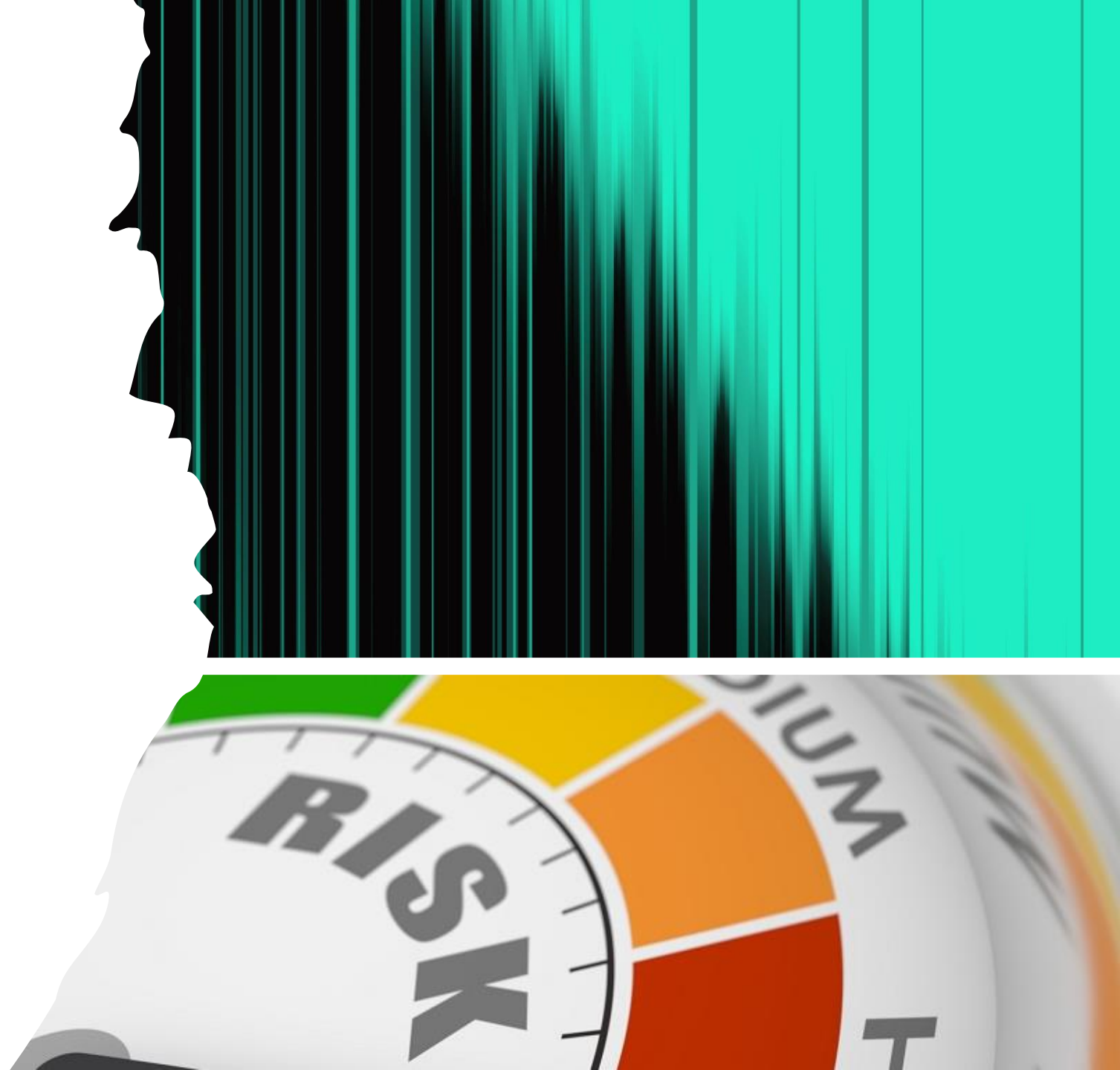


DESIGN-UL STUDIULUI: Evaluarea factorilor de risc

Sorana D. Bolboacă



Ce știm ...

clasificarea studiilor

DOMENIUL DE CERCETARE	OBIECTIVE	INTERVENȚIA CERCETĂTORULUI	MODALITATEA DE COLECTARE A DATELOR
<ul style="list-style-type: none">• Descrierea unui fenomen de sănătate (un singur caz, serii de cazuri)○ Evaluarea unor factori risc sau prognostic○ Evaluarea semnelor diagnostice○ Evaluarea unui procedeu terapeutic	<ul style="list-style-type: none">• DESCRIPTIV• ANALITIC	<ul style="list-style-type: none">• OBSERVAȚIONAL• INTERVENȚIONAL	<ul style="list-style-type: none">• TRANSVERSAL• LONGITUDINAL (prospectiv / retrospectiv)

Ce știm ... tehnica de grupare a pacienților

EȘANTION REPREZENTATIV

- La includerea în studiu nu știm nimic nici despre expunere, nici despre prezența/absența patologiei de interes

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

EXPUS – NON-EXPUS

- La includerea în studiu știm cine a fost expus și cine nu a fost expus la un factor de risc/prognostic specific

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

CAZ MARTOR

- La includerea în studiu știm cine are (bolnav) și cine nu are (indemn de boală) patologia de interes

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

Obiective

Descriptiv

Descriem riscul în populație

Analitic

Cuantificăm asocierea dintre factor și boală

Indicatori

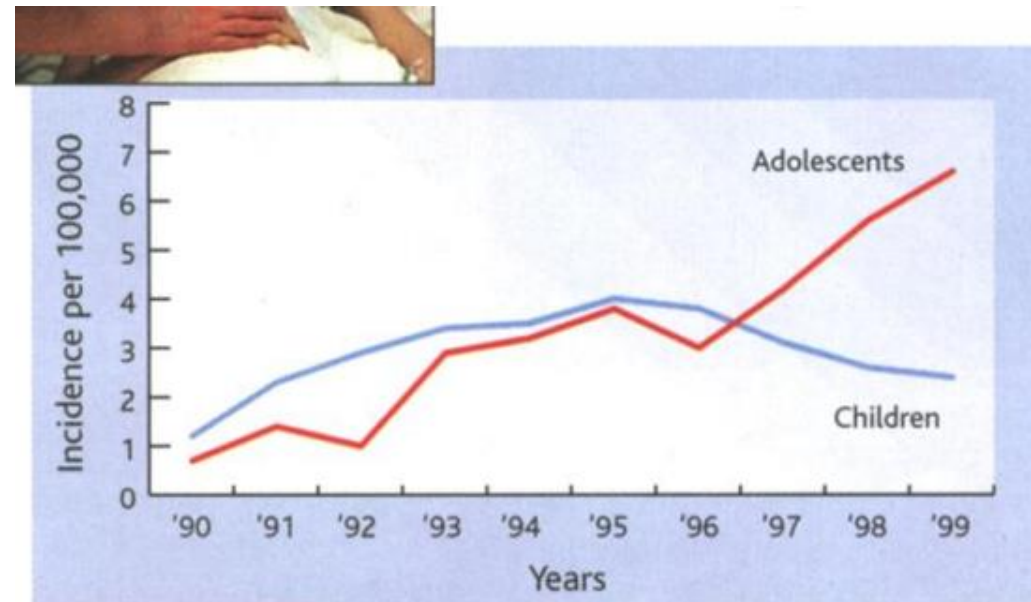
Riscul individual al celor expuși (RIE) & Riscul individual al celor neexpuși (RIN)

Riscul relativ (RR) (rata riscului) / Rata șansei (RS)
Diferența riscului (DR) / Riscul atribuabil (RA)

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

DESCRIPTIV

Observăm
asocierea
dintre
expunerea
la
radiații
și
cancerul
tiroidian



Puzzling numbers. Unexpected rise in childhood thyroid cancer is now showing up in adolescents, as exposed children turn 15. Seventeen-year-old thyroid cancer patient in 2000 (*inset*).

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 292 20 APRIL 2001

Fifteen years after the world's worst nuclear accident, the entire population of Belarus is involuntarily taking part in a decades-long experiment on how radiation affects human health

Living in the Shadow Of Chornobyl

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

Analitic

> Am J Epidemiol. 1993 Jan 1;137(1):31-42. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116599.

Incidence of respiratory cancer among workers exposed to chloromethyl-ethers

D S Gowers¹, L R DeFonso, P Schaffer, A Karli, C B Monroe, L Bernabeu, F M Renshaw

"The purpose of this cohort study was to determine if workers at the factory whose jobs had involved potential exposure to technical chloromethyl-methyl-ether had a higher incidence of lung cancer than coworkers, or others without potential exposure. Lung cancer occurred at a higher rate among potentially exposed workers than among nonexposed workers at the same plant (rate ratio (RR) = 5.0, 95% confidence interval (CI) 2.0-12.3), or among an external reference population (RR = 7.6, 95% CI 4.3-13.5). The average age at diagnosis for exposed cases was 10.5 years lower than for nonexposed cases."

2/26/2024

Cât de mare este riscul? → RR

riscul celui expus de a face
cancer pulmonar este de **5 ori
mai mare** față de cel neexpus

RR = 5.0, 95% CI: 2.0-12.3

**Cât mă aștept să fie riscul în
populație ? → 95%CI**

în populație, riscul de cancer
pulmonar la cei expuși va fi
de 2 până la 12,3 ori mai
mare comparativ cu cei
neexpuși

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

STUDIUL DE COHORTĂ
PROSPECTIV

Ce?
(Scop)

- Expunerea profesională la clorometil-metil-eter este asociată cu **incidența** cancerului pulmonar?

Unde?

- O fabrică din Franța

Cine?

- Toți angajații din 1958
- Cohorta a fost urmărită până în decembrie 31, 1986

?

- Diagnostic de cancer pulmonar confirmat histopatologic

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

TABLE 4. Lung cancer incidence rates and rate ratios (RR) (95 percent confidence intervals (CI)) among chloromethyl-methyl-ether/bis-chloromethyl-ether exposed workers at the plant in Chauny, France, 1958–1986, by intra-plant comparison, and by comparison with the male population of the Bas-Rhin

Group	Lung cancer incidence rate*†	Incidence by internal comparison*‡		Incidence by external comparison*§	
		RR	95% CI	RR	95% CI
Exposed workers (<i>n</i> = 258 with 3,783 person-years)	312.0	5.0	2.0–12.3	7.6	4.3–13.5
Nonexposed workers (<i>n</i> = 945 with 12,136 person-years)	62.9			1.6	0.8–3.1

* The rates and rate ratios are standardized to the age distribution of person-years of the population of the whole plant.

† Cases per 100,000 person-years.

‡ Comparison of the exposed with the nonexposed workers at the Chauny plant

§ Comparison of the exposed Chauny workers with a similar population in the Bas-Rhin.

Studiul de cohortă

Design-ul studiului

Studiul ***observațional analitic***
Evaluăm asocierea/relația dintre o
expunere și o patologie de interes

1

- identificăm subiecți care nu au boala de interes (cohorta)
- împărțim subiecții în funcție de expunere - expuși sau neexpuși (alocare nerandomizată)

2

- urmărim cohorta în timp (longitudinal prospectiv – modalitatea de culegere a datelor în funcție de modalitatea culegerii)

3

- determinăm incidența bolii de interes la expuși comparativ cu cei neexpuși (cuantificăm riscul)

Studiul de cohortă

Studiul **observațional analitic**
Evaluăm asocierea/relația dintre o
expunere și o patologie de interes

Indicatorul statistic: $RR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$

- expunerea e **factor de protecție**

$RR < 1$

- expunerea nu crește riscul de boală

$RR = 1$

- expunerea crește riscul de boală

$RR > 1$

Evaluarea existenței unei asocieri: teste statistice (testele de tip Hi-pătrat): $H_0: RR = 1$ vs. $H_1: RR \neq 1$ (test bilateral).

Asocierea e semnificativă statistic dacă:

- $p < 0,05 \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0 (testul Hi-pătrat; $H_0: RR=1$ vs. $H_1: RR \neq 1$)
- Intervalul de încredere de 95% nu conține valoarea 1

Studiul de cohortă

Indicatori statistici:

AP = adevărați pozitivi

FP = falși pozitivi

FN = falși negativi

AN = adevărat negativi

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

- Riscul individual al celor expuși = $a/(a+b)$

RIE

- Riscul individual al celor neexpuși = $c/(c+d)$

RIN

- Riscul atribuabil = $RIE - RIN$

RA

- $= RIE/RIN$

RR

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

$$RIE = a/(a+b) \rightarrow RA = RIE - RIN$$

$$RIN = c/(c+d) \rightarrow RR = RIE/RIN$$

Se calculează doar dacă $p < 0,05$ – testul Hi-pătrat (asociere semnificativă statistic între factor și boală)

PHANTOMS:

Testul Hi-pătrat (χ^2) – Chi-Squared

Testează cât de diferite sunt datele observate
comparativ cu cele așteptate/teoretice
Evaluează asocierea dintre două variabile calitative

Abb	Ce?
P	Asocierea (două variabile calitative)
H	<p>Ipoteze (cu privire la parametrul populației)</p> <p>H_0: X și Y sunt independente.</p> <p>$H_{A/1}$: X și Y sunt dependente.</p>
A	<p>Condiții de aplicare:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Independența: observațiile din eșantion sunt independente (eșantion randomizat / asignare randomizată; eșantionare fără înlocuire $n < 10\% \cdot N$)○ Fiecare celulă din tabelul teoretic trebuie să conțină cel puțin 5 observații.
N	Denumirea testului: testul Hi-pătrat (Chi-squared test)
T	Statistica testului: χ^2 (regiunea de respingere $[3,84; \infty)$ pentru tabelul de contingență de 2×2)
O	Valoarea p (nivel de semnificație α)
M	Decizia (respingem / nu avem suficiente dovezi să respingem H_0 vs. regiunea de respingere/ valoarea p vs. α)
S	Concluzia testului în contextul problemei.

χ^2 = statistica χ^2
 f_i^o = frecvența observată
 f_i^t = frecvența teoretică
 r = numărul de rânduri
 c = numărul de coloane
 $df = (r-1) \cdot (c-1)$, df (grade de libertate)

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{r \cdot c} \frac{(f_i^o - f_i^t)^2}{f_i^t}$$

PHANTOMS:

Testul Hi-pătrat (χ^2) – Chi-Squared

Table 2 Epidemiological, clinical and therapeutic differences between genders (mean \pm SD) *n* (%)

	Females (<i>n</i> = 542)	Males (<i>n</i> = 486)	<i>P</i> value
Obesity	224 (41.4)	160 (32.9)	0.005

- H_0 : Obezitatea și genul sunt **independente** (Obezitatea **nu** variază în funcție de gen).
- H_1 : Obezitatea și genul sunt **dependente** (Obezitatea variază în funcție de gen).

Observat	Obezitate +	Obezitate -	Total
Feminin	224	318	542
Masculin	160	326	486
Total	384	644	1028

Așteptat	Obezitate +	Obezitate -	Total
Feminin	=542*384/1028 203	=542*644/1028 340	542
Masculin	=486*384/1028 182	=486*644/1028 305	486
Total	384	644	1028

PHANTOMS:

Testul Hi-pătrat (χ^2)-Chi-Squared

Observat	Obezitate +	Obezitate -	Total
Feminin	224	318	542
Masculin	160	326	486
Total	384	644	1028

Așteptat	Obezitate +	Obezitate -	Total
Feminin	=542*384/1028 203	=542*644/1028 340	542
Masculin	=486*384/1028 182	=486*644/1028 305	486
Total	384	644	1028

Abb	Asocierea dintre obezitate și gen.
P	Asocierea: 2 variabile calitative dicotomiale (genul: feminin/masculin & obezitate: da/nu)
H	H_0 : Obezitatea și genul sunt independente (Obezitatea nu variază în funcție de gen). H_1 : Obezitatea și genul sunt dependente (Obezitatea variază în funcție de gen).
A	Condiții de aplicare: Independența (observațiile din eșantion sunt independente) & Fiecare celulă din tabelul teoretic trebuie să conțină cel puțin 5 observații.
N	Denumirea testului: testul Hi-pătrat (Chi-squared test)
T	$\chi^2 = (224-203)^2/203 + (318-340)^2/340 + (160-182)^2/182 + (326-305)^2/305 = 7,7$
O	Valoarea P = 0,0055
M	$\chi^2 = 7,7$ aparține regiunii de respingere $[3,84; \infty) \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0 $P < 0,05 \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0
S	Obezitatea și genul sunt dependente /Obezitatea variază în funcție de gen.

Cât de mare e riscul obezității?

Observat	Obezitate +	Obezitate -	Total
Feminin	224	318	542
Masculin	160	326	486
Total	384	644	1028

- Riscul obezității la femei: $224/(224+318) = 0,41$ IC95% [0,37 – 0,46]
- Riscul obezității la bărbați: $160/(160+326) = 0,33$ IC95% [0,29 – 0,37]
- Rata riscului (RR): $0,41/0,33 = 1,26$ (IC95% [1,07 – 1,48])
 - riscul de obezitate la femei e de 1,26 mai mare față de riscul de obezitate la bărbați.
 - în populație mă aștept ca acest risc să fie între 1,07 și 1,48
 - Deoarece valoare 1 (RR=1 → am același risc de obezitate și la femei și la bărbați) **NU** aparține intervalului de încredere riscul e semnificativ statistic.

PHANTOMS:

Corecția Yates

Observat	Stângani	Dreptaci	Total
Feminin	1	44	45
Masculin	9	43	52
Total	10	87	97

Teoretic	Stângani	Dreptaci	Total
Feminin	=45*10/97 4,64	=45*87/97 40,36	45
Masculin	=52*10/97 5,36	=52*87/97 46,64	52
Total	10	87	97

Asocierea dintre mâna dominantă și gen	
P	Asocierea: 2 variabile calitative dicotomiale (genul: feminin/masculin & dominanța: stângaci/dreptaci)
H	H ₀ : Mâna dominantă nu variază cu genul / Mâna dominantă și genul sunt independente. H ₁ : Mâna dominantă variază cu genul / Mâna dominantă și genul sunt dependente.
A	Condiții de aplicare: Independența (observațiile din eșantion sunt independente) & Toate frecvențele așteptate sunt mai mari de 1 și 80% din celulele așteptate sunt > 5 (3 din 4).
N	Denumirea testului: testul Hi-pătrat cu corecția Yate (Chi-squared test with Yate's correction)
T	$\chi^2 = (\text{abs}(1-4,64)-0,5)^2/4,64 + (\text{abs}(44-40,36)-0,5)^2/40,36 + (\text{abs}(9-5,36)-0,5)^2/5,36 + (\text{abs}(43-46,64)-0,5)^2/46,64 = 4,42$
O	Valoarea P (CHISQ.TEST) = 0,0148
M	$\chi^2 = 4,48$ aparține regiunii de respingere $[3,84; \infty) \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H ₀ P= 0,0148 < 0,05 \rightarrow avem suficiente dovezi să respingem H ₀
S	Mâna dominantă și genul sunt dependente.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{r \cdot c} \frac{(|f_i^o - f_i^t| - 0,5)^2}{f_i^t}$$

PHANTOMS:

Testul Fisher

<i>Observat</i>	SDRA focal	SDRA non-focal	Total	<i>Așteptat / Teoretic</i>	SDRA focal	SDRA non-focal	Total
Astm+	1	3	4	Astm+	1,08	2,92	4
Astm-	31	84	115	Astm-	30,92	84,04	115
Total	32	87	119	Total	32	87	119

Asocierea dintre astm și morfologia pulmonară CT în sindromul de detresie respiratorie acută (SDRA)	
P	Parametrii: Morfologie pulmonară CT (SDRA focal / non-focal) & Astm (prezent (+)/ absent (-))
H	π_1 = proporția subiecților cu astm și SDRA focal, π_2 = proporția subiecților cu astm și SDRA non-focal H_0 : $\pi_1 = \pi_2$ (Astmul nu este asociat cu morfologia pulmonară în SDRA) H_1 : $\pi_1 \neq \pi_2$ (Astmul este asociat cu morfologia pulmonară în SDRA)
A	Condiții de aplicare: Independența (observațiile din eșantion sunt independente) & Frecvența așteptată/expectată/teoretică < 2; > 20% din frecvențele așteptată/expectată/teoretică <5
N	Denumirea testului: testul exact al lui Fisher
T	Nu exită
O	Suma dintre valoarea p calculată pe tabelul observat și respectiv valoarea p calculată pe tabelul teoretic. (Suma valorilor p calulate pe toate tabelele posibile respectând suma de pe rânduri și suma de pe coloane).
M	<u>p</u> > 0,9999 → Nu avem suficiente evidențe să respingem H_0
S	Astmul nu este asociat cu morfologia pulmonară în SDRA.

PHANTOMS:

Testul Fisher

$$p = \frac{(AP + FN)!(FP + AN)!(FN + AN)!(AP + FP)!}{n!AP!FP!FN!AN!}$$
$$p = \frac{(12 + 3)! * (3 + 14)! * (3 + 14)! * (12 + 3)!}{32! * 12! * 3! * 3! * 14!}$$

Observat	Magneziu	Placebo	Total
Răspuns+	12	3	15
Răspuns-	3	14	17
Total	15	17	32

(i)	(ii)	(iii)
0 15	1 14	2 13
15 2	14 3	13 4
(iv)	(v)	(vi)
3 12	4 11	5 10
12 5	11 6	10 7
(vii)	(viii)	(ix)
6 9	7 8	8 7
9 8	8 9	7 10
(x)	(xi)	(xii)
9 6	10 5	11 4
6 11	5 12	4 13
(xiii)	(xiv)	(xv)
12 3	13 2	14 1
3 14	2 15	1 16
(xvi)		
15 0		
0 17		

Illustration of all the different ways of rearranging cell frequencies in table 1, but with the marginal totals remaining the same.

TABLE 3					
Total	a	b	c	d	P-value
i	0	15	15	2	0.0000002
ii	1	14	14	3	0.0000180
iii	2	13	13	4	0.0004417
iv	3	12	12	5	0.0049769
v	4	11	11	6	0.0298613
vi	5	10	10	7	0.1032349
vii	6	9	9	8	0.2150728
viii	7	8	8	9	0.2765221
ix	8	7	7	10	0.2212177
x	9	6	6	11	0.1094916
xi	10	5	5	12	0.0328475
xii	11	4	4	13	0.0057426
xiii	12	3	3	14	0.0005469
xiv	13	2	2	15	0.0000252
xv	14	1	1	16	0.0000005
xvi	15	0	0	17	0.0000000

Total	a	b	c	d	p-value
i	0	15	15	2	0.0000002
ii	1	14	14	3	0.0000180
iii	2	13	13	4	0.0004417
iv	3	12	12	5	0.0049769
v	4	11	11	6	0.0298613
vi	5	10	10	7	0.1032349
vii	6	9	9	8	0.2150728
viii	7	8	8	9	0.2765221
ix	8	7	7	10	0.2212177
x	9	6	6	11	0.1094916
xi	10	5	5	12	0.0328475
xii	11	4	4	13	0.0057426
xiii	12	3	3	14	0.0005469
xiv	13	2	2	15	0.0000252
xv	14	1	1	16	0.0000005
xvi	15	0	0	17	0.0000000
sum					1.0000000

P (tabelul observat sau mai extrem decât cel observat) = P(xiii)+P(xiv)+P(xv)+P(xvi) = 0.0005726

PHANTOMS:

Testul Fisher

$$p = \frac{(AP + FN)!(FP + AN)!(FN + AN)!(AP + FP)!}{n!AP!FP!FN!AN!}$$

$$p = \frac{(12 + 3)!(3 + 14)!(3 + 14)!(12 + 3)!}{32! * 12! * 3! * 3! * 14!}$$

Observat	Magneziu	Placebo	Total
Răspuns+	12	3	15
Răspuns-	3	14	17
Total	15	17	32

	X	Y	Z	AA	AB	AC
55	Total	a	b	c	d	p-value
56	i	0	15	15	2	0.0000002
57	ii	1	14	14	3	0.0000180
58	iii	2	13	13	4	0.0004417
59	iv	3	12	12	5	0.0049769
60	v	4	11	11	6	0.0298613
61	vi	5	10	10	7	0.1032349
62	vii	6	9	9	8	0.2150728
63	viii	7	8	8	9	0.2765221
64	ix	8	7	7	10	0.2212177
65	x	9	6	6	11	0.1094916
66	xi	10	5	5	12	0.0328475
67	xii	11	4	4	13	0.0057426
68	xiii	12	3	3	14	0.0005469
69	xiv	13	2	2	15	0.0000252
70	xv	14	1	1	16	0.0000005
71	xvi	15	0	0	17	0.0000000

$$=(\text{FACT}(Y56+Z56)*\text{FACT}(AA56+AB56)*\text{FACT}(Z56+AB56))*\text{FACT}(Y56+AA56)/(\text{FACT}(Y56+Z56+AA56+AB56)*\text{FACT}(Y56)*\text{FACT}(AA56)*\text{FACT}(AB56)*\text{FACT}(Z56))$$

- P (tabelul observat sau mai extrem decât cel observat) = P(xiii)+P(xiv)+P(xv)+P(xvi) = 0.0005726 (test unilateral)
- Valoarea P (test bilateral) = 2* 0.0005726 = 0.001145211
- Valoarea P (test bilateral) = sum(P≤0.0005726) = P(i) + P(ii)+ P(iii)+ P(xiii)+P(xiv)+P(xv)+P(xvi) = 0.0000002 + 0.0000180 + 0.0004417 + 0.0005469 + 0.0000252 + 0.0000005 + 0.0000000 = 0.0010325

Testul Hi-pătrat

Open Epi 2 x 2 Table				
	Disease		Totals	
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	52	206	258
	(-)	38	907	945
Totals		90	1113	1203

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	76.22	<0.0000001	<0.0000001
Yates corrected chi square	73.9	<0.0000001	<0.0000001
Mantel-Haenszel chi square	76.15	<0.0000001	<0.0000001
Fisher exact		<0.0000001	<0.0000001
Mid-P exact		<0.0000001	<0.0000001

All expected values (row total*column total/grand total) are ≥ 5
OK to use chi square.

$$RIE = 52/258 = 0,20$$

$$RIN = 38/945 = 0,04$$

$$RR = 0,20/0,04 = 5$$

E corect să aplicăm testul Hi-pătrat necorectat. $P < 0,0001 \rightarrow$ Avem suficiente dovezi să respingem ipoteza nulă (asocierea e semnificativă statistic) \rightarrow expunerea e asociată cu boala \rightarrow are sens calcularea riscului!

Riscul de boală la cei expuși e de cinci ori mai mare decât la cei neexpuși.

OBSERVAT	Bolnav	Indemn	Total
Expuși	52 APFP	206	258
Non-expuși	38 FNAN	907	945
Total	90	1113	1203

AȘTEPTAT	Bolnav	Indemn	Total
Expuși	$=258*90/1203$ 19,3	$=258*1113/1203$ 238,7	258
Non-expuși	$=945*90/1203$ 70,7	$=945*1113/1203$ 874,3	945
Total	90	1113	1203

Testul Hi-pătrat

OBSERVAT	Bolnav	Indemn	Total
Expuși	52 APFP	206	258
Non-expuși	38 FNAN	907	945
Total	90	1113	1203

Open Epi 2 x 2 Table				
	Disease		Totals	
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	52	206	258
	(-)	38	907	945
Totals		90	1113	1203

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	76.22	<0.0000001	<0.0000001
Yates corrected chi square	73.9	<0.0000001	<0.0000001
Mantel-Haenszel chi square	76.15	<0.0000001	<0.0000001
Fisher exact		<0.0000001	<0.0000001
Mid-P exact		<0.0000001	<0.0000001

All expected values (row total*column total/grand total) are ≥ 5
OK to use chi square.

E corect să aplicăm testul Hi-pătrat necorectat. $P < 0,0001 \rightarrow$ Avem suficiente dovezi să respingem ipoteza nulă (asocierea e semnificativă statistic) \rightarrow expunerea e asociată cu boala \rightarrow are sens calcularea riscului!

RR (Risk Ratio) = 5 \rightarrow Riscul de a dezvolta boala e de cinci ori mai mare la cei care sunt expuși comparative cu cei care nu sunt expuși

Ne așteptăm ca în populație acest risc să fie de 3 până la 7 ori mai mare.
Dacă intervalul de încredere (confidence limits lower) nu e mai mic de 1 \rightarrow riscul e semnificativ statistic

Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)

Point Estimates		Confidence Limits	
Type	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed	20.16%	15.7, 25.49	Taylor series
Risk in Unexposed	4.021%	2.93, 5.485	Taylor series
Overall Risk	7.481%	6.12, 9.113	Taylor series
Risk Ratio	5.012	3.377, 7.44 ¹	Taylor series
Risk Difference	16.13%	11.08, 21.19 ^o	Taylor series
Etiologic fraction in pop.(EFp)	46.25%	33.69, 58.81	
Etiologic fraction in exposed(EFe)	80.05%	70.39, 86.56	

Studiul de cohortă

Avantaje

- avem date referitoare la succesiunea evenimentelor → avem un cadru temporal care este util în evaluarea unei posibile relații cauzale între factor și boală (studiul de cohortă prospectiv)
- pot să analizeze mai multe variabile de interes (rezultat, ex. mai multe boli) pentru o anumită expunere
- permit calculul riscului bolii la subiecții expuși și neexpuși (ex. incidența, RR)

Dezavantaje

- perioada de la expunere la apariția bolii poate să fie lungă
- urmărirea îndelungată = costuri mari
- erori: selecție, pierduți din vedere (numărul crește cu durata urmăririi)
- control redus asupra variabilelor de interes (cohorta retrospectivă)

Studiul de cohortă retrospectiv

> [Lancet](#). 2012 Aug 4;380(9840):499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0. Epub 2012 Jun 7.

Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study

Mark S Pearce¹, Jane A Salotti, Mark P Little, Kieran McHugh, Choonsik Lee, Kwang Pyo Kim, Nicola L Howe, Cecile M Ronckers, Preetha Rajaraman, Alan W Sir Craft, Louise Parker, Amy Berrington de González

Studiu de cohortă
Observațional
Retrospectiv

Riscul de leucemie și
tumori craniene post
examinări CT 1985-
2002

Sursa datelor cancer:
NHS Central Registry
01/1985 – 12/2008

Sursa datelor
expuneri: Electronic
Radiology
Information Systems

Date: data nașterii,
detalii cu privire la
examinarea CT, gen,
...

RR = ?

Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

Studiul caz-martor

Ce?
(Scop)

- Este radiografia dentară asociată cu riscul de cancer tiroidian?

Unde?

- Studiu populațional
- Kuwait

Cine?

- Pacienți cu cancer tiroidian – sursa datelor: Kuwait Cancer Control Centre
- Subiect control potrivit (anul nașterii ± 3 , sex, naționalitate, domiciliu)

?

- Evaluarea expunerii: interviu structurat (RX cap, gât, torace, radiografii dentare + numărul de expuneri)

	Bolnav		Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP	a	FP	a+b
Factor de risc absent	FN	c	AN	c+d
Total	a+c	b+d		n



Evaluarea factorilor de risc sau prognostic

Table II. Association between exposure to dental x-rays and risk of thyroid cancer.

	Case/Control	Cases %	Controls %	OR	95% CI	P-value
Dental x-ray						
No	208/255	66.7	81.7	1.0	—	
Yes	104/57	33.3	18.3	2.1	1.4–3.1	0.001
Number of dental x-rays						<0.0001*
1–4	75/43	72.2	75.4	2.2	1.4–3.5	0.001
5–9	16/4	15.4	7.0	4.6	1.4–14.7	0.01
10+	11/3	10.6	5.3	5.4	1.1–26.7	0.037

Conditional logistic regression analysis adjusted for upper-body (head, neck, and chest) x-rays.
 One case-control pair was excluded from the analysis because the case had received radiotherapy. Information on no. of x-rays was missing for two cases and seven controls.

	Cancer tiroidian +	Cancer tiroidian -	Total
Rx dentară +	104	57	161
Rx dentară -	208	255	463
Total	312	312	624

Studiul caz-martor

Design-ul studiului

Studiul *observațional analitic*
Evaluăm asocierea/relația dintre o
expunere Rx și cancerul tiroidian

1

- Pacienții cu cancer tiroidian: registrul de cancer Kuwait
- Criterii de eligibilitate: cancer tiroidian primar, în viață, vârsta ≤ 70 ani, cu domiciliul stabil în Kuwait
- Martori aleși cu potrivire

2

- Interviu structurat realizat de o singură persoană (vorbitoare de arabă și engleză) care nu cunoștea statutul subiectului (cu/fără cancer tiroidian)

3

- Informații colectate (interviu): socio-demografice; expunerea la Rx și frecvența acesteia; antecedente heredo-colaterale (patologie tiroidiană și cancer)
- Informații clinice și histopatologice

Studiul caz-martor

Studiul *observațional analitic*
Evaluăm asocierea/relația dintre o
expunere și o patologie de interes

Indicatorul statistic: OR (Rata Șansei)

- expunerea e mai puțin frecventă în grupul caz comparativ cu grupul martor

$OR < 1$

- expunerea e similară în grupul caz și martor

$OR = 1$

- expunerea e mai frecventă în grupul caz comparativ cu grupul martor

$OR > 1$

Evaluarea existenței unei asocieri: teste statistice H_0 (ipoteza nulă): $OR = 1$ vs. H_1 (ipoteza alternativă): $OR \neq 1$ (test bilateral).

Asocierea e semnificativă statistic dacă:

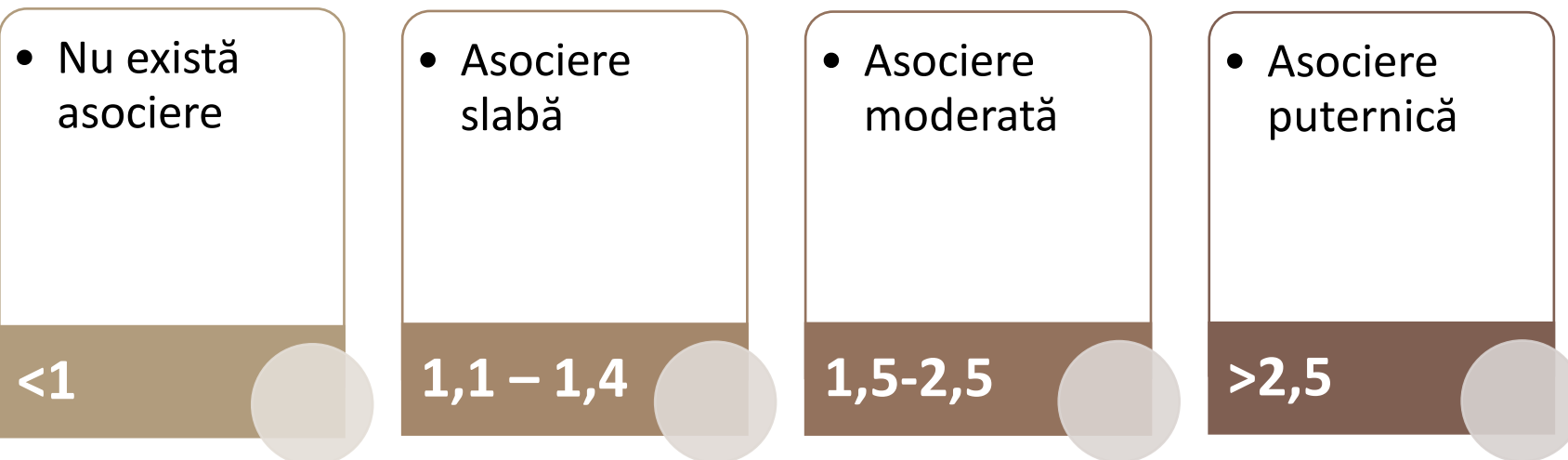
- $p < 0,05 \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0 ($OR=1$)
- Intervalul de încredere al lui OR de 95% **NU** conține valoarea 1

Studiul caz-martor

Cuantificarea asocierii:

Ne uităm la limita inferioară a intervalului de încredere/confidență

	Bolnav	Indemn	Total
Factor de risc prezent	AP a	FP b	a+b
Factor de risc absent	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n



FĂRĂ POTRIVIRE

$$OR = a * d / (b * c)$$

Test Hi-pătrat

CU POTRIVIRE

$$OR = b / c$$

Test McNemar

Studiul caz-martor

Cuantificarea asocierii:

$$OR = a * d / (b * c)$$

$$OR = 104 * 255 / 208 * 57 = 2,24$$

OBSERVAT	Cancer tiroidian +	Cancer tiroidian -	Total
Rx dentară +	104	57	161
Rx dentară -	208	255	463
Total	312	312	624

Riscul de cancer tiroidian e de 2 ori mai mare la cei expuși comparativ cu cei neexpuși la Rx dentară

Asociere moderată deoarece limita inferioară a intervalului de încredere este egală cu 1,54

Valoarea 1 nu e cuprinsă în intervalul de încredere (limita inferioară > 1) → asocierea e semnificativă statistic ($p < 0,05$)

Odds-Based Estimates and Confidence Limits

Point Estimates		Confidence Limits	
Type	Value	Lower, Upper	Type
CMLE Odds Ratio*	2.234	1.544, 3.252 ¹	Mid-P Exact
		1.52, 3.307 ¹	Fisher Exact
Odds Ratio	2.237	1.543, 3.242 ¹	Taylor series
Etiologic fraction in pop.(EFp OR)	18.43%	10.73, 26.13	
Etiologic fraction in exposed(EFe OR)	55.29%	35.19, 69.16	

*Conditional maximum likelihood estimate of Odds Ratio

(P)indicates a one-tail P-value for Protective or negative association; otherwise one-tailed exact P-values are for a positive association.

Martin,D; Austin,H (1991) An efficient program for computing conditional maximum likelihood confidence limits for a common odds ratio. Epidemiology 2, 359-362.

¹ 95% confidence limits testing exclusion of 0 or 1, as indicated

LookFirst items: Editor's choice of items to examine first.

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	18.49	0.000008533	0.00001707
Yates corrected chi square	17.71	0.00001284	0.00002569
Mantel-Haenszel chi square	18.46	0.000008667	0.00001733
Fisher exact		0.00001167	0.00002335
Mid-P exact		0.000008347	0.00001669

All expected values (row total*column total/grand total) are >=5
OK to use chi square.



Studiul caz-martor

Avantaje

- Design alternativ pentru cazurile în care studiul de cohortă sau trialul clinic nu se poate realiza
- Se utilizează în cazul bolilor rare sau atunci când boala pare la timp îndelungat de la expunere
- Putem evalua mai mulți factori de risc
- Datele privind expunerea sunt bine documentate
- Boala e ușor de identificat
- Relativ ușor și rapid de realizat, cu costuri mici

Dezavantaje

- Rata șansei se poate doar estima
- Afectat de erori (absența informației în fișele pacientului, eroare de reamintire, etc.)
- Nu permite controlul factorilor de confuzie
- Nu e corectă calcularea riscului individual al bolii la expuși și neexpuși

PHANTOMS:

Testul McNemar

<i>Observat</i>	durere2+	durere2-	Total
durere1+	a	b	a+b
durere1-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Abb Efectul unui analgezic asupra durerii articulare

P Asocierea (două variabile calitative: durere înainte de analgezic (prezentă= durere1+/absentă=durere1-) și durere după analgezic (prezentă= durere2+/absentă=durere2-)

H $H_0: \pi_b = \pi_c$ vs. $H_1: \pi_b \neq \pi_c$

A Condiții de aplicare a testului:

- Date perechi: înainte/după sau grupuri perechi
- În același grup datele sunt mutual exclusive

N Testul McNemar

T $\chi^2 = (b-c)^2/(b+c)$ & OR = b/c

O Valoarea P (nivel de semnificație 5%)

M χ^2 aparține regiunii de respingere $[3,84; \infty) \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0
 Valoarea P ($\alpha=5\%$) $< 0,05 \rightarrow$ avem suficiente dovezi să respingem H_0

S Analgezicul investigat are efect benefic asupra durerii?

PHANTOMS:

Testul McNemar

S-a realizat un studiu pe femei după instalarea menopauzei dintr-o comunitate mică. Au fost identificate femeile cu cancer endometrial (cazuri). Pentru fiecare femeie din grupul caz s-a identificat o femeie de aceeași vârstă și cu aceeași durată a șederii în respectiva comunitate. Întrebarea medicală a fost dacă cancerul endometrial a fost legat de utilizarea medicamentelor cu estrogen.

Abb	Asocierea dintre utilizarea estrogenilor și cancerul endometrial.			
P	Asocierea (2 variabile calitative dicotomiale: Estrogen (da/nu) și grupul (caz/martor))			
H	$H_0: \pi_b = \pi_c$ $H_1: \pi_b \neq \pi_c$			
A	Condiții de aplicare a testului: <ul style="list-style-type: none">○ Date perechi: înainte/după sau grupuri perechi<ul style="list-style-type: none">○ O variabilă dicotomială (utilizarea estrogenilor da/nu) și o variabilă independentă cu grupuri perechi (caz/martor)○ În același grup datele sunt mutual exclusive			
N	Testul McNemar	<i>Observat</i>	Estrogen martor	Fără estrogen martor
		Estrogen caz	27	29
		Fără estrogen caz	2	8
		Total	29	37

PHANTOMS: McNemar

Abb	Asocierea dintre utilizarea estogenilor și cancerul endometrial.
T	χ^2 (<u>formula with continuity correction</u>) = $(b-c -1)^2/(b+c) = (29-2-1)^2/(29+2) = 21,81$
O	Valoarea P (nivel de semnificație = 5%) < 0,0001
M	χ^2 aparține regiunii de respingere $[3,84; \infty) \rightarrow$ avem suficiente evidențe să respingem H_0 Valoarea P < 0,05 \rightarrow avem suficiente evidențe să respingem H_0
S	Cancerul endometrial este asociat cu utilizarea estogenului.

- $OR = b/c = 29/2 = 14,5$ – IC95% = $[4,46 - 60,76]$
- Riscul de a dezvolta cancer endometrial este de aproximativ 15 ori mai mari pentru femeile care au fost pe terapie cu estrogen comparativ cu cele care nu au fost.
- Care este riscul pe care mă aștept să-l văd în populație?

PHANTOMS: McNemar

Observat	Estrogen martor	Fără estrogen martor	Total
Estrogen caz	27	29	56
Fără estrogen caz	2	8	10
Total	29	37	66

Matched Pair Case-Control Study

Single Table Analysis



	Controls	
	(+)	(-)
(+)	27	2956

Measures of Association

Test	Value	d.f.	P Values	
			1-tail	2-tail
McNemar:	23.52	1		0.000001240
McNemar with continuity correction:	21.81	1		0.000003019
Fisher exact			0.000000231	0.000000463
Mid-P exact			0.000000123	0.000000246

There are 31 discordant pairs.
Because this number is ≥ 20 , the McNemar test can be used.

Odds-based Estimates

Parameter	Point Estimate	95% Confidence Intervals		Type
		Lower,Upper		
Pair-Matched Odds Ratio:	14.5	3.46, 60.76 ¹		Taylor series
CMLE Odds Ratio*	14.5	4.071, 90.23 ¹		Mid-P Exact
		3.668, 125.4 ¹		Fisher Exact

Asocierea dintre estrogeni și cancerul endometrial e semnificativă statistic.

Riscul de a dezvolta cancer endometrial este de aproximativ 15 ori mai mari pentru femeile care au fost pe terapie cu estrogen comparativ cu cele care nu au fost.

Cât mă aștept să fie riscul în populație? De 4 ori mai mare până la de 61 de ori mai mare. Deoarece 1 nu e cuprins în intervalul de încredere acest risc e semnificativ statistic.

De reținut ...

Evaluarea factorilor de risc se poate studia cu studii de cohortă (prospectiv sau retrospectiv) sau caz-martor

Incidența se raportează doar în cazul studiilor de cohortă prospective

Evaluarea riscului se face cu RR pentru studiile de cohortă, OR pentru studiile caz-martor

Evaluarea riscului se face doar dacă există o asocierie semnificativă statistic

Interpretarea corectă a riscului se face cu ajutorul intervalului de încredere/confidență. Dacă valoarea 1 nu e în intervalul de confidență al indicatorului de risc, riscul e semnificativ statistic.

Mulțumesc
pentru
participare și
atenție!

