

## METODI STATISTICI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO: IL METODO DI MANTEL-HAENSZEL

GIUSEPPE FINOCCHIARO - G GITTO - ROSARIO CARUSO

Policlinico Universitario di Messina - Cattedra di Anatomia Patologica - (Direttore: Prof. R. A. Caruso)

[Statistical methods for risk assessment: Mantel-Haenszel test]

### RIASSUNTO

Il metodo di Mantel-Haenszel è la tecnica statistica più appropriata per combinare le informazioni di due o più tabelle di contingenza, fornendo una stima della forza dell'associazione tra esposizione ed effetto che è dato dalla media ponderata degli odds ratio delle singole tabelle.

Permette inoltre di valutare l'influenza della presenza di un fattore confondente sulla grandezza o sulla direzione della relazione tra esposizione e effetto, evitando che la grandezza dell'associazione appaia maggiore di quanto sia in realtà.

**Parole chiave:** metodo di Mantel-Haenszel, odds ratio, fattore confondente, tabella di contingenza, stratificazione.

### SUMMARY

*Mantel-Haenszel test is the most adequate statistical method to combine data from two or more contingency tables, giving a power estimation of association between exposure and effect, which is the weighted average of odds ratio of each table.*

*This method also allows to assess the influence of confounding factors on magnitude and direction of relation between exposure and effect, avoiding the fact that the association could be bigger than it is.*

**Key words:** Mantel-Haenszel test, odds ratio, confounding factor, contingency table, stratification

### Introduzione

Di norma una singola variabile indipendente, anche se mostra una forte covarianza con la variabile dipendente, non ne "spiega" completamente la significatività; di solito, più variabili indipendenti combinate possano "spiegare" esaurientemente la variabile dipendente<sup>(1,2,5)</sup>. La relazione tra una coppia di variabili casuali dicotomiche è talvolta analizzata in due o più popolazioni; di conseguenza i dati sono rappresentati in due o più tabelle doppia entrata<sup>(3,4,7)</sup>.

Le tabelle sono di solito il risultato di uno stesso studio in cui i dati sono stati stratificati, cioè disaggregati sulla scorta di una determinata variabile, che si ritiene possa influenzare il risultato.

E' pertanto utile combinare le informazioni tra le tabelle per giungere ad un'unica conclusione complessiva<sup>(5,6,10,11)</sup>.

### Strategia per l'analisi delle tabelle di contingenza stratificate

Per l'analisi delle tabelle stratificate la prima cosa da fare è la determinazione, sulla base delle conoscenze mediche ed epidemiologiche, dei potenziali fattori confondenti o delle variabili categoriche per le quali il campione è stato stratificato<sup>(5,6,7,14)</sup>.

Il modo più semplice per identificare covariate prognostiche è dividere i soggetti in sottogruppi (stratificazione) secondo diversi livelli di una data variabile<sup>(5,10,14,16)</sup>. E' possibile stratificare secondo più di una variabile contemporaneamente; tuttavia, con un crescente numero di stratificazioni, il numero di soggetti inclusi in ogni strato decrescerà con rapidità al punto tale che gli intervalli di confidenza degli  $\hat{OR}_i$  diventeranno troppo ampi per essere valutati.

Quindi, in pratica le analisi stratificate possono essere utilizzate solo con una o poche variabili contemporaneamente, onde ottenere un minimo numero di strati ciascuno con numerosi soggetti e poter osservare i valori degli  $\hat{OR}_i$  per avere un'idea della situazione<sup>(5,11,13,16)</sup>. La tecnica statistica più appropriata per combinare le informazioni di due o più tabelle di contingenza è il metodo di Mantel-Haenszel<sup>(8,9,10)</sup>.

### Il metodo di Mantel-Haenszel

Prima di combinare le tabelle di contingenza, occorre verificare che gli odds ratio della popolazione siano veramente uguali tra le tabelle, cioè se la forza di associazione è uniforme tra le tabelle; altrimenti non è appropriato calcolare un singolo

valore per l'odds ratio globale ed è preferibile trattare i dati delle diverse tabelle di contingenza come se fossero stati estratti da popolazioni diverse, riportando gli odds ratio di ciascun gruppo<sup>(15,18)</sup>.

Se è appropriato combinare i risultati delle tabelle, il metodo di Mantel-Haenszel fornisce gli strumenti necessari per calcolare una stima puntuale e un intervallo di confidenza per l'odds ratio globale della popolazione; inoltre, consente di verificare l'ipotesi nulla di assenza di associazione tra esposizione e malattia<sup>(8, 9,10,13)</sup>.

**Test di omogeneità**

Il test di omogeneità verifica la validità dell'ipotesi nulla che gli odds ratio della popolazione delle *g* tabelle sono uguali:

$$H_0 : OR_1 = \dots = OR_2 = OR_i = \dots = OR_g.$$

L'ipotesi alternativa è che gli odds ratio della popolazione delle *g* tabelle non sono uguali:

$$H_A : OR_1 \neq \dots \neq OR_2 \neq OR_i \neq \dots \neq OR_g.$$

Per eseguire il test di omogeneità, calcoliamo:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^g W_i (y_i - Y)^2$$

in cui: *y<sub>i</sub>* è il logaritmo dell'odds ratio stimato per la *i*-esima tabella, *Y* la media ponderata dei singoli *g* logaritmi degli odds ratio e *W<sub>i</sub>* è il fattore di ponderazione per la *i*-esima tabella.

Malattia	Esposizione		Totale
	SI	NO	
SI	<i>a<sub>i</sub></i>	<i>b<sub>i</sub></i>	<i>N<sub>1i</sub></i>
NO	<i>c<sub>i</sub></i>	<i>d<sub>i</sub></i>	<i>N<sub>2i</sub></i>
Totale	<i>M<sub>1i</sub></i>	<i>M<sub>2i</sub></i>	<i>T<sub>i</sub></i>

La *i*-esima tabella di contingenza a doppia entrata è:

La stima dell'odds ratio per questa tabella è:

$$\hat{OR}_i = a_i d_i / b_i c_i$$

Il logaritmo dell'odds ratio stimato è:

$$y_i = \ln(\hat{OR}_i) = \ln(a_i d_i / b_i c_i)$$

la media ponderata *Y* è:

$$Y = \frac{\sum_{i=1}^g W_i y_i}{\sum_{i=1}^g W_i}$$

per *i* = 1, 2, ..., *g* i pesi *w<sub>i</sub>* sono così calcolati:

$$w_i = [1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i]^{-1} = 1 / [(1/a_i) + (1/b_i) + (1/c_i) + (1/d_i)]$$

che corrisponde al reciproco della varianza del logaritmo dell'odds ratio. Se uno dei valori delle celle è 0, allora *w<sub>i</sub>* è indefinito; pertanto in questo caso la formula viene modificata aggiungendo 0,5 a ciascun valore *a<sub>i</sub>*, *b<sub>i</sub>*, *1/c<sub>i</sub>*, *d<sub>i</sub>*:

$$w_i = [1/(a_i+0,5) + 1/(b_i+0,5) + 1/(c_i+0,5) + 1/(d_i+0,5)]^{-1}$$

sotto l'ipotesi *H<sub>0</sub>* che l'odds ratio è costante tra le tabelle, la sommatoria:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^g W_i (y_i - Y)^2$$

ha approssimativamente una distribuzione  $\chi^2$  con *g* - 1 gradi di libertà. Se il valore di *p* associato al test è minore del livello di significatività del test, si rifiuta l'ipotesi *H<sub>0</sub>* che l'odds ratio è costante tra le tabelle, pertanto si riportano tabelle separate; in caso contrario, cioè il valore di *p* è superiore al livello di significatività del test, si accetta l'ipotesi nulla, pertanto le informazioni delle *g* tabelle di contingenza possono essere combinate con il metodo di Mantel-Haenszel.

**Odds Ratio globale**

Si calcola, quindi, una stima della forza dell'associazione tra esposizione ed effetto con lo stimatore dell'odds ratio globale secondo Mantel-Haenszel ( $\hat{OR}$ ). Corrisponde alla media ponderata degli odds ratio dei diversi strati separati:

$$\hat{OR} = \frac{\sum_{i=1}^g (a_i d_i / T_i)}{\sum_{i=1}^g (b_i c_i / T_i)}$$

dove *T<sub>i</sub>* è il numero totale delle osservazioni della *i*-esima tabella.

E' possibile calcolare anche l'intervallo di confidenza che rappresenta un range di possibili valori dell'odds ratio globale. Quando viene calcolato un intervallo di confidenza per l'odds ratio di una singola tabella di contingenza, la distribuzione degli odds ratio è asimmetrica a destra. Lo stesso si verifica per lo stimatore di Mantel-Haenszel dell'odds ratio globale. Poiché la distribuzione del logaritmo naturale dell'odds ratio è più simmetrica e approssimativamente normale, prima di tutto si calcola l'intervallo di confidenza di ln(OR). Inoltre, per garantire che le dimensioni dei campioni negli strati siano sufficientemente grandi, occorre verificare le seguenti restrizioni sui valori attesi delle osservazioni nelle *g* tabelle:

$$\sum_{i=1}^g (M_{1i} N_{1i}) / T_i = 5,$$

$$\sum_{i=1}^g (M_{1i} N_{2i}) / T_i = 5,$$

$$\sum_{i=1}^g (M_{2i} N_{1i}) / T_i = 5,$$

$$\sum_{i=1}^g (M_{2i} N_{2i}) / T_i = 5,$$

La quantità  $Y$  calcolata per il test di omogeneità:

$$Y = \frac{\sum_{i=1}^g w_i y_i}{\sum_{i=1}^g w_i}$$

è la media ponderata dei diversi  $g$  logaritmi degli odds ratio e rappresenta uno stimatore di  $\ln(OR)$ . L'errore standard dello stimatore di  $Y$  è:

$$\hat{e}s(Y) = 1 / \left( \sum_{i=1}^g W_i \right)^{-2}$$

Pertanto, l'intervallo di confidenza al 95% per  $\ln(OR)$  assume la forma:

$$Y - 1,96 \hat{e}s(Y), \quad Y + 1,96 \hat{e}s(Y)$$

Calcolato l'antilogaritmo di ciascun limite, l'intervallo di confidenza al 95% per l'odds ratio globale è:

$$e^{Y-1,96 \hat{e}s(Y)}, \quad e^{Y+1,96 \hat{e}s(Y)}$$

**Test di associazione**

Il momento finale del metodo di Mantel-Haenszel per la combinazione delle informazioni delle tabelle di contingenza consiste nel testare se l'odds ratio globale è uguale a 1; se l'odds ratio è uguale a 1, allora verosimilmente non esiste associazione tra esposizione e malattia. Un metodo per eseguire questo test consiste nel considerare i limiti dell'intervallo di confidenza. Quando l'intervallo di confidenza al 95% non include il valore 1, questo campione porterebbe a rifiutare l'ipotesi nulla ad un livello di significatività (*valore di p*) di 0,05.

Si ricordi tuttavia che l'intervallo di confidenza è stato calcolato assumendo che la distribuzione campionaria del logaritmo dell'odds ratio sia approssimativamente normale. Per testare in

modo più diretto l'ipotesi nulla ( $H_0: OR=1$ ) si può utilizzare un metodo alternativo e calcolare il test statistico:

$$x^2 = \sum_{i=1}^g \frac{(a_i - m_i)^2}{\sigma_i^2}$$

In questa espressione  $a_i$  è il numero osservato di soggetti esposti che sviluppano la malattia ed è il valore in alto a sinistra nella  $i$ -esima tabella di contingenza. Il termine  $m_i$  è la frequenza attesa di  $a_i$ :

$$m_i = M_{1i} N_{1i} / T_i$$

Infine,  $\sigma_i^2$  è la deviazione standard di  $a_i$ :

$$\sigma_i^2 = M_{1i} M_{2i} N_{1i} N_{2i} / T_i^2 (T_i - 1)$$

Come il test statistico chi-quadrato per una singola tabella, la quantità:

$$x^2 = \sum_{i=1}^g \frac{(a_i - m_i)^2}{\sigma_i^2}$$

confronta le frequenze osservate a quelle attese. Essa ha approssimativamente una distribuzione chi-quadrato con un grado di libertà. Se il valore di  $p$  associato a questo test statistico è minore del livello di significatività, suggerendo che le deviazioni tra le frequenze osservate e quelle attese sono troppo grandi per essere attribuite al caso, l'ipotesi nulla che l'odds ratio sia uguale a uno verrà rifiutata; invece, se  $p$  è maggiore di, l'ipotesi nulla dovrà essere accettata.

**Esempio n. 1**

	Età 54 anni			Età 55 anni	
	Tolbutamide	Placebo		Tolbutamide	Placebo
Morti	8	5	Morti	22	16
Vivi	98	115	Vivi	76	79

cs case exposed [freq=pop], by(age) or

age	OR	[95% Conf. Interval]	M-H Weight
≤ 54	1.877551	6238165 5637046	2.168142 (Cornfield)
≥ 55	1.248355	6112772 2.547411	6.644809 (Cornfield)
Crude	1.510673	0.8381198 2.722012	
M-H combined	1.403149	0.7625152 2.582015	

Test of homogeneity (M-H) chi2(1) = 0.347 Pr>chi2 = 0.5556  
 Test that combined OR = 1:  
 Mantel-Haenszel chi2(1) = 1.19  
 Pr>chi2 = 0.2750

E' possibile calcolare le statistiche del metodo di Mantel-Haenszel con STATA<sup>(20)</sup>; in questo esempio è stato utilizzato il comando `cs`. I dati sono tratti da Rothman e Greenland<sup>(13)</sup> e sono relativi alla mortalità per tolbutamide. Le osservazioni sono state stratificate in due gruppi di età.

L'opzione `by(age)` indica che i dati sono stati stratificati in due fasce di età, mentre l'opzione `or` permette di calcolare, per ogni strato, l'odds ratio con il relativo intervallo di confidenza. Il test di omogeneità indica che la differenza tra i due OR non è statisticamente significativa ( $P=0.5556$ ), pertanto possiamo concludere che i due strati stanno in effetti stimando la stessa quantità.

L'odds ratio globale è 1.403149 e l'intervallo di confidenza è 0.7625152 - 2.582015. Si osserva che l'intervallo di confidenza include il valore 1, pertanto il valore dell'odds ratio globale non è statisticamente significativo. Il *test di associazione*, infine, ci consente di testare l'ipotesi nulla che l'odds ratio globale sia uguale ad uno. In questo caso anche il test di associazione evidenzia la mancanza di significatività statistica ( $P=0.2750$ ); pertanto è valida l'ipotesi di assenza di associazione tra l'esposizione (tolbutamide) ed effetto (decesso).

## Esempio n. 2

In questo esempio è stato utilizzato il comando `cc`, che si usa per confrontare tabelle ottenute da studi caso-controllo<sup>(20)</sup>. I dati sono tratti da Rothman e Greenland<sup>(12,13)</sup> relativi all'associazione tra il concepimento di neonati affetti da sindrome di Down e l'uso di spermicida, stratificati per l'età della madre.

	Età materna 34 anni Spermicida			Età materna 35 anni Spermicida	
Down	uso 3	non uso 9	Down	uso 1	non uso 3
Sani	104	105	Sani	5	86

CC case exposed [freq= pop], by(age) woolf

age	OR	[95% Conf. Interval]	M-H Weight	
< 34	3.394231	0.9048403 12.73242	0.7965957	(Woolf)
> 35	5.733333	0.5016418 65.52706	0.1578947	(Woolf)
Crude	3.501529	1.110362 11.04208		(Woolf)
M-H combined	3.781172	1.18734 12.04142		

Test of homogeneity (M-H)       $\chi^2(1) = 0.14$        $Pr > \chi^2 = 0.7105$   
 Test that combined OR = 1:  
    Mantel-Haenszel  $\chi^2(1) = 5.81$   
     $Pr > \chi^2 = 0.0159$

L'opzione `by(age)` indica che i dati sono stati stratificati in due fasce di età, mentre l'opzione `woolf` permette di calcolare l'intervallo di confidenza dell'odds ratio per ogni strato. Il *test di omogeneità* indica che la differenza tra i due OR non è statisticamente significativa ( $P=0.7105$ ), pertanto possiamo concludere che gli odds della sindrome di Down possono variare con l'età materna, ma non possiamo rigettare l'ipotesi che gli odds ratios di quelli esposti allo spermicida e di quelli non esposti siano gli stessi nei due strati di età della madre.

Con questi dati non può essere rigettata l'appropriatezza di calcolare l'odds ratio globale secondo il metodo di Mantel-Haenszel.

## Discussione

La relazione tra una coppia di variabili casuali dicotomiche è talvolta analizzata in due popolazioni. E' possibile fare inferenze sulla relazione tra due variabili esaminando separatamente l'associazione in ciascuna tabella; tuttavia, spesso, è più utile poter combinare le informazioni tra le tabelle per giungere ad un'unica conclusione complessiva<sup>(1,5,6,11)</sup>.

Quando la grandezza o la direzione della relazione tra due variabili è influenzata dalla presenza di una terza variabile si parla di fattore confondente nella relazione tra esposizione e effetto; non controllando per il suo effetto, la grandezza reale dell'associazione appare maggiore di quanto sia in realtà<sup>(16-19)</sup>.

Il metodo di Mantel-Haenszel consente di combinare le informazioni di due o più tabelle di contingenza, fornendo una stima della forza dell'associazione tra esposizione ed effetto che è dato dalla media ponderata degli odds ratio delle singole tabelle<sup>(8-10)</sup>.

Il metodo, con il test di omogeneità, consente di verificare che gli odds ratio della popolazione siano veramente uguali tra le tabelle. Se gli odds ratio sono uguali tra le tabelle è possibile calcolare una stima della forza dell'associazione rappresentata dall'odds ratio globale di Mantel-Haenszel con i relativi intervalli di confidenza. Quando l'intervallo di confidenza al 95% non include il valore 1, si può rifiutare l'ipotesi nulla ad un livello di significatività (*valore di p*) di 0,05. Il momento finale del metodo di Mantel-Haenszel per la combinazione delle informazioni delle tabelle di contingenza consiste nel testare se l'odds ratio globale è uguale a

1; un odds ratio uguale a 1 implica che non c'è associazione tra esposizione e malattia.

Essa ha approssimativamente una distribuzione chi-quadrato con un grado di libertà. Se il valore di  $p$  associato a questo test statistico è minore del livello di significatività, suggerendo che le deviazioni tra le frequenze osservate e quelle attese sono troppo grandi per essere attribuite al caso, l'ipotesi nulla che l'odds ratio sia uguale a uno verrà rifiutata; invece, se  $p$  è maggiore di, l'ipotesi nulla dovrà essere accettata<sup>(4,8,9,10)</sup>.

E' possibile calcolare le statistiche del metodo di Mantel-Haenszel con STATA, utilizzando il comando `cs` (con l'opzione `or` per calcolare gli odds ratio) e il comando `cc`: il primo è indicato per gli studi di coorte, mentre il secondo è appropriato per gli studi caso-controllo; entrambi forniscono, in un unico schema, sia gli odds ratio per ogni singolo strato che l'odds ratio globale calcolato secondo il metodo di Mantel-Haenszel, con i relativi intervalli di confidenza; fornisce inoltre il test di omogeneità e quello di associazione, consentendo pertanto un confronto completo tra due tabelle di contingenza<sup>(3,4,15,20)</sup>.

Si sottolinea l'utilità del metodo di Mantel-Haenszel in quanto consente di esaminare due o più tabelle di contingenza provenienti da studi diversi che forniscono informazioni sulle stesse variabili dicotomiche, effettuando una meta-analisi tra studi diversi con un'appropriata valutazione del rischio di accadimento di un fenomeno lesivo, eliminando l'effetto di fattori confondenti tra esposizione ed effetto e stimare l'eventuale significatività statistica della variabile in studio<sup>(7,10,13,14,16,19)</sup>.

- 6) Gonnella L: *La misurazione e la valutazione del rischio*. In Gilli G (ed) *Igiene dell'ambiente e del territorio. Demografia, Prevenzione e Sanità pubblica*. GC Ed Medico Scientifiche, Torino 1989.
- 7) Grisso JA: *Making comparisons*. *Lancet*, 342: 157-160, 1993.
- 8) Mantel N., Haenszel W. *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of diseases*. *Journal of the National Cancer Institute*. 22: 719-748, 1959.
- 9) Mantel N: *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. *Cancer Chemother Rep*; 50:163-; 1966.
- 10) Pagano M, Gauvreau K: *Principles of biostatistics*. Duxbury, 1993.
- 11) Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR; Howard SV, Mantel N, Mc Pherson K, Peto J, Smith PG: *Design and analysis of randomized clinical trials, requiring prolonged observation of each patient: II analysis and examples*. *Br J Cancer*; 35: 1-39; 1975.
- 12) Rothmans K J: *Spermicide use and Down's syndrome*. *American Journal of Public Health*. 72: 399-401, 1982.
- 13) Rothmans K J, Greenland S: *Modern Epidemiology*. 2d ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998.
- 14) Sardu C, Contu C: *Review on significance debate*. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*; 47: 114-118, 2006.
- 15) Schlesselman JJ: *Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis*. New York: Oxford University Press, 1982.
- 16) Signorelli C: *Elementi di metodologia epidemiologica*. SEU, Roma, 1995.
- 17) Vanini GC, Calamo-Specchia FP: *Igiene e metodologia epidemiologica*. UTET-USES, Torino 1990.
- 18) Wasserteil-Smoller S: *Biostatistics and epidemiology*. Spering-Verlag, New York, 1990.
- 19) Wilson R, Crouch EAC: *Risk assessment and comparison: an introduction*. *Science*, 236: 267-270, 1987.
- 20) StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 8.0*. College Station, TX: Stata Corporation, 2005.

## Bibliografia

- 1) Armstrong BK, White E, Saracci R, *Principles of exposure measurement in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1992.
- 2) Beaglehole R, Bonita R, Jellstrom T: *Basic epidemiology*. WHO Geneva 1983.
- 3) Clayton D, Hills M: *Statistical model in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1993.
- 4) Cornfield J. *A statistical problem arising from retrospective studies*. In *proceedings of Third Berkeley Symposium vol.4*, ed J. Neyman 135-148 Berkeley CA: University of California Press, 1956.
- 5) Christensen E: *Multivariate survival analysis using Cox's regression model*. *Hepatology*; 7, N° 6: 1346-1358, 1987.

Request reprints from:  
 Prof. ROSARIO CARUSO  
 Cattedra di Anatomia Patologica  
 Padiglione D  
 Policlinico Universitario  
 98100 Messina  
 (Italy)