



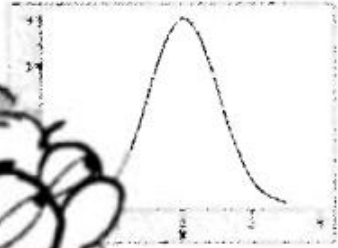
# L'IMPORTANZA DELLA STATISTICA PER LA RICERCA CLINICA IN MEDICINA

DOTT. ALESSIO SIGNORI,  
RICERCATORE IN BIOSTATISTICA

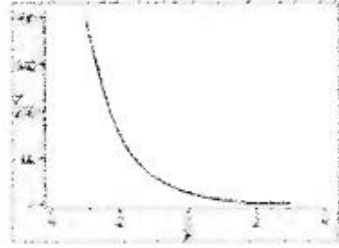
Dipartimento di Scienze  
della Salute, Università  
di Genova

# DISTRIBUTION CENTER

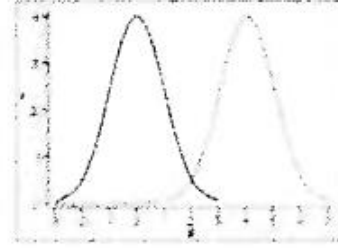
NORMAL PEOPLE



MEDICAL PATIENTS



STATISTICIANS



Walt Anderson

- **La statistica è una disciplina  
NUOVA**
- **La statistica ha rivoluzionato  
il nostro mondo più del  
bosone di Higgs**

**L'**estate della maturità. Mancano ancora mesi a quel carosello di prove, interrogazioni, commissioni e votazioni finali ma per i diciottenni di oggi è già tempo di decidere «cosa fare da grandi». Superato il tradizionale bivio ovvero se andare a lavorare subito o continuare gli studi, il dilemma tra i banchi di scuola è solo uno: «Quale facoltà universitaria scegliere?». Non c'è corso di orientamento o consiglio di parenti e amici che aiuti a scegliere il rebus. La scelta è di quelle difficili anche perché può determinare la carriera lavorativa e soprattutto le chance di occupazione dei giovanissimi. Una fascia di popolazione che non sempre conosce i meccanismi del mercato del lavoro e i suoi sviluppi recenti. Senza chiedere in un cassetto inclinazioni personali e passioni, può essere utile cercare di capire per tempo quali sono gli ambiti di studio in grado di garantire le migliori chance di lavoro. Dettaglio non trascurabile se consideriamo che l'Italia è un Paese con un alto tasso di disoccupazione giovanile, oltre il 30 per cento, e paradossalmente con mi-

**Tra il 2018 e il 2022 il mercato del lavoro avrà bisogno di 778 mila laureati. In media ogni anno oltre 155 mila**

gliaia di aziende che non trovano lavoratori in possesso delle competenze richieste. Per dirla in termini tecnici siamo il Paese dell'eterno mismatch tra domanda e offerta.

**Conoscere il mercato**

La prima «buona» notizia per chi sceglierà di rimanere sui libri è che visto il basso numero di laureati in Italia questi sono molto ambiti da aziende e pubblica amministrazione. A dirlo sono le statistiche secondo l'analisi, «Previsioni del Fabbisogno Occupazionale in Italia a medio termine», realizzata da Unioncamere, Anpal e Sistema Informativo Excelsior, tra il 2018 e il 2022 il mercato del lavoro avrà bisogno di 778 mila laureati. In media ogni anno ne «serviranno» oltre 155 mila. Un fabbisogno che sarà costituito per il 42 per cento da dipendenti nel settore privato, per un terzo da dipendenti nel settore pubblico e per un quarto da autonomi. Come orientarsi quindi post maturità? Il primo passo è guardare oltre i numeri complessivi. Occorre studiare le differenze di occupabilità legate all'ambito di studi scelto. E uno strumento utile è la classifica di Unioncamere delle facoltà che garantiscono maggiori possibilità di impiego. Un'analisi ottenuta incrociando due dati: da una parte la domanda del mondo del lavoro e

# CLASSIFICA STATISTICA BATTE INGEGNERIA

di Diana Cavalcoli

Si avvicina l'ostacolo della maturità (tra pochi mesi) ma è già tempo di pensare alla facoltà da scegliere. Ci sono buone notizie: in Italia il numero di laureati è basso e, fatta eccezione per l'insegnamento, per chi cerca lavoro prevalgono le materie scientifiche

**L'**altra il numero di neo-laureati che ogni anno escono dai nostri atenei.

**Il primato**  
La notizia piacerà poco agli umanisti ma, fatta eccezione per l'insegnamento, ambito in cui si prevedono molti nuovi ingressi, le prime posizioni sono occupate dalle cosiddette materie Stem.

**Fatta eccezione per l'insegnamento, le prime posizioni sono occupate dalle cosiddette materie Stem**

matica, statistica, fisica o informatica. Branche del sapere che storicamente danno la possibilità di inserirsi con facilità nel mondo del lavoro sia in Italia che all'estero perché basate su competenze verticali, fondamentali al tempo del digitale e del big data. Non si tratta però di un paradiso per tutti. L'indagine di Unioncamere segnala diversi gruppi a rischio disoccupazione. In fondo alla classifica troviamo i laureati del gruppo geo-biologico, in crisi anche più dei colleghi architetti o letterari. A fronte di oltre 45 mila neo-laureati il fabbisogno previsto per queste facoltà è di appena 22.700 posti. Appena lo 0,5 per cento dell'offerta. Nel report si parla di «chiaro situazione di eccedenza, e quindi prospettive di occupabilità veramente difficili». Si conferma invece vincente la scelta di studiare Ingegneria, facoltà che presenta una occupabilità alta per i nuovi laureati e che garantisce tassi di occupazione sopra il 90 per cento come certificato anche dall'ultima indagine di Almalaurea a 5 anni dal titolo di studio. Buone chance poi per Medicina e per tutte le professioni sanitarie. E questo per via dei futuri pensionamenti in programma negli ospedali. In difficoltà invece gli laureati ad Agraria che si collocano in ultima posizione per possibilità di impiego.

**Umanisti con chance**

Se si è appassionati di lettere, filosofia o storia non bisogna però disperare. Anche per gli umanisti esistono buone prospettive di trovare lavoro. I tassi di occupazione di questa fascia di laureati restano positivi, tra il 75 e l'80 per cento a cinque anni dal titolo. Ovviamente andrà meglio a chi sceglierà lauree richieste. Per chi punta ad insegnare ad esempio trovare un impiego sarà più facile: i laureati di questo gruppo nei prossimi cinque anni saranno 43.300 a fronte di un fabbisogno previsto di oltre 50 mila unità. Quindi ci saranno pochi posti per tante candidature. Unioncamere precisa però «che il fabbisogno scoperto potrebbe essere colmato dai laureati dei vari indirizzi nelle rispettive materie di insegnamento, con particolare riferimento al gruppo letterario». Seguono i laureati in Economia perché nei prossimi cinque anni ci sarà

**PROGRAMMAZIONE 2019**

Si rappresenta alle imprese aderenti al Fondo, o che intendono aderirvi, quanto segue.

**CONTO FORMAZIONE DI IMPRESA CONTO FORMAZIONE DI RETE**

veniva confermata la possibilità di accedere alle risorse accantonate sui propri Conti, secondo tempi e modi dalle stesse ritenuti più opportuni e sulla base delle "risorse" previste nel calendario delle attività 2018, pubblicato sul sito del Fondo Cassioni di valutazione anno 2018.

**CONTO FORMAZIONE DI SISTEMA**

è prevista l'emanazione di Avvisi di finanziamento di piani formativi e/o di progetti quadro per circa 30 milioni di euro. Il periodo per la pubblicazione dei primi Avvisi è fissato entro marzo 2019. Saranno poi emanati nuovi avvisi entro luglio e fine anno.

**NON SEI ANCORA ADERENTE? ADERISCI E FAI FORMAZIONE**

**Il Fondo Formazienda finanzia la formazione delle imprese aderenti**

Sono tre i conti e l'opportunità delle aziende per accedere a finanziamenti:

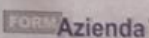
- Conto Formazione di Sistema (deducibile alle IMU e a quelle imprese)
- Conto Formazione di Impresa (permutato per le medie e grandi aziende)
- Conto Formazione di Rete (visivo per gruppi di imprese sempre uniti).

Visita il sito [www.formazienda.com](http://www.formazienda.com) per le modalità di adesione e la consultazione degli Avvisi aperti.

14/07/2018 14/07/2018

14/07/2018 14/07/2018

14/07/2018 14/07/2018



INSIEME PER CRESCERE



«Ci sono tanti bei libri sulla razionalità e l'irrazionalità umana, ma soltanto uno è un capolavoro. Questo capolavoro si chiama *PENSIERI LENTI E VELOCI*, di Daniel Kahneman.»  
FINANCIAL TIMES

# PENSIERI LENTI E VELOCI



DANIEL  
KAHNEMAN

— PREMIO NOBEL PER L'ECONOMIA —

MONDADORI

## Fenomeni causali vs fenomeni casuali

**D. Kahneman (Nobel 2002):**

*Il modo di ragionare comune non si basa sui concetti di probabilità*

*Tendiamo a dare spiegazioni causali ad ogni accadimento casuale*

Alcune percezioni sbagliate

## REGRESSIONE VERSO LA MEDIA

Evento = relazioni causali + casualità

Sugli eventi estremi la casualità gioca un ruolo importante

Durante gli addestramenti dell'aeronautica militare USA, i generali sostengono che i rimproveri a chi sbaglia sono più efficaci delle lodi a chi fa bene:

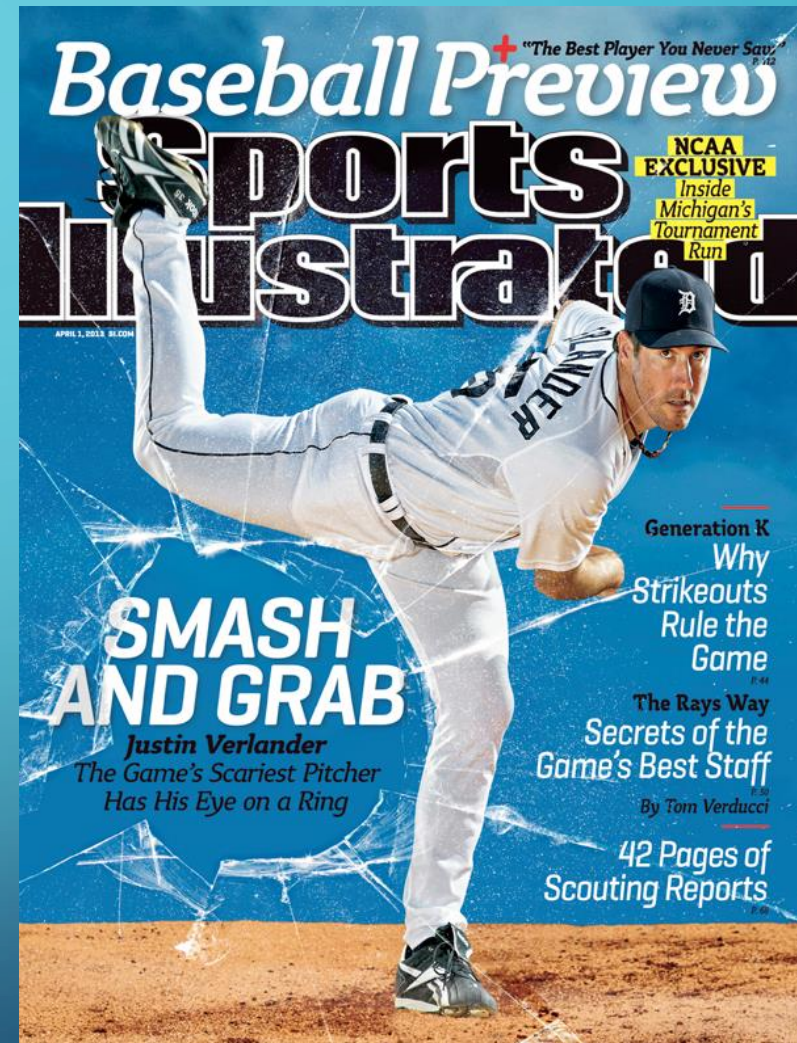
«Dopo aver urlato contro i piloti che hanno volato male, la volta dopo fanno meglio, mentre spesso quelli lodati per il loro buon volo, la volta dopo peggiorano»





## La iella di Sports Illustrated

C'è la leggenda metropolitana che chi appare sulla copertina di Sports Illustrated l'anno dopo fa un campionato disastroso

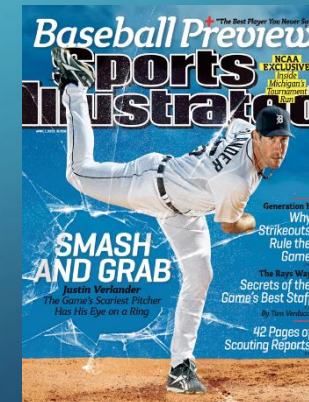




Rimproveri causano miglioramenti



La iella causa un'annata sfavorevole



Rimproveri causano miglioramenti



## Regression to the mean

Se accade un evento «estremo» in larga misura questo sarà dovuto al caso (ad una fluttuazione casuale)  
Alla volta successiva l'evento tenderà a tornare ad un valore «più normale»

La iella causa un'annata sfavorevole

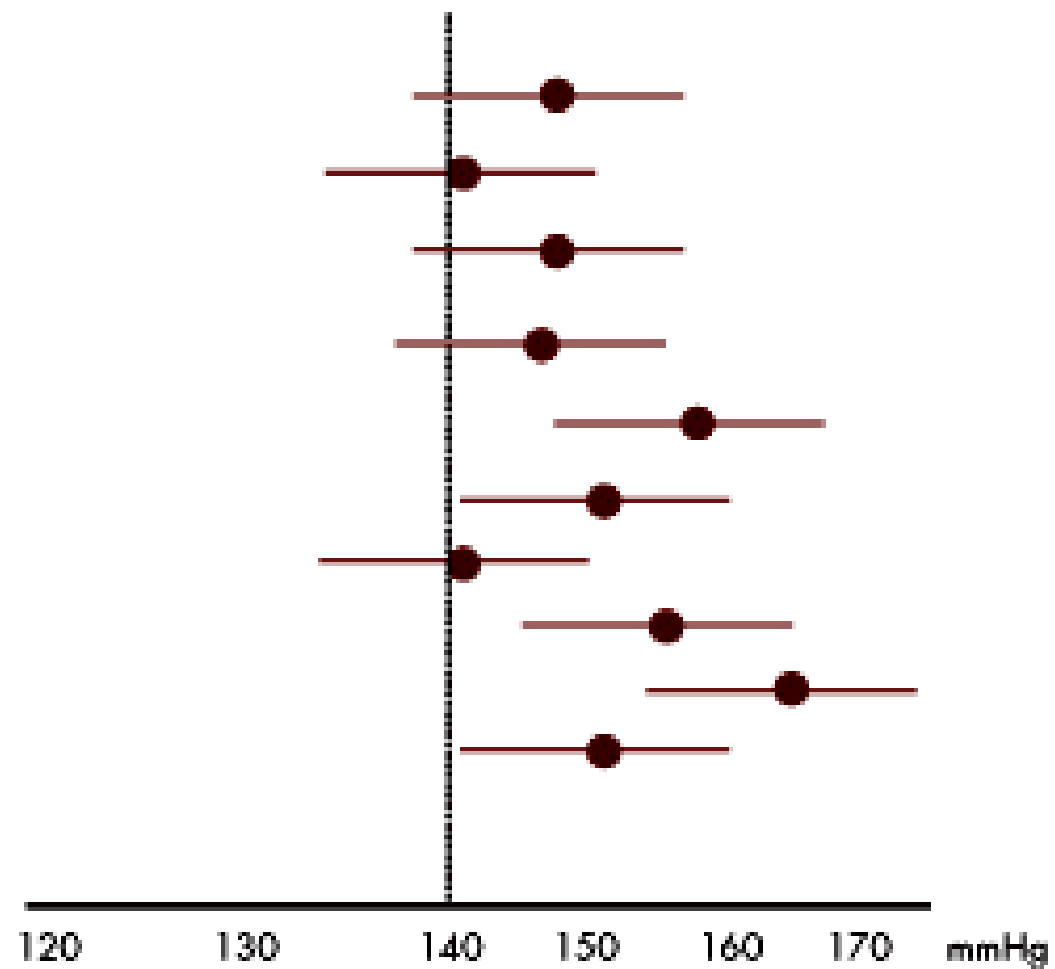


# ESEMPIO

- Il medico: decisione diagnosi/terapia in base a valori </> soglia
- Es: Pressione arteriosa (soglia: 140 mmHg)
- Molti individui che presentano valori oltre soglia si ricollocano al di sotto se la misura viene ripetuta



FIGURA 5.6 •



*I pazienti con pressione sistolica media (●) vicino al punto di cut-off (140 mmHg) hanno un range di valori che sconfinava nella normotensione (<140 mmHg).*

# LA REGRESSIONE VERSO LA MEDIA

Le cose lasciate a sè stesse tendono a tornare verso il loro valore normale (medio) qualunque esso sia

Necessità di un **gruppo di controllo** concomitante

Gli addestratori avrebbero dovuto dividere i piloti in due gruppi. Un gruppo non avrebbe dovuto subire rimproveri, l'altro essere rimproverato se faceva male. Se quelli rimproverati avessero migliorato di più di quelli non rimproverati, allora il miglioramento si poteva attribuire al rimprovero





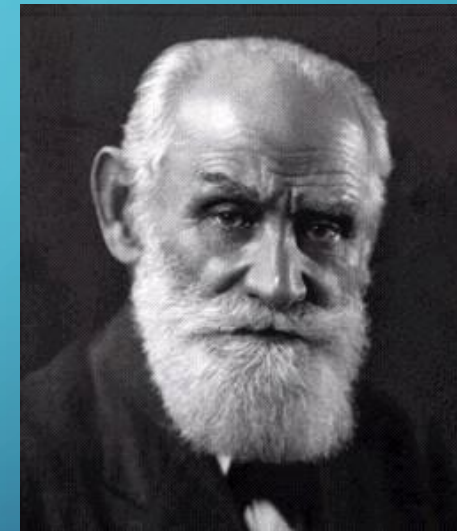
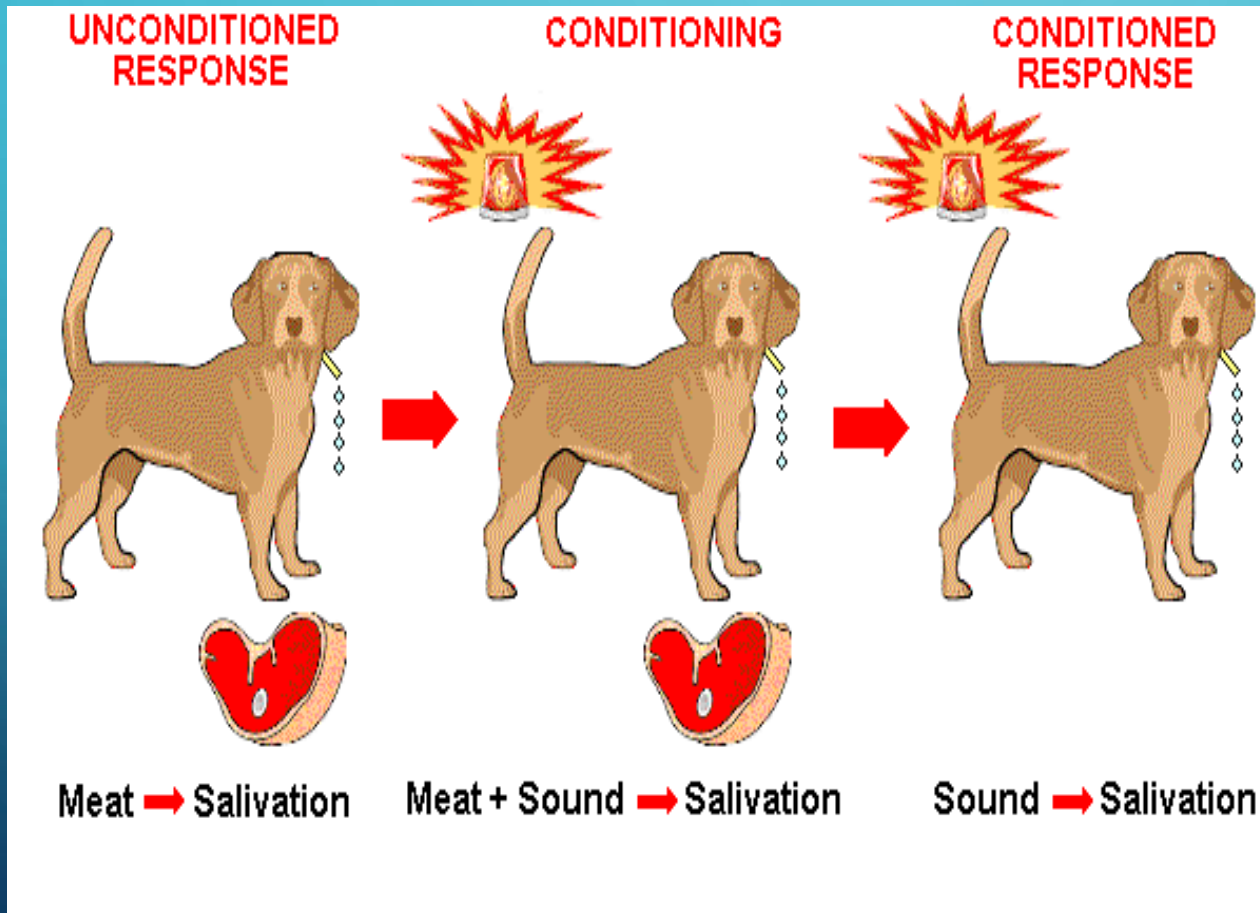
# EFFETTO PLACEBO

Miglioramento dovuto al fatto di ricevere un trattamento.

Meccanismi sconosciuti.

Rilevato anche su variabili “oggettive”.

# Come lavora un placebo? Conditioning



Ivan Pavlov  
(1869-1936)

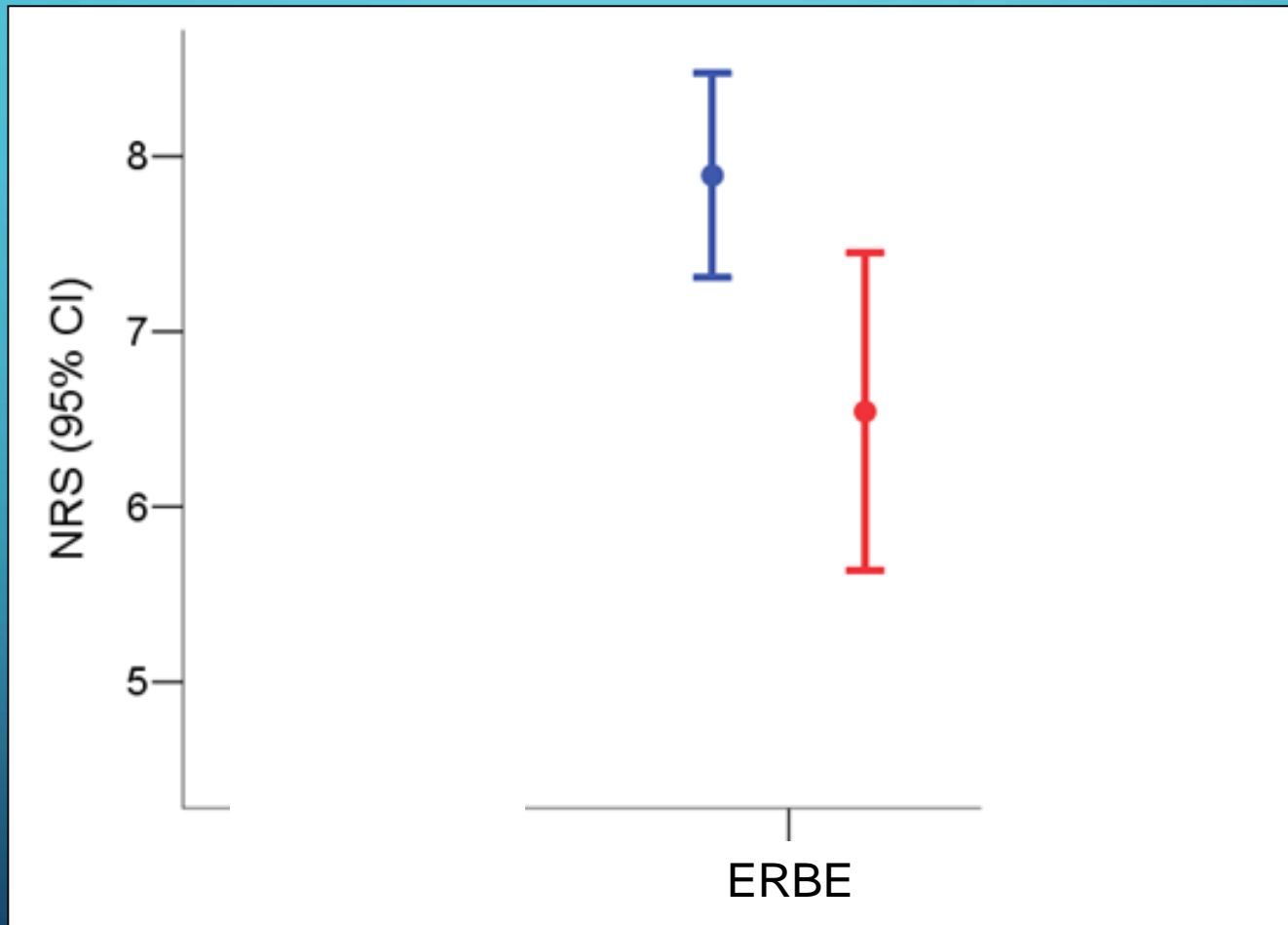
## Esempio clinico: «conditioning»

- Giovani asmatici
- Somministrazione di beta2-mimetici accoppiati con aroma di vaniglia
- Successivamente mostrarono miglioramento significativo a livello bronco-polmonare esclusivamente con inalazione di aroma di vaniglia.

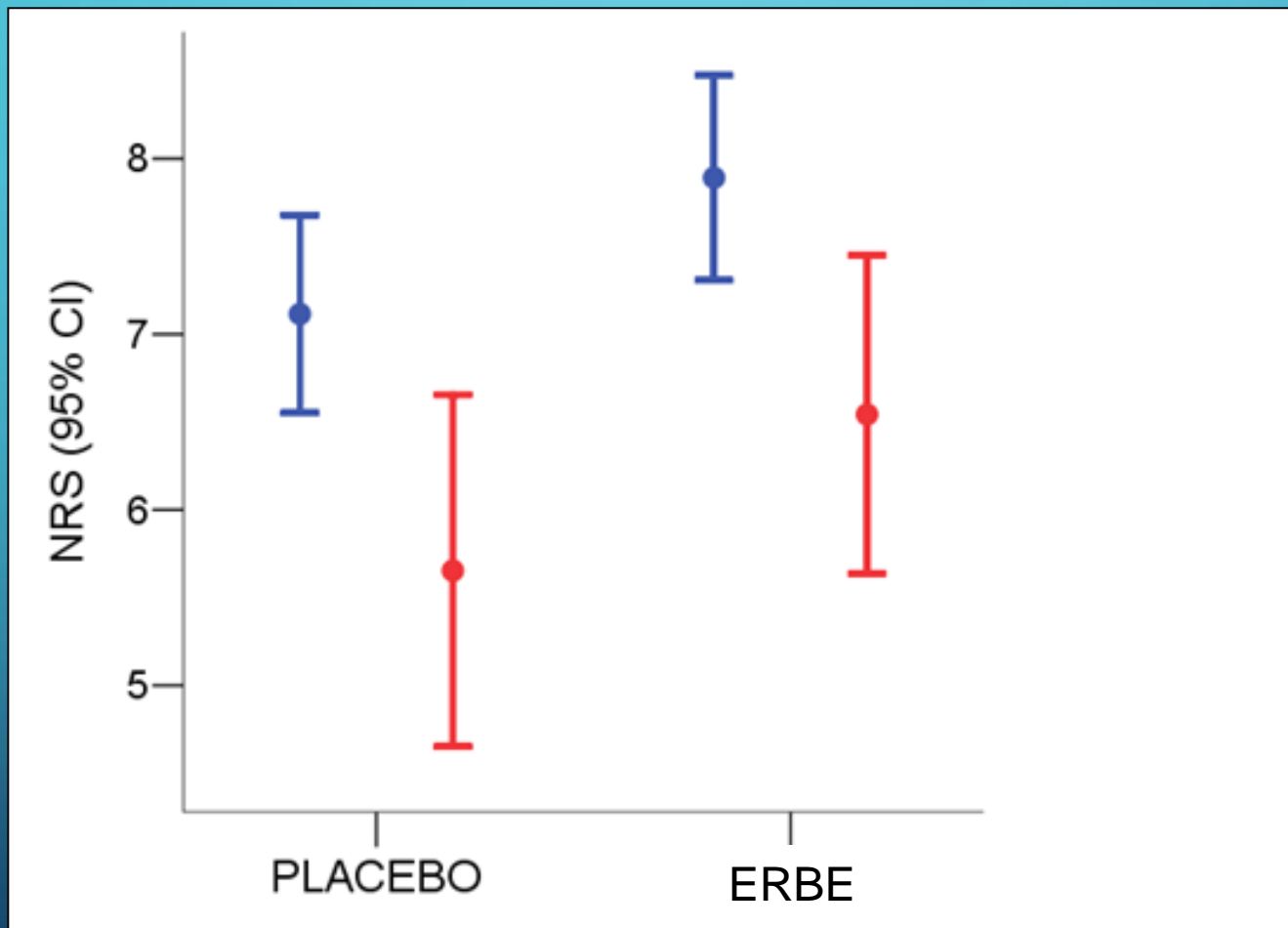
(Psychoneuroimmunology 1998)



# Effetto placebo: erbe per il dolore in pazienti con sclerosi multipla



# Effetto placebo: erbe per il dolore in pazienti con sclerosi multipla



# Welcome to the **WILL ROGERS** Home Page



*Will Rogers*  
**1879-1935**



*Howdy!*

- American-Cowboy Humorist •
- Part-Cherokee Indian •
  - Trick Roper •
  - Ziegfeld Follies Star •
  - Radio Commentator •
- Star of 71 Motion Pictures •
- Syndicated Newspaper Columnist •
  - Author •
  - Philosopher •
  - Philanthropist •

# IL FENOMENO DI WILL ROGERS

Quando gli Oakies\* sono migrati in California, è aumentato il quoziente intellettuale di entrambi gli Stati.

*\* contadini poveri dell'Oklahoma durante le migrazioni all'Ovest*





## **Prognosi del tumore al polmone localizzato:**

**anni 70: sopravvivenza media 9 mesi (6-24 mesi)**

**anni 90: sopravvivenza media 11 mesi (8-24 mesi)**

## **Prognosi del tumore al polmone metastatico:**

**anni 70: sopravvivenza media 3 mesi (1-6 mesi)**

**anni 90: sopravvivenza media 4.5 mesi (1-8 mesi)**

Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK.

*The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer.*

N Engl J Med 1985;312:1604 –1608.

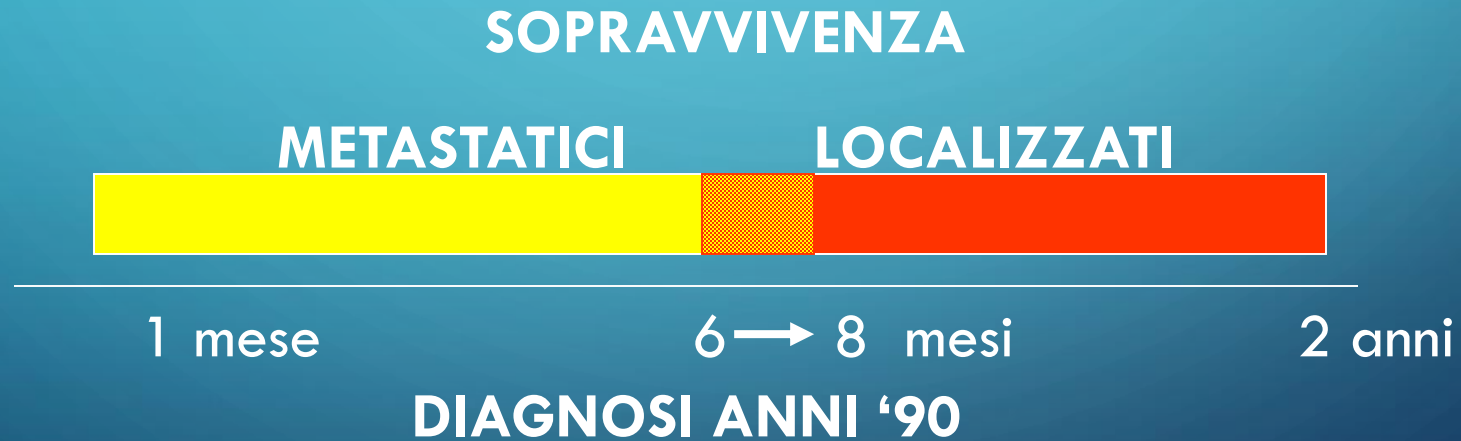
# IL FENOMENO DI WILL ROGERS

La sopravvivenza dei pazienti con cancro metastatico è peggiore di quella di tutti i pazienti con cancro localizzato



# IL FENOMENO DI WILL ROGERS

Negli anni 90 alcuni pazienti che erano classificati come localizzati vengono invece classificati come metastatici (TAC)





# IL FENOMENO DI WILL ROGERS

- Il confronto con gruppi di controllo storici è pericoloso (causa principale: miglioramento criteri di diagnosi)
- Per valutare miglioramenti prognostici bisogna confrontare due gruppi paralleli

# I FATTORI CONFONDENTI

**Relation Between Pet Ownership and Heart Rate Variability in Patients With Healed Myocardial Infarcts**

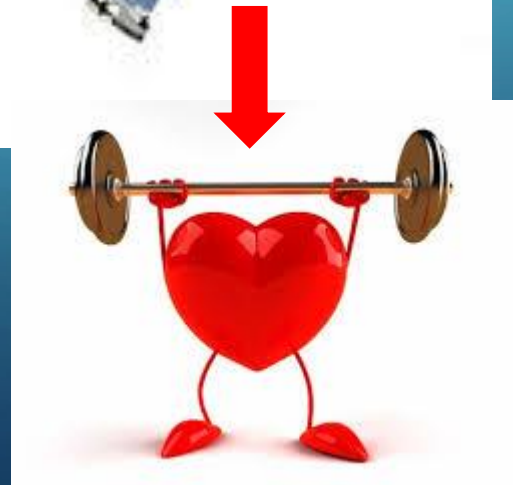
*Am J Cardiology, March 2003*

I sopravvissuti a un infarto hanno migliori prestazioni cardiache post-infarto se hanno un cane (ma non un gatto)



# I FATTORI CONFONDENTI

L'esercizio fisico è un fattore confondente : chi possiede un cane fa più esercizio fisico di chi non lo possiede, e l'esercizio fisico è associato a migliori prestazioni cardiache post-infarto



# Fattori confondenti - correzione

- L'effetto di un fattore confondente noto si può correggere in fase di analisi statistica
- L'associazione tra il fattore in studio e l'outcome si valuta "aggiustando" per il potenziale confondente
- Avere un cane ha un effetto sulla salute cardiaca post-infarto a parità di esercizio fisico?





# BIAS

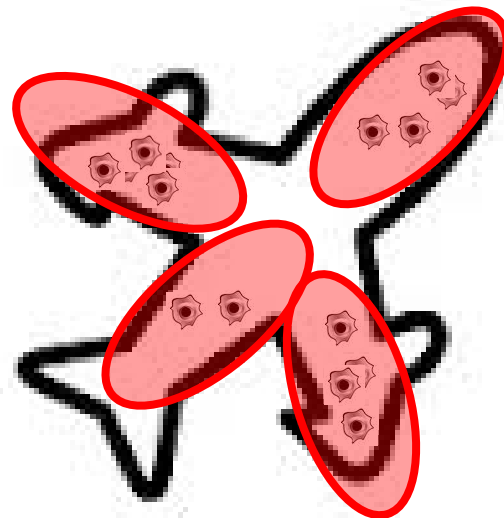
- Durante la seconda guerra mondiale la RAF (forza aerea britannica) subì numerose perdite a causa della contraerea tedesca.
- La RAF decise di aggiungere dei rinforzi ai propri aerei per ridurre le perdite
- I rinforzi erano costosi ed aumentavano il peso degli aerei

# BIAS

## Analisi degli aerei rientrati alla base



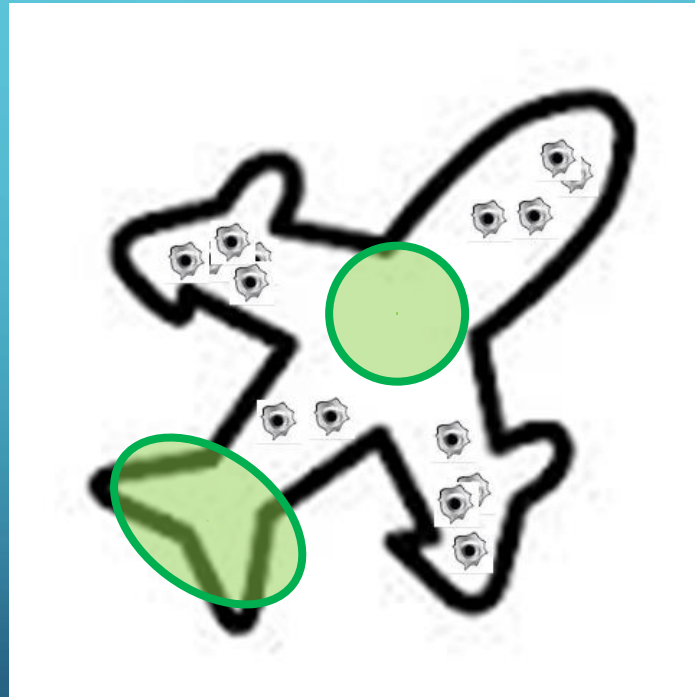
Le zone più colpite risultarono le ali, la punta e la coda



La conclusione iniziale fu di rinforzare le parti colpite più spesso

# Bias

Prima di procedere, la RAF chiese la consulenza di Ibrahim Wald, un economista austriaco, che suggerì di fare esattamente il contrario : quelle erano le parti danneggiate **degli aerei che erano tornati**



Wald suggerì di rinforzare le parti che non risultavano danneggiate negli aerei rientrati alla base (parte centrale e coda). La RAF diminuì drasticamente le perdite.

The background is a dark teal gradient. In the corners, there are decorative white line-art elements resembling circuit boards or neural networks, with lines connecting to small circles.

# LA STATISTICA IN MEDICINA E' FONDAMENTALE PER:

IMPOSTARE E  
CONDURRE  
UNA RICERCA

CAPIRE I  
RISULTATI DI  
UNA RICERCA



# METODI STATISTICI ALLA BASE DEL METODO SCIENTIFICO

La Ricerca Clinica moderna si  
fonda sul metodo scientifico

**EBM = Evidence Based Medicine**

# L'EVOLUZIONE DELLA MEDICINA

## CONTESTO CULTURALE TRADIZIONALE:

Il medico prende una decisione clinica in  
“SCIENZA E COSCIENZA”

# L'EVOLUZIONE DELLA MEDICINA

## “SCIENZA E COSCIENZA”

**SCIENZA:** Opinione (indipendente) del medico

**COSCIENZA:** Esclusivo interesse del paziente (stabilito dal medico)



**TERAPIA**  
(CONTRATTO TERAPEUTICO)

# OPINIONE DEL MEDICO (SCIENZA)

- Studi universitari
- ‘Esperti’
- Congressi
- Letture
- Esperienza personale
- Elaborazioni teoriche personali

# OPINIONE DEL MEDICO

## conseguenze

- Comportamenti eterogenei tra medici
- Garanzie per il paziente?
- Valore della competenza del singolo medico
- Competenza ?



# CONTESTO CULTURALE TRADIZIONALE

- L'evoluzione di una malattia in un paziente e' 'determinata' dalle terapie
- L'adeguatezza delle terapie praticate a un paziente e' valutata in base all'esito
- L'esito della malattia in un paziente e' merito/colpa del medico
- La competenza del medico e' determinata dai suoi 'successi'

# CONCEZIONE DETERMINISTICA DEL RAPPORTO CAUSA-EFFETTO

E' possibile:

- prevedere l'esito della malattia nel singolo paziente
- valutare gli effetti avuti da una terapia nel singolo paziente
- attribuire la colpa dell'insuccesso o il merito del successo alla terapia/medico
- prevedere gli effetti di una nuova terapia

# La rivoluzione della medicina moderna

	Tradizionale	Moderna
Oggetto	Malati/sofferenti (malattie acute/traumi)	Soggetti a rischio (malattie cronico-evolutive)
Scopo	Guarigione/ Palliazione	Riduzione del rischio
Filosofia	Deterministica	<u>Probabilistica</u>

# Crisi della medicina deterministica

1. L'evoluzione della malattia e' imprevedibile nel singolo caso
2. Non e' quindi possibile sapere se una terapia e' stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso
3. Non e' neppure possibile prevedere gli effetti di una terapia.
4. Non e' quindi possibile attribuire al medico meriti o colpe sull'esito di una malattia

# PARADIGMA TERAPEUTICO MODERNO

1. La malattia e' un processo caotico di estrema complessita' a esito imprevedibile (nel singolo caso)
2. Il comportamento delle malattie puo' essere descritto solo in termini probabilistici
3. L'effetto di una terapia puo' essere descritto solo in termini probabilistici



# PROCEDURE APPROPRIATE

Chi stabilisce e come quali sono le procedure appropriate?



Metodo scientifico



La valutazione dell'efficacia di una terapia richiede sperimentazioni formali, basate su principi statistici

# La medicina basata sull'evidenza (EBM)

## Applicazione dei risultati della ricerca alla pratica clinica

“Le decisioni cliniche, nell’assistenza al singolo paziente, devono risultare dall’integrazione tra l’esperienza del medico e l’utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, moderate dalle preferenze del paziente”

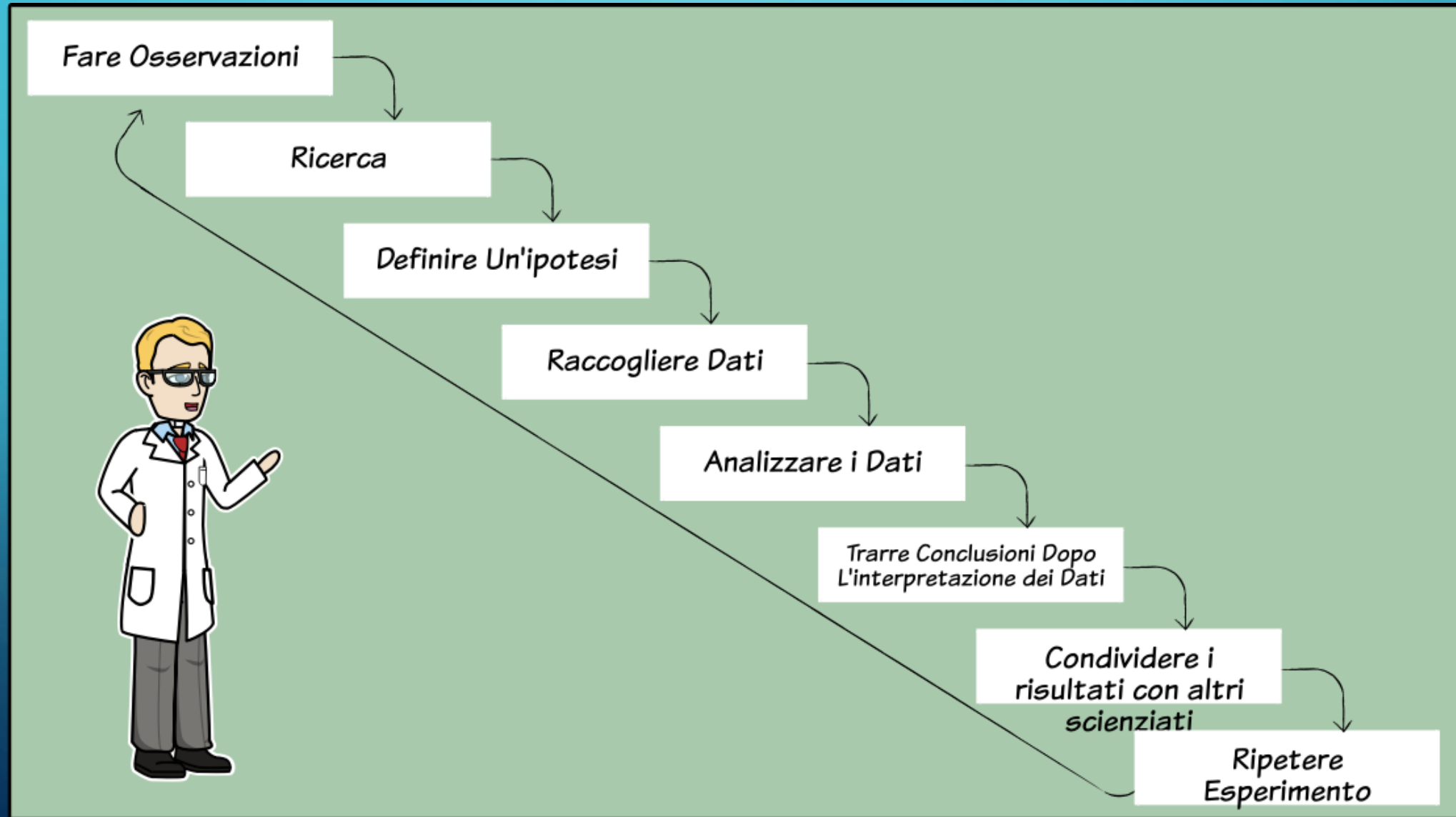
*Sackett, BMJ 1996*

# La medicina basata sull'evidenza (EBM)

Applicazione dei risultati della ricerca alla  
pratica clinica

Perchè sia possibile il clinico deve  
possedere le conoscenze necessarie per  
avere accesso ai risultati della ricerca

# DOVE SI COLLOCA LA STATISTICA NEL «METODO SPERIMENTALE»



# DEFINIRE UN'IPOTESI

L'ipotesi rappresenta la domanda che si pone il ricercatore all'inizio dello studio

**ES: il farmaco A funziona meglio del farmaco B**



# DEFINIRE UN'IPOTESI

Lo Statistico in questa fase interviene per determinare:

- Il miglior «disegno» dello studio per poter valutare l'ipotesi
- Il numero di soggetti (pazienti) che lo studio deve arruolare per avere una validità statistica (e scientifica)

# La Prima domanda...

...che si dovrebbe porre un medico/ricercatore prima di avviare uno studio è:

Quanti pazienti/soggetti devo reclutare nel mio studio????



The background is a dark teal gradient. In the corners, there are decorative white line-art elements resembling circuit traces or neural network connections, with small circles at the end of the lines.

**Lo statistico...**

**...sulla base di ciò che il medico vuole  
andare a verificare**

**determina il numero di soggetti da  
reclutare**

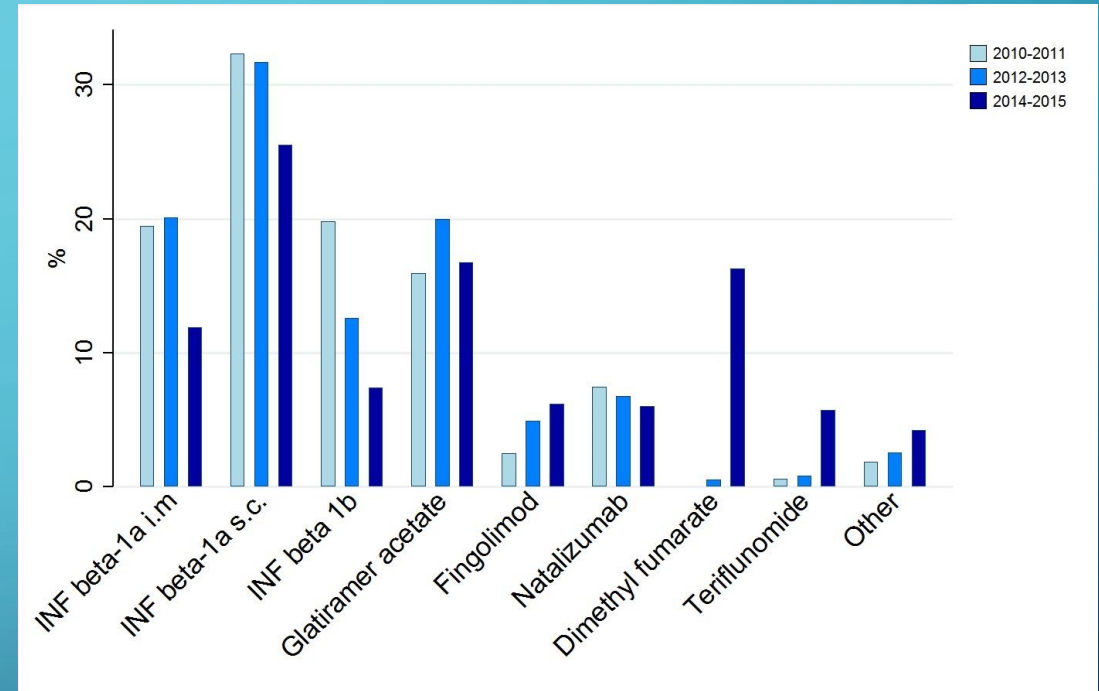
# Analizzare i dati



# Analizzare i dati: Statistica descrittiva

**Table 1.** Characteristics of patients included in the analysis.

Characteristics	<i>N</i> = 853
Age at onset	42.4 (10.8)
Males, <i>n</i> (%)	412 (48.3)
EDSS at first visit, median (IQR)	4 (2.5–5.5)
Time to diagnosis from onset, years (mean (SD); range)	2.2 (1.8)
Disease duration at first EDSS assessment, mean (SD)	2.4 (1.5)
Country	
Italy	22%
Spain	15.9%
The Netherlands	15.9%
Canada	11.8%
Australia	8.2%
Turkey	6%
Others	20.2%





# Analizzare i dati: Statistica descrittiva

- Rappresentare con indici sintetici grandi moli di dati
- Indice più famoso: MEDIA
- Iconografia: Tabelle e Grafici

# Analizzare i dati: Statistica inferenziale



# Analizzare i dati: Statistica inferenziale

- Ogni studio è condotto su un **CAMPIONE** di soggetti
- Generalizzazione dei risultati alla **POPOLAZIONE**
- Es: Stime di effetto e loro variabilità

Condividere i risultati ottenuti

CONGRESSI

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

# L'ARTICOLO SCIENTIFICO

Il risultato di una ricerca viene comunicato alla comunità scientifica e viene accettato come valido solo quando è pubblicato su una rivista scientifica specializzata

# Il processo di pubblicazione

Il lavoro viene scritto secondo uno schema ben definito

Abstract

Introduzione

Materiali e metodi

Risultati

Discussione

Referenze



# CONCLUSIONE

**Lo statistico ha assunto negli anni un ruolo fondamentale per la ricerca medica**

**Garantisce che la ricerca venga condotta nel miglior modo possibile dal disegno dello studio, alla raccolta dei dati per arrivare alla loro corretta interpretazione**



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**