapevolezza che la coerenza dei risultati ottenuti attraverso diversi approcci di studio in diverse popolazioni è fondamentale per valutare se l'associazione tra un'esposizione e un esito sia di tipo causale oppure no.[1,2] Le opzioni a disposizione sono molteplici e negli ultimi decenni sono stati sviluppati e applicati all'epidemiologia diversi approcci di studio e metodi statistici che hanno proprio lo scopo di contribuire al processo dell'inferenza causale. Non ha quindi molto senso chiedersi in generale se sia meglio condurre uno studio randomizzato controllato di piccole dimensioni piuttosto che uno studio di coorte di grandi dimensioni; oppure, analogamente, se sia meglio condurre uno studio basato sui registri che comprenda l'intera popolazione piuttosto che uno studio con reclutamento attivo su un campione selezionato. La risposta dipende dall'ipotesi di ricerca, quindi dall'esposizione in studio, dalle conoscenze disponibili a-priori, dall'interesse verso una popolazione specifica oppure verso una risposta più generale, dall'esito in studio e dalla conoscenza dei suoi fattori di rischio, dalla rilevanza e dalle possibili conseguenze dei risultati dello studio. Tra i diversi approcci, solitamente si opta per quello che possa contemporaneamente minimizzare la distorsione e massimizzare la fattibilità e la precisione della stima. I livelli di qualità delle prove di efficacia /causalità (la cosiddetta "gerarchia delle evidenze"), che invariabilmente considerano come migliori (o necessari) i risultati che derivano da studi randomizzati controllati, non sono necessariamente la guida migliore per valutare la correttezza della scelta. La qualità delle prove può essere infatti valutata soltanto alla luce dell'ipotesi di ricerca.

Negli ultimi anni l'epidemiologia ha sviluppato un'attenzione crescente alla validità esterna e alla relazione tra validità interna ed esterna, che sono, in ultima analisi, parte dello stesso processo inferenziale. E' mia opinione che questo dibattito contribuisca a comprendere come l'ipotesi di ricerca debba prevalere sulla gerarchia delle prove.

Validità, generalizzabilità e trasportabilità

Uno studio si definisce come internamente valido quando è in grado di stimare in maniera non distorta l'effetto causale presente nel campione in studio. Sotto diverse ipotesi, tale stima può essere formalmente generalizzata alla popolazione da cui è stato ottenuto il campione, può essere trasportata a una popolazione target diversa (anche solo parzialmente) da quella in studio, oppure può essere utilizzata per derivare un'affermazione di carattere generale sulla possibilità che

l'esposizione possa causare l'esito. Quest'ultima modalità non richiede la specificazione di una popolazione target, ma vuole invece indagare su "come funziona la natura"; è di fatto la modalità classica del metodo scientifico (si pensi per esempio agli esperimenti di laboratorio). La generalizzazione formale e la trasportabilità di una stima richiedono invece l'identificazione di una popolazione di interesse.

In un articolo del 2019, Westreich e colleghi[3] suggeriscono di valutare ciascun approccio di studio considerando insieme la validità interna e la validità esterna, declinata in termini di generalizzabilità o trasportabilità. A questo scopo, gli autori introducono il concetto di *target validity*, che corrisponde, appunto, alla validità complessiva specifica per una data popolazione target. Se, per esempio, nel quesito di ricerca si fa riferimento, come target, a una determinata popolazione, il migliore approccio possibile sarà uno studio che sia al contempo internamente valido ed esternamente trasportabile o generalizzabile a quella popolazione. Come evidenziano gli autori dell'articolo, questo concetto mette in discussione la classica visione della gerarchia delle prove, sia per quanto riguarda l'aprioristica superiorità dello studio sperimentale rispetto a quello osservazionale, sia per quanto riguarda l'interpretazione delle meta-analisi di studi sperimentali o osservazionali condotti in popolazioni eterogenee. La *target validity* è però un concetto complesso, anche solo perché le popolazioni sono dinamiche (*moving targets*, come definito da Keyes e Galea[4]). E' improbabile che la popolazione in studio sia del tutto analoga a quella a cui si vogliono applicare i risultati. Indipendentemente dal ricercatore, le popolazioni sono inoltre soggette a processi di selezione, potenzialmente associati all'esposizione di interesse, ai fattori di rischio della malattia in studio e a eventuali modificatori di effetto.[5] Questi processi di selezione hanno impatto sia sulla validità interna sia su quella esterna.

Bisogna dire che, nella pratica, specialmente per quanto riguarda gli studi eziologici, spesso la popolazione target non è esplicitata; in altre parole il quesito di ricerca non specifica quale sia la popolazione di interesse. Per esempio domande di ricerca quali: "la posizione prona può causare la sindrome della morte in culla (in inglese SIDS, *Suddend Infant Death Syndrome*)?" oppure: "il fumo può causare il tumore del polmone?" sono state sudiate con lo scopo di derivare affermazioni di carattere generale. I risultati degli studi iniziali sono stati replicati in diversi contesti e utilizzando diversi approcci (studi analitici, studi ecologici, trend temporali) e le conoscenze ottenute sulla possibilità di una relazione causale sono state utilizzate per implementare interventi di prevenzione in molte popolazioni. Questo senza che siano stati condotti studi sperimentali o che sia stata ben definita una popolazione target per testare la validità esterna.

Alcuni ricercatori stanno cercando di rendere formale in epidemiologia il processo di generalizzazione o trasporto dei risultati alla popolazione target, che in pratica implica considerare come le differenze tra la popolazione in studio e quella target possano modificare l'effetto dell'esposizione sull'esito di interesse. Per esempio, Lesko e colleghi hanno utilizzato l'approccio degli esiti potenziali per rendere esplicite le assunzioni che devono essere soddisfatte per generalizzare o trasportare i risultati di uno studio a una popolazione target.[6] Pearl e Bareimboin, in una serie di articoli, hanno proposto l'utilizzo di grafi causali per comprendere se e come i dati di uno o più studi (anche eterogenei: sperimentali, osservazionali, selezionati e rappresentativi) possano essere utilizzati per ottenere la stima della quantità di interesse nella popolazione target (processo da loro chiamato *Data Fusion*).[7,8] Questi grafi causali, oltre a incorporare informazioni sulle relazioni causali tra esposizione, esito, confondenti e altre variabili rilevanti per la validità interna, mostrano il processo che genera la differenza tra la popolazione target e quella in studio.

Conclusioni

Deaton e Cartwright, in un ottimo articolo di grande stimolo (si vedano i 18 articoli di commento pubblicati nello stesso volume della rivista) su comprensioni e incomprensioni degli studi randomizzati controllati, rispondono nel seguente modo a chi sostiene che questi studi siano, pur se imperfetti, sempre il miglior approccio possibile: "[migliore] per rispondere a quale domanda, per quale scopo"?.[9] In altre parole, l'ipotesi di ricerca deve mantenere il primato.

Ringraziamenti
Ringrazio i membri del gruppo di lavoro ICE (Inferenza Causale in Epidemiologia) della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC) per i loro commenti al manoscritto.

Finanziamenti
Lorenzo Richiardi è stato in parte supportato dal programma dell'Unione europea per la ricerca e l'innovazione "Horizon 2020" nell'ambito della convenzione di finanziamento n. 733206, progetto LIFE-CYCLE. La pubblicazione riflette solo l'opinione dell'autore e la Commissione Europea non è responsabile per qualsiasi uso possa essere fatto delle informazioni in essa contenuta.

Referenze

1. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
2. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol* 2016; 45(6): 1866-86.
3. Westreich D, Edwards JK, Lesko CR, Cole SR, Stuart EA. Target validity and the hierarchy of study designs. *Am J Epidemiol* 2019; 188(2): 438-43.
4. Keyes KM, Galea S. *Population health science*. New York: Oxford University Press 2016
5. Richiardi L, Pearce N, Pagano E, Di Cuonzo D, Zugna D, Pizzi C. Baseline selection on a collider: a ubiquitous mechanism occurring in both representative and selected cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73(5): 475-80.
6. Lesko CR, Buchanan AL, Westreich D, Edwards JK, Hudgens MG, Cole SR. Generalizing study results: a potential outcomes perspective. *Epidemiology* 2017; 28(4): 553-61.
7. Bareinboim E, Pearl J. Causal inference and the data-fusion problem. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113(27): 7345-52
8. Pearl J, Bareinboim E. Note on "Generalizability of Study Results". *Epidemiology* 2019; 30(2): 186-88
9. Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. Soc Sci Med 2018; 210: 2-21.