

SEMINARI DI CULTURA MATEMATICA

**LA STATISTICA IN MEDICINA:
ESEMPI, RISULTATI E
PROSPETTIVE**

Anna Maria Paganoni



Laboratorio MOX

Modellistica e Calcolo Scientifico

Dipartimento di Matematica

Politecnico di Milano

Milano, 07 Giugno 2006

Studio Biostatistico: definizione

Tentativo di definizione:

Fattori/Trattamenti

- Fattori predisponenti (età, sesso, esposizione al fumo,...)
- Trattamenti (farmaco, intervento chirurgico, placebo,...)

Effetto



Evento

- Malattia (infarto del miocardio,...); condizione predisponente una malattia (ipercolesterolemia,...)
- Risposta del soggetto

Misurazioni su soggetti biologici caratterizzati da alta variabilità fenotipica

Implicazioni etiche: comitati etici per l'approvazione di uno studio biostatistico

Studio Biostatistico: caratteristiche

- Modello statistico – probabilistico per trattare la variabilità fenotipica e analizzare i risultati dello studio
- Inferenza: passaggio dal campione alla popolazione
- Protocollo dello studio che regoli la conduzione dello studio e l'interpretazione delle analisi statistiche
- Confronto tra gruppi: con o senza fattori di rischio/ sottoposti o no al trattamento (gruppo di trattamento/gruppo di controllo)
- Omogeneità tra i gruppi a confronto durante tutto il corso dello studio

Studio Biostatistico: classificazione (1)

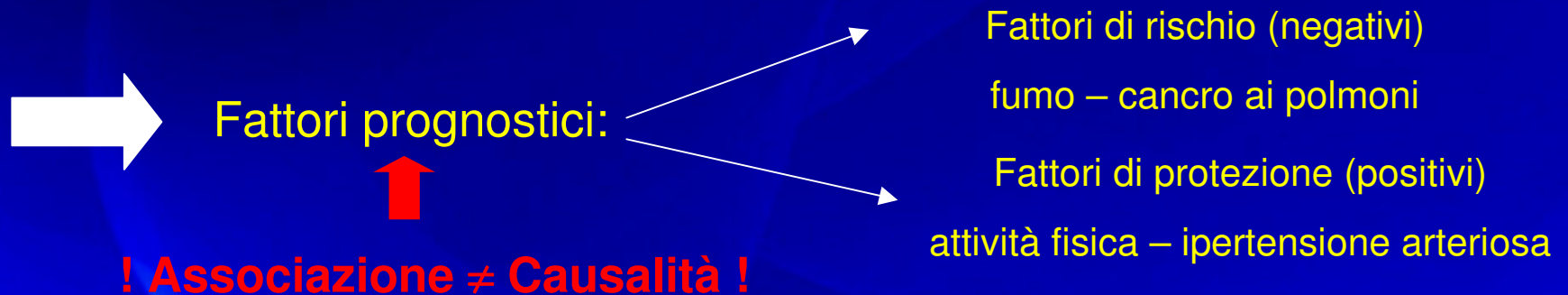
Studio osservazionale o epidemiologico:

lo sperimentatore non controlla l'assegnazione dei soggetti al gruppo di controllo o a quello di trattamento

Caratteristica = fattore demografico (età, sesso), comportamentale (numero di sigarette fumate al giorno) ambientale (esposizione ad un polline), dato di laboratorio (livello di colesterolo), fattore genetico...

Evento = insorgenza o diagnosi della malattia in esame (cancro ai polmoni, infarto del miocardio,...)

Effetto = osservare l'entità dell'associazione tra caratteristica ed evento



Il paradosso di Simpson: fumare allunga la vita?

Studio osservazionale sulle disfunzioni della tiroide (1972 – 1974): coinvolti un sesto degli elettori di Whickham, Gran Bretagna.

Tra i soggetti inclusi 1314 donne vennero classificate come “Current smokers” o come “Never having smoked”.

Tutti i soggetti vennero riesaminati 20 anni dopo (studio di follow – up).

	Fumatrici (trattamento)	Non Fumatrici (controllo)
Num. all'inizio	582	732
% di decessi	23.8	31.4



Fumare allunga la vita!

Il paradosso di Simpson: fumare allunga la vita?

Analisi dei dati classificando i soggetti secondo l'età all'inizio dello studio

Età all'inizio dello studio	Fumatrici		Non fumatrici	
	Numerosità	% decessi	Numerosità	% decessi
18 – 24	55	3.6	62	1.6
25 – 34	124	2.4	157	3.1
35 – 44	109	12.8	121	5.7
45 – 54	130	20.8	78	15.3
55 – 64	115	43.3	121	33.0
65 – 74	36	80.6	129	78.3
> 75	13	100.0	64	100.0

% decessi (ponderata) tra le Fumatrici =

$$(3.6 \times 117 + 2.4 \times 281 + \dots + 100 \times 77) / (117 + 281 + \dots + 77) = 36.63$$

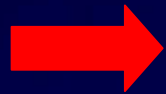
% decessi (ponderata) tra le Non Fumatrici =

$$(1.6 \times 117 + 3.1 \times 281 + \dots + 100 \times 77) / (117 + 281 + \dots + 77) = 25.84$$

Studio Biostatistico: classificazione (2)

Studio sperimentale o clinico (trial):

lo sperimentatore esercita un controllo diretto sui fattori in studio



Riduzione del raggio di azione

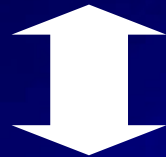
Assegnazione del trattamento



per gruppo di soggetti
(studio di comunità)



per ciascun soggetto =
unità sperimentale
(studio clinico)



- Randomizzazione
- Mascheramento (doppio cieco)

Studio Biostatistico: disegno dell'esperimento

Fattori sub – sperimentali:

- caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei soggetti inclusi nel campione (età, sesso, razza, storia clinica,...)
- trattamenti precedenti e concomitanti, ma non oggetto della sperimentazione
- centro clinico in cui si effettuano le rilevazioni (studi multicentrici)
- prognosi della patologia in studio (stadio delle neoplasie, correlazione dei fattori di rischio in patologie cardiovascolari...)

Un corretto disegno dell'esperimento dovrebbe controllare indirettamente i fattori sub – sperimentali ed, utilizzando metodi di analisi inferenziale che trattano la variabilità dei fenomeni, arrivare a stabilire un nesso di causalità tra fattore ed evento patologico.

La sperimentazione del vaccino di Salk

1916 Prima epidemia di poliomielite negli Stati Uniti

1950 Primi vaccini: quello studiato da Jonas Salk in laboratorio sembra il più promettente

1954 Il Public Health Service e la National Foundation for Infantile Paralysis (NFIP) conducono un esperimento di massa su circa 2 milioni di bambini della fascia di età più vulnerabile.

Esperimento della NFIP

- gruppo di controllo: bambini delle classi 1° e 3°
- gruppo di trattamento (vaccino di Salk): bambini di 2° con consenso dei genitori

I bambini di 2° senza assenso dei genitori non furono trattati.

Studio osservazionale con gruppo di controllo contemporaneo

 Confounding variables: ceto sociale, tasso di incidenza (malattia contagiosa)

La sperimentazione del vaccino di Salk

Nuovo disegno dell'esperimento!

- gruppo di controllo (placebo): 50% dei bambini con consenso dei genitori
- gruppo di trattamento (vaccino di Salk): 50% dei bambini con consenso dei genitori

Clinical trial con gruppo di controllo e in doppio cieco

Esperimento NFIP			Esperimento con controllo casuale (double – blind)		
	Numerosità	Tasso di polio (casi su 100.000)		Numerosità	Tasso di polio (casi su 100.000)
2° classe (trattati)	225.000	25	Trattamento	200.000	28
1° e 3° classe (controllo)	725.000	54	Controllo	300.000	71
2° (non trattati)	125.000	44	Non consenzienti	350.000	46

Le fasi di uno studio clinico

➤ FASE I

studio di piccole dimensioni su volontari per capire la farmacodinamica di una nuova sostanza ed in particolare la massima dose tollerata

➤ FASE II

studio di piccole dimensioni su pazienti selezionati per vedere eventuali prime indicazioni di efficacia del nuovo farmaco, valutarne la tossicità e stimare la minima dose efficace

➤ FASE III

studio di adeguate dimensioni su pazienti per provare la superiorità, vale a dire la migliore efficacia del nuovo trattamento rispetto ad un comparatore (migliore terapia correntemente usata / placebo)

➤ FASE IV

studio di sorveglianza e di ulteriore sperimentazione di un trattamento già immesso sul mercato, controllo di effetti tossici collaterali sulla popolazione reale che utilizza il farmaco

La prova clinica: il protocollo

INTERAZIONE PROTOCOLLO - STATISTICA

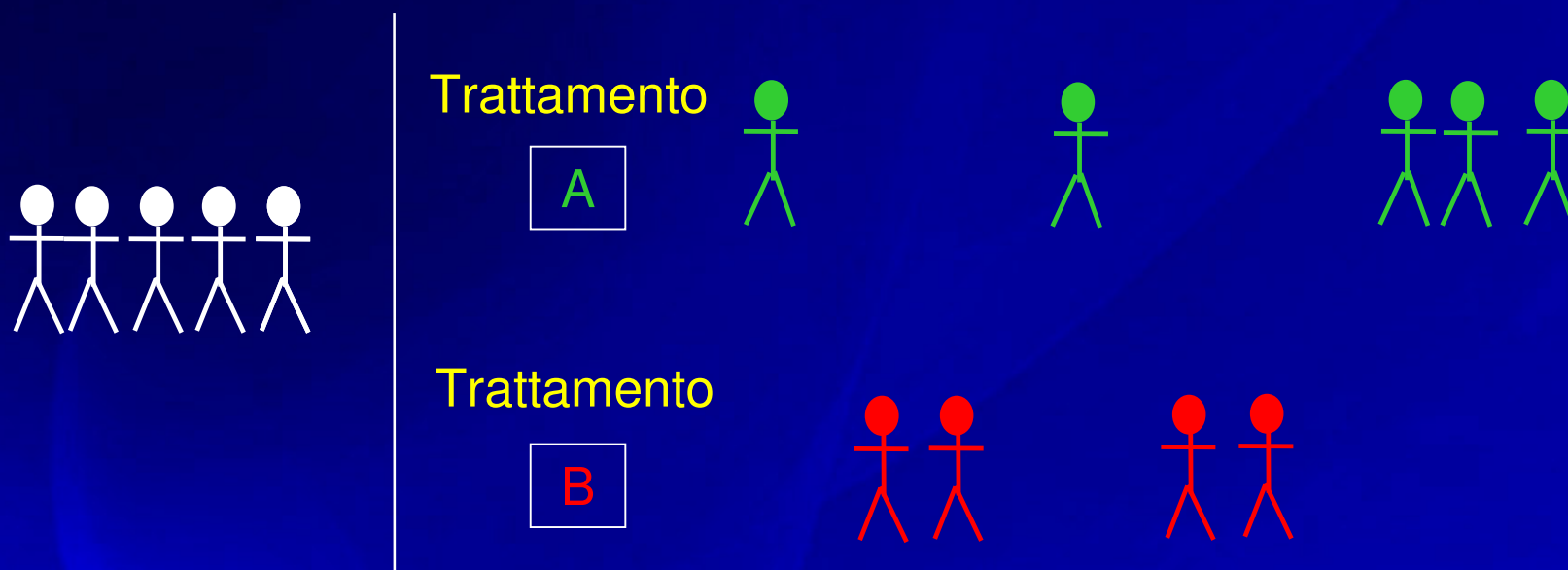
- specificazione della variabile risposta (end point primario)
 - variabile dicotomica (giova al paziente: si / no, ...)
 - misurazione clinica di tipo continuo (pressione arteriosa sistolica, concentrazione enzimatica,...)
 - covariata positiva (tempo di sopravvivenza, intervallo libero da malattia,...)
- disegno dell'esperimento e scelta della numerosità campionaria
- scelta della tecnica di casualizzazione nel meccanismo di assegnazione dei pazienti ai trattamenti
- pianificazione delle analisi statistiche descrittive ed inferenziali previste

La prova clinica: un esempio pilota

Problemi etici: contrapposizione tra **etica individuale** (il meglio per il singolo paziente) ed **etica collettiva** (il meglio per la collettività futura)

Esempio di riferimento: confronto tra due trattamenti

A nuovo trattamento - B comparatore



!Randomizzazione + analisi statistica delle risposte ai trattamenti!

La prova clinica: un esempio pilota

Un esempio: test sulla differenza tra le medie delle risposte che assumiamo gaussiane con varianza uguale e nota

Trattamento

A



M_1, \dots, M_k, \dots i.i.d. $N(\mu_A, 1)$

B



N_1, \dots, N_k, \dots i.i.d. $N(\mu_B, 1)$

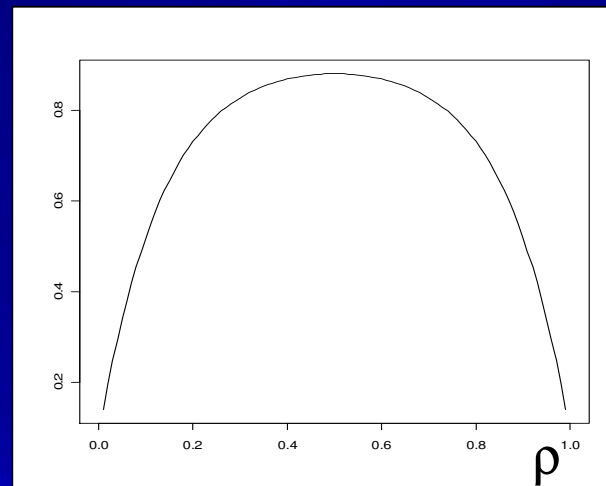
Test d'ipotesi :

$$\begin{cases} H_0: \Delta = \mu_A - \mu_B = 0 \\ H_1: \Delta = \mu_A - \mu_B > 0 \end{cases}$$

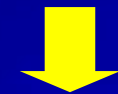
Su n pazienti

$$n_A = \rho n \quad n_B = (1-\rho)n$$

Potenza (per un fissato Δ_0 di rilevanza clinica)



Potenza max

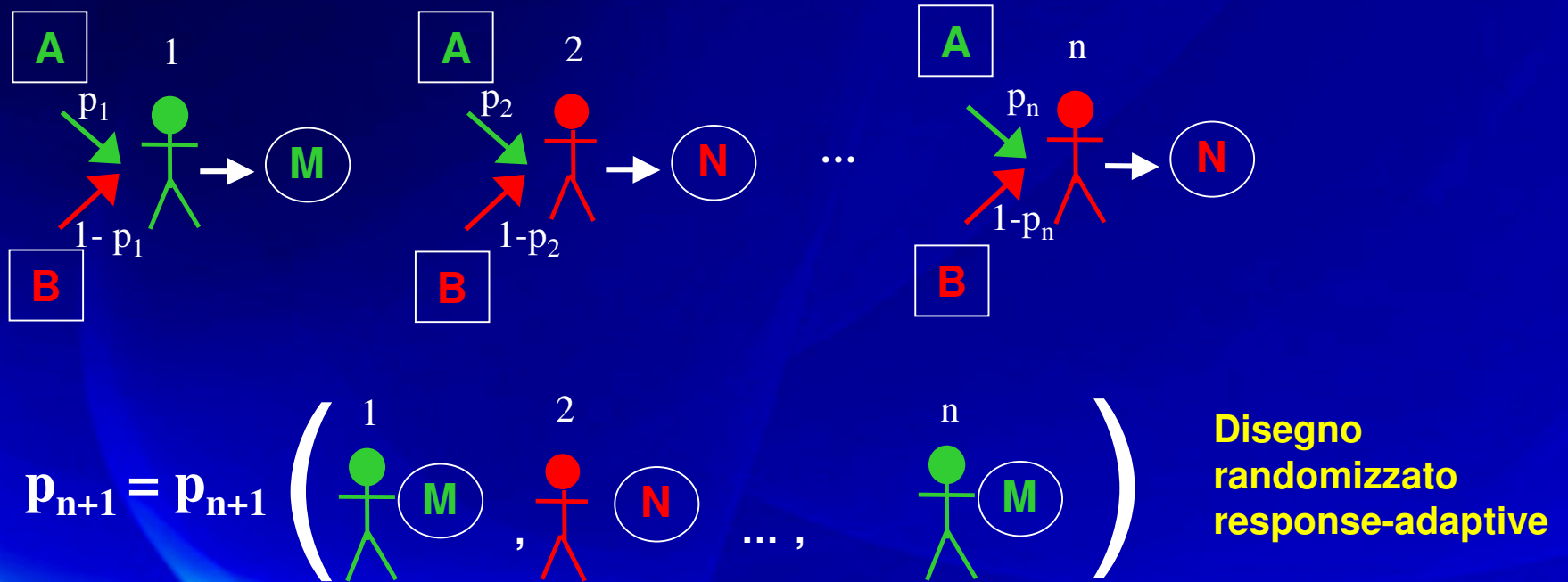
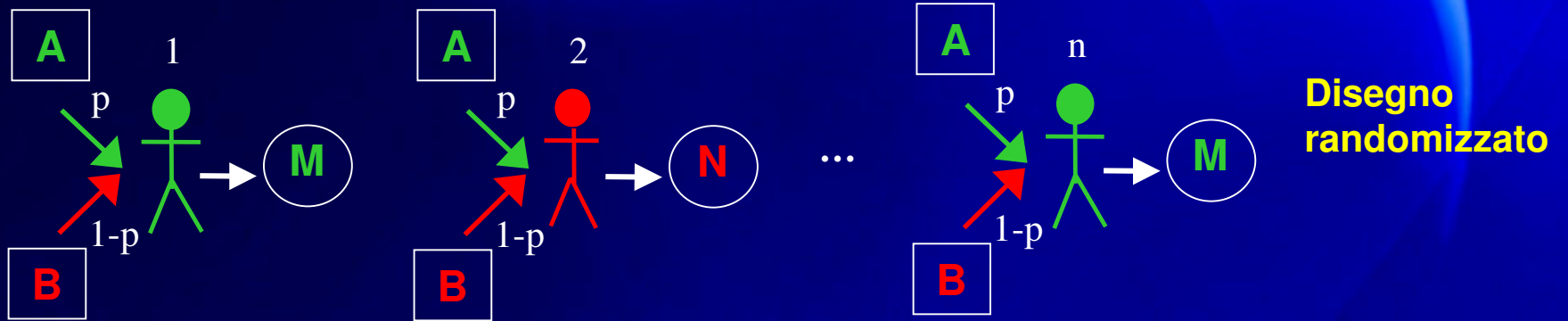


$$\rho = 0.5$$

esperimento

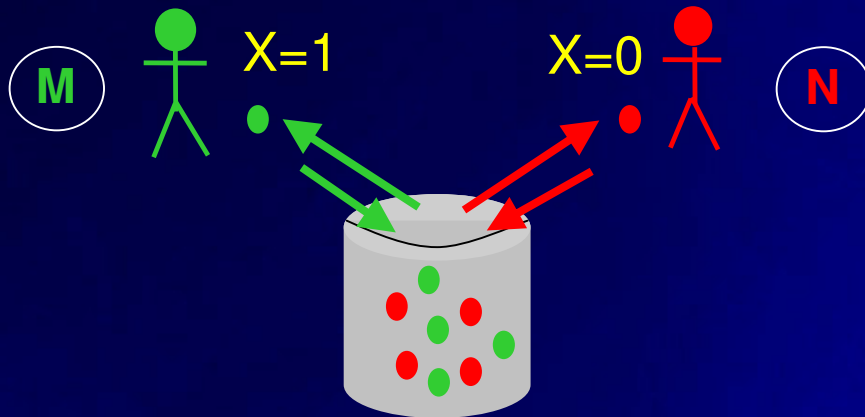
bilanciato

Disegno randomizzato



Disegni randomizzati

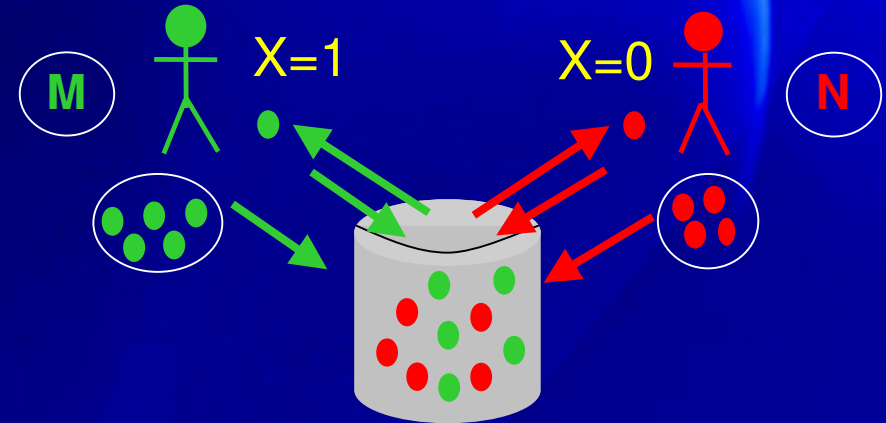
Disegno randomizzato



$v_0 = \#$ verdi iniziali
 $r_0 = \#$ rosse iniziali

$$p = \frac{v_0}{r_0 + v_0}$$

Un disegno rand. response-adaptive: urna con rinforzo aleatorio



$v_0 = \#$ verdi iniziali
 $r_0 = \#$ rosse iniziali

$$p_{n+1} = \frac{v_0 + \sum_{i=1}^n X_i M_i}{r_0 + v_0 + \sum_{i=1}^n X_i M_i + \sum_{i=1}^n (1 - X_i) N_i}$$

Se $E[M] > E[N]$ il disegno adattivo tende asintoticamente a $p = 1$

Valutazione del disegno adattivo

Ampiezza del campione
n fissata

Default plan

Dimensione campione: n

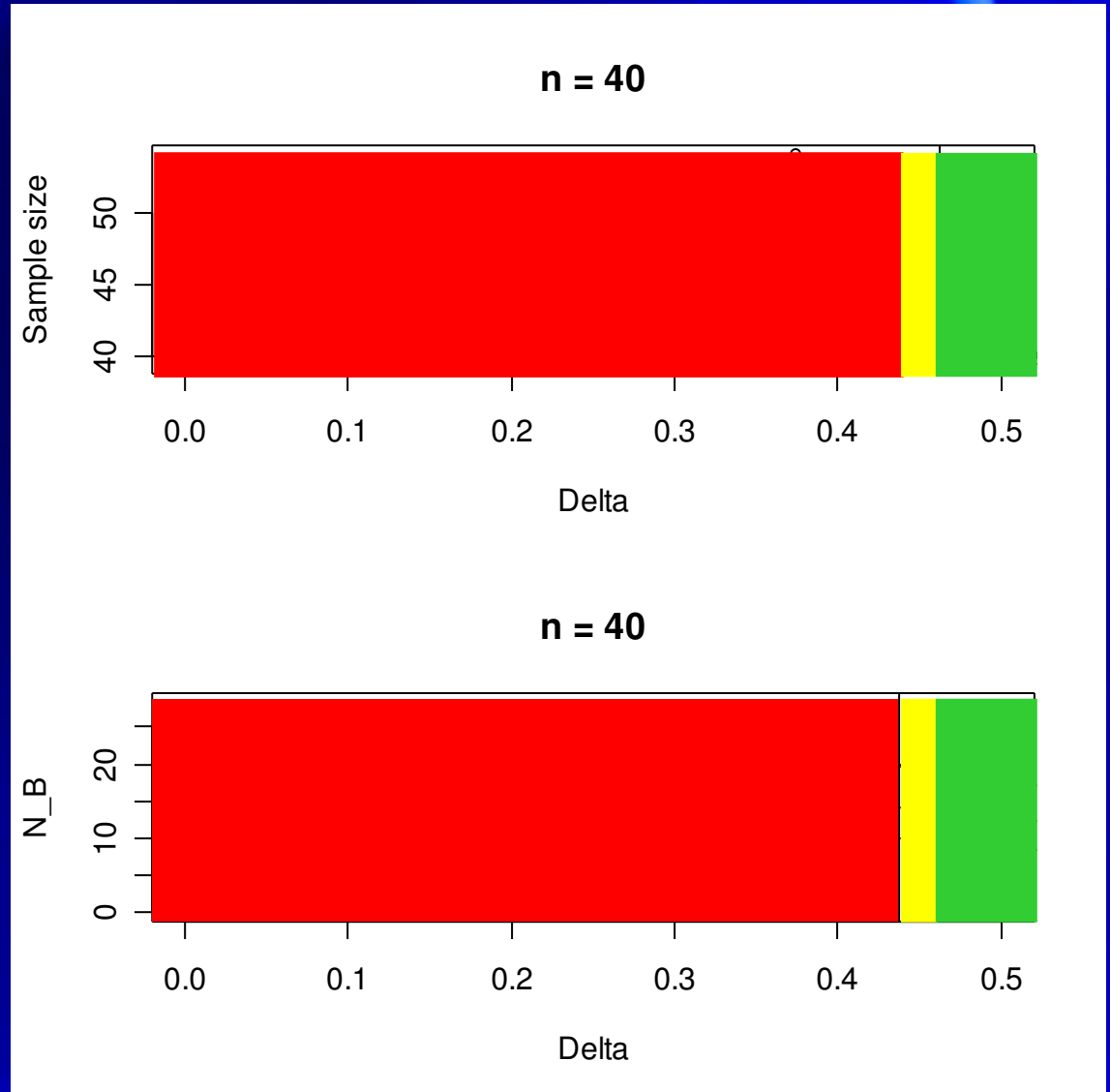
Tattamento A: n/2

Tattamento B: n/2

Response adaptive plan

Al variare di Δ determiniamo
(via simulazione):

- $n^* = n^*(\Delta)$ per avere uguale
potenza del default plan
- Distribuzione di N_B



Bibliografia

1. Appleton, D.R., French, J.M., Vanderpump, M.P. (1996) Ignoring a Covariate: An Example of Simpson's Paradox. *The American Statistician*, **50**, 340-341
2. Baccheri, A., Della Cioppa, G. (2004). *Fondamenti di ricerca clinica*. Springer.
3. Freedman, D. (1999). From Association to Causation: Some Remarks on the History of Statistics. *Statistical Science*, **14**, 243 – 258.
4. Freedman, D., Pisani, R., Purves, R. (1991) *Statistics*, Norton, New York.
5. May, C., Paganoni, A.M. e Secchi, P. (2005). On a two-color generalized Polya urn, *METRON*, **LXIII**, 115-134.
6. Muliere, P., Paganoni, A.M. e Secchi, P. (2005). A randomly reinforced urn, to appear in *Journal of Statistical Planning and Inference*.
7. Paganoni, A.M., Secchi, P. (2005). A numerical study for comparing two response-adaptive designs for continuous treatment effects. *MOX - Report n. 65*.
8. Rosenberger, W.F., Lachin, J.M. (2002) *Randomization in Clinical Trials*. Wiley