

C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della prognosi

Obiettivo

Conoscere ed utilizzare i principali strumenti per identificare i fattori di rischio e i fattori prognostici



1 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



I metodi per la misura della prognosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere i problemi legati ai dati dipendenti dal tempo
- Interpretare i grafici di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier
- Interpretare il significato dei principali modelli prognostici
- Interpretare i tassi standardizzati con il metodo diretto e indiretto

2 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confronto dei tassi

Mortalità negli immigrati e nei nativi di un paese

| Età | Nativi | | | Immigrati | | |
|--------|---------------------------|------------|-------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Tasso (x 1000) | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Tasso (x 1000) |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 213 | 100 | 1400 |
| | | | 13.2 | | | 6.6 |

Tasso di mortalità nei nativi $(28.128/2.130.000) * 1000 = 13,2$

Tasso di mortalità negli immigrati $(1.400/213.000) * 1000 = 6,6$

3 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confronto dei tassi

Mortalità negli immigrati e nei nativi di un paese

| Età | Nativi | | | Immigrati | | |
|--------|---------------------------|------------|-------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Tasso (x 1000) | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Tasso (x 1000) |
| 0-4 | 190 | 8.9 | | 26 | 12.2 | |
| 5-14 | 310 | 14.6 | | 30 | 14.1 | |
| 15-44 | 940 | 44.1 | | 127 | 59.6 | |
| 45-64 | 490 | 23.0 | | 25 | 11.7 | |
| > 64 | 200 | 9.4 | | 5 | 2.3 | |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 213 | 100 | 1400 |
| | | | 13.2 | | | 6.6 |

La distribuzione delle età nelle due popolazioni è molto diversa

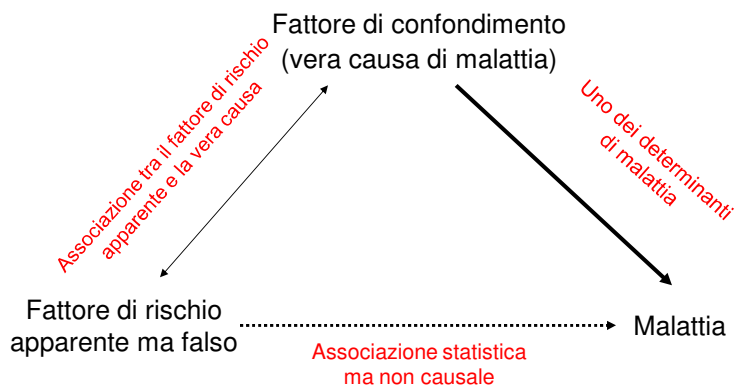
La mortalità è associata all'età e quindi può condizionare il confronto (confondimento)

4 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confondimento

Si riferisce al confronto dei gruppi. Si ha quando i gruppi confrontati differiscono per caratteristiche diverse dal fattore studiato



5 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confronto dei tassi

Mortalità negli immigrati e nei nativi di un paese

| Età | Nativi | | | | Immigrati | | | |
|--------|---------------------------|------------|-------|-------------------|---------------------------|------------|-------|-------------------|
| | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Morti | Tasso (x 1000) | Popolazione (x 1000) n | Morti % | Morti | Tasso (x 1000) |
| 0-4 | 190 | 8.9 | 1406 | 7.4 | 26 | 12.2 | 211 | |
| 5-14 | 310 | 14.6 | 186 | 0.6 | 30 | 14.1 | 19 | |
| 15-44 | 940 | 44.1 | 1786 | 1.9 | 127 | 59.6 | 270 | |
| 45-64 | 490 | 23.0 | 7350 | 15.0 | 25 | 11.7 | 421 | |
| > 64 | 200 | 9.4 | 17400 | 87.0 | 5 | 2.3 | 479 | |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 13.2 | 213 | 100 | 1400 | 6.6 |

Se conosciamo il numero dei morti per ogni classe di età possiamo calcolare i tassi specifici per classe di età

Calcolate i tassi specifici per classe di età negli immigrati

10 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confronto dei tassi

Mortalità negli immigrati e nei nativi di un paese

| Età | Nativi | | | | Immigrati | | | |
|--------|----------------------|------|-------|-------------------|----------------------|------|-------|-------------------|
| | Popolazione (x 1000) | | Morti | Tasso (x 1000) | Popolazione (x 1000) | | Morti | Tasso (x 1000) |
| | n | % | | | n | % | | |
| 0-4 | 190 | 8.9 | 1406 | 7.4 | 26 | 12.2 | 211 | 8.1 |
| 5-14 | 310 | 14.6 | 186 | 0.6 | 30 | 14.1 | 19 | 0.6 |
| 15-44 | 940 | 44.1 | 1786 | 1.9 | 127 | 59.6 | 270 | 2.1 |
| 45-64 | 490 | 23.0 | 7350 | 15.0 | 25 | 11.7 | 421 | 16.8 |
| > 64 | 200 | 9.4 | 17400 | 87.0 | 5 | 2.3 | 479 | 95.8 |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 13.2 | 213 | 100 | 1400 | 6.6 |

Il tasso di mortalità globale è maggiore per i nativi, ma, per tutte le classi di età, si muore di più tra gli immigrati!

11 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Il confronto dei tassi

Come confrontare tassi calcolati su popolazioni diverse per caratteristiche che possono influenzare i tassi stessi?

- Calcolando tassi specifici per sottogruppi omogenei di soggetti
- Confrontando non i tassi grezzi, ma i tassi standardizzati
 - ❑ quali sarebbero i tassi se le popolazioni confrontate fossero uguali?
 - ❑ i tassi standardizzati (attesi) vengono calcolati su una 'popolazione standard' per rimuovere l'effetto delle differenze fra le popolazioni confrontate
 - ✓ standardizzazione diretta
 - ✓ standardizzazione indiretta

12 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione diretta

Quale sarebbe la mortalità fra gli immigrati se la loro distribuzione per età fosse uguale a quella dei nativi?

- Conosciamo i tassi specifici per classe di età della popolazione indice
- Definiamo la popolazione standard (o di riferimento)?
 - La popolazione dei nativi
 - La popolazione degli immigrati
 - La popolazione totale

| Età | Nativi | | | | Immigrati | | | |
|--------|----------------------|------|-------|----------------|----------------------|------|-------|----------------|
| | Popolazione (x 1000) | | Morti | Tasso (x 1000) | Popolazione (x 1000) | | Morti | Tasso (x 1000) |
| | n | % | | | n | % | | |
| 0-4 | 190 | 8.9 | 1406 | 7.4 | 26 | 12.2 | 211 | 8.1 |
| 5-14 | 310 | 14.6 | 186 | 0.6 | 30 | 14.1 | 19 | 0.6 |
| 15-44 | 940 | 44.1 | 1786 | 1.9 | 127 | 59.6 | 270 | 2.1 |
| 45-64 | 490 | 23.0 | 7350 | 15.0 | 25 | 11.7 | 421 | 16.8 |
| > 64 | 200 | 9.4 | 17400 | 87.0 | 5 | 2.3 | 479 | 95.8 |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 13.2 | 213 | 100 | 1400 | 6.6 |

Standardizzazione diretta

Come si fa la standardizzazione diretta?

- Si calcolano gli eventi attesi in ogni classe di età della popolazione standard se i tassi specifici fossero quelli degli immigrati
- Si sommano gli eventi attesi (n° totale di eventi attesi)
- Si calcola il tasso standardizzato dividendo il numero totale degli eventi attesi per il totale della popolazione standard

| Età | Nativi | | Immigrati | |
|--------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | Pop (x 1000) | Tasso (x 1000) | Pop (x 1000) | Tasso (x 1000) |
| | (a) | (b) | (a) x (b) | |
| 0-4 | 190 | 8.1 | 1542 | |
| 5-14 | 310 | 0.6 | 196 | |
| 15-44 | 940 | 2.1 | 1998 | |
| 45-64 | 490 | 16.8 | 8252 | |
| > 64 | 200 | 95.8 | 19160 | |
| Totale | 2130 | | 31148 | |

Tasso standardizzato di mortalità negli immigrati (metodo diretto)

$$(31.148/2.130.000)*1000 = 14,6 (x 1000)$$

≠ 6,6!

Standardizzazione diretta

Distribuzione dei nati vivi e dei tassi di mortalità neonatale per classi di peso alla nascita e dimensione del reparto di ostetricia (Lazio 1992)

| Peso alla nascita | n° nati vivi Lazio | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|-----------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| | | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi |
| 500-999 | | | | | |
| 1000-1499 | | | | | |
| 1500-1999 | | | | | |
| 2000-2499 | | | | | |
| 2500-2999 | | | | | |
| 3000-3499 | | | | | |
| 3500-3999 | | | | | |
| 4000-4999 | | | | | |
| ≥ 4500 | | | | | |
| Totale | | 7,6 | | 7,3 | |

15 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione diretta

Distribuzione dei nati vivi e dei tassi di mortalità neonatale per classi di peso alla nascita e dimensione del reparto di ostetricia (Lazio 1992)

| Peso alla nascita | n° nati vivi Lazio | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|-----------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| | | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi |
| 500-999 | | 750,0 | | 783,8 | |
| 1000-1499 | | 571,4 | | 166,7 | |
| 1500-1999 | | 88,2 | | 64,0 | |
| 2000-2499 | | 56,7 | | 15,8 | |
| 2500-2999 | | 5,5 | | 1,7 | |
| 3000-3499 | | 0,6 | | 1,4 | |
| 3500-3999 | | 2,5 | | 1,8 | |
| 4000-4999 | | 0 | | 0,0 | |
| ≥ 4500 | | 0 | | 0,0 | |
| Totale | | 7,6 | | 7,3 | |

16 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione diretta

Utilizziamo come popolazione standard la distribuzione del peso alla nascita di tutti i nati vivi nel Lazio

| Peso alla nascita | n° nati vivi Lazio | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| | | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi |
| 500-999 | 123 | 750,0 | | 783,8 | |
| 1000-1499 | 172 | 571,4 | | 166,7 | |
| 1500-1999 | 439 | 88,2 | | 64,0 | |
| 2000-2499 | 1553 | 56,7 | | 15,8 | |
| 2500-2999 | 7907 | 5,5 | | 1,7 | |
| 3000-3499 | 19050 | 0,6 | | 1,4 | |
| 3500-3999 | 12445 | 2,5 | | 1,8 | |
| 4000-4999 | 2896 | 0 | | 0,0 | |
| ≥ 4500 | 373 | 0 | | 0,0 | |
| Totale | 44958 | 7,6 | | 7,3 | |

17 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione diretta

Calcoliamo il n° dei morti attesi nelle due tipologie di ospedali se la distribuzione del peso alla nascita fosse quella totale

| Peso alla nascita | n° nati vivi Lazio | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| | | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi |
| 500-999 | 123 | 750,0 | 92,3 | 783,8 | 96,4 |
| 1000-1499 | 172 | 571,4 | 98,3 | 166,7 | 28,7 |
| 1500-1999 | 439 | 88,2 | 38,7 | 64,0 | 28,1 |
| 2000-2499 | 1553 | 56,7 | 88,1 | 15,8 | 24,5 |
| 2500-2999 | 7907 | 5,5 | 43,5 | 1,7 | 13,4 |
| 3000-3499 | 19050 | 0,6 | 11,4 | 1,4 | 26,7 |
| 3500-3999 | 12445 | 2,5 | 31,1 | 1,8 | 22,4 |
| 4000-4999 | 2896 | 0 | 0 | 0,0 | 0 |
| ≥ 4500 | 373 | 0 | 0 | 0,0 | 0 |
| Totale | 44958 | 7,6 | 403,3 | 7,3 | 240,2 |

18 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione diretta

Calcoliamo i tassi standardizzati

| Peso alla nascita | n° nati vivi Lazio | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| | | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi | Tasso di mortalità neonatale x 1000 | n° morti attesi |
| 500-999 | 123 | 750,0 | 92,3 | 783,8 | 96,4 |
| 1000-1499 | 172 | 571,4 | 98,3 | 166,7 | 28,7 |
| 1500-1999 | 439 | 88,2 | 38,7 | 64,0 | 28,1 |
| 2000-2499 | 1553 | 56,7 | 88,1 | 15,8 | 24,5 |
| 2500-2999 | 7907 | 5,5 | 43,5 | 1,7 | 13,4 |
| 3000-3499 | 19050 | 0,6 | 11,4 | 1,4 | 26,7 |
| 3500-3999 | 12445 | 2,5 | 31,1 | 1,8 | 22,4 |
| 4000-4999 | 2896 | 0 | 0 | 0,0 | 0 |
| ≥ 4500 | 373 | 0 | 0 | 0,0 | 0 |
| Totale | 44958 | 7,6 | 403,3 | 7,3 | 240,2 |

Tassi standardizzati $403,3/44958 = 9,0$ $240,2/44958 = 5,3$

19 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione indiretta

Quale sarebbe la mortalità fra gli immigrati se i loro tassi di mortalità fossero uguali a quelli dei nativi?

- Non si conoscono i tassi specifici per età della popolazione indice
- Si conoscono i tassi specifici della popolazione standard (o di riferimento)
 - La popolazione dei nativi
 - La popolazione degli immigrati
 - La popolazione totale

| Età | Nativi | | | Tasso (x 1000) | Immigrati | | |
|---------------|---------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------------|------------|-------------|
| | Popolazione (x 1000) n | % | Morti | | Popolazione (x 1000) n | % | Morti |
| 0-4 | 190 | 8.9 | 1406 | 7.4 | 26 | 12.2 | |
| 5-14 | 310 | 14.6 | 186 | 0.6 | 30 | 14.1 | |
| 15-44 | 940 | 44.1 | 1786 | 1.9 | 127 | 59.6 | |
| 45-64 | 490 | 23.0 | 7350 | 15.0 | 25 | 11.7 | |
| > 64 | 200 | 9.4 | 17400 | 87.0 | 5 | 2.3 | |
| Totale | 2130 | 100 | 28128 | 13.2 | 213 | 100 | 1400 |

Standardizzazione indiretta

Come si fa la standardizzazione indiretta?

- Si calcolano gli eventi attesi tra gli immigrati se i tassi specifici fossero quelli della popolazione standard
- Si calcola il rapporto tra i casi osservati e i casi attesi nelle popolazioni confrontate (Rapporto standardizzato di mortalità RSM) $1400 / 1262 = 111 \%$

| Età | Nativi | Immigrati | |
|---------------|----------------|--------------|-------------|
| | Tasso (x 1000) | Pop (x 1000) | (a) x (b) |
| | (a) | (b) | (a) x (b) |
| 0-4 | 7.4 | 26 | 192 |
| 5-14 | 0.6 | 30 | 18 |
| 15-44 | 1.9 | 127 | 241 |
| 45-64 | 15.0 | 25 | 375 |
| > 64 | 87.0 | 5 | 435 |
| Totale | | | 1262 |

- Si calcola il tasso standardizzato moltiplicando il RSM per il tasso della popolazione standard

Tasso standardizzato di mortalità negli immigrati (metodo indiretto)

$$13,2 * 1,111 = 14,7 \text{ (x 1000)}$$

21 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione indiretta

Distribuzione dei nati vivi e dei tassi di mortalità neonatale per classi di peso alla nascita e dimensione del reparto di ostetricia (Lazio 1992)

| Peso alla nascita | Tasso di mortalità neonatale Lazio 1982 (x 1000) | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-------------------|--|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | n° nati vivi | n° morti attesi | n° nati vivi | n° morti attesi |
| 500-999 | | 12 | | 37 | |
| 1000-1499 | | 7 | | 48 | |
| 1500-1999 | | 34 | | 125 | |
| 2000-2499 | | 141 | | 379 | |
| 2500-2999 | | 724 | | 1692 | |
| 3000-3499 | | 1764 | | 3664 | |
| 3500-3999 | | 1194 | | 2185 | |
| 4000-4999 | | 294 | | 434 | |
| ≥ 4500 | | 41 | | 49 | |
| Totale | 6,3 | | | | |
| Morti osservate | | 32 | | 63 | |

22 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione indiretta

Utilizziamo come popolazione standard la distribuzione dei tassi di mortalità per peso alla nascita di tutti i nati vivi nel Lazio

| Peso alla nascita | Tasso di mortalità neonatale Lazio 1982 (x 1000) | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|------------------------|--|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | n° nati vivi | n° morti attesi | n° nati vivi | n° morti attesi |
| 500-999 | 764,2 | 12 | | 37 | |
| 1000-1499 | 290,7 | 7 | | 48 | |
| 1500-1999 | 95,6 | 34 | | 125 | |
| 2000-2499 | 27,5 | 141 | | 379 | |
| 2500-2999 | 3,4 | 724 | | 1692 | |
| 3000-3499 | 0,7 | 1764 | | 3664 | |
| 3500-3999 | 1,4 | 1194 | | 2185 | |
| 4000-4999 | 0,3 | 294 | | 434 | |
| ≥ 4500 | 2,7 | 41 | | 49 | |
| Totale | 6,3 | | | | |
| Morti osservate | | 32 | | 63 | |

23 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione indiretta

Calcoliamo il n° dei morti attesi nelle due tipologie di ospedali se la mortalità specifica fosse uguale a quella totale

| Peso alla nascita | Tasso di mortalità neonatale Lazio 1982 (x 1000) | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|------------------------|--|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | n° nati vivi | n° morti attesi | n° nati vivi | n° morti attesi |
| 500-999 | 764,2 | 12 | 9,2 | 37 | 28,3 |
| 1000-1499 | 290,7 | 7 | 2,0 | 48 | 14,0 |
| 1500-1999 | 95,6 | 34 | 3,3 | 125 | 12,0 |
| 2000-2499 | 27,5 | 141 | 3,9 | 379 | 10,4 |
| 2500-2999 | 3,4 | 724 | 2,5 | 1692 | 5,8 |
| 3000-3499 | 0,7 | 1764 | 1,2 | 3664 | 2,6 |
| 3500-3999 | 1,4 | 1194 | 1,7 | 2185 | 3,1 |
| 4000-4999 | 0,3 | 294 | 0,1 | 434 | 0,1 |
| ≥ 4500 | 2,7 | 41 | 0,1 | 49 | 0,1 |
| Totale | 6,3 | | | | |
| Morti osservate | | 32 | 23,9 | 63 | 76,2 |

24 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



Standardizzazione indiretta

Calcoliamo il RSM e i tassi standardizzati

| Peso alla nascita | Tasso di mortalità neonatale Lazio 1982 (x 1000) | ≤ 250 parti | | > 1500 parti | |
|-----------------------------|--|-----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | | n° nati vivi | n° morti attesi | n° nati vivi | n° morti attesi |
| 500-999 | 764,2 | 12 | 9,2 | 37 | 28,3 |
| 1000-1499 | 290,7 | 7 | 2,0 | 48 | 14,0 |
| 1500-1999 | 95,6 | 34 | 3,3 | 125 | 12,0 |
| 2000-2499 | 27,5 | 141 | 3,9 | 379 | 10,4 |
| 2500-2999 | 3,4 | 724 | 2,5 | 1692 | 5,8 |
| 3000-3499 | 0,7 | 1764 | 1,2 | 3664 | 2,6 |
| 3500-3999 | 1,4 | 1194 | 1,7 | 2185 | 3,1 |
| 4000-4999 | 0,3 | 294 | 0,1 | 434 | 0,1 |
| ≥ 4500 | 2,7 | 41 | 0,1 | 49 | 0,1 |
| Totale | 6,3 | | | | |
| Morti osservate | | 32 | 23,9 | 63 | 76,2 |
| RSM | | $(32/23,9)*100 = 134$ | | $(63/76,2)*100 = 83$ | |
| Tassi standardizzati | | $6,3*1,34 = 8,44$ | | $6,3*0,83 = 5,23$ | |

25 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati



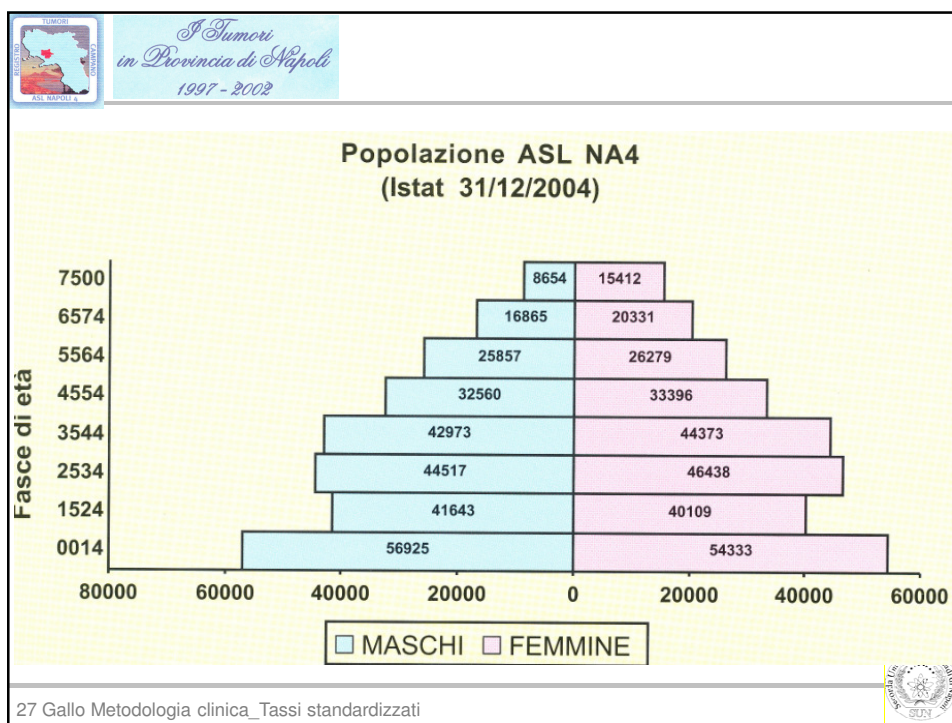
Standardizzazione

- Entrambi i metodi permettono validi confronti minimizzando l'effetto di altre variabili
- Il confronto dei tassi standardizzati è più immediato del confronto di molti tassi specifici
- L'uso dei tassi standardizzati potrebbe mascherare trend opposti nelle classi
- La standardizzazione indiretta è utile quando il denominatore dei tassi specifici è piccolo (stima poco precisa)
- I tassi standardizzati sono fittizi
- La grandezza dei tassi standardizzati dipende dalla popolazione standard utilizzata
- La popolazione standard non deve differire troppo dalle popolazioni da confrontare

26 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati

26





MASCHI

Tabella 3a INCIDENZA DI TUMORI MALIGNI ANNI 1997-2002
(numero totale casi, tasso grezzo, tasso stand. Italia '81, tasso cumulativo 0-74 anni, tasso stand. Europa, tasso stand. mondo)

| SEDE | Totale | GREZ | ITALIA 81 | CUM74 | Euro | World |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| labbro | 19 | 1,2 | 1,5 | 0,15 | 1,5 | 1,0 |
| lingua | 25 | 1,6 | 1,9 | 0,18 | 1,3 | 1,3 |
| bocca | 24 | 1,5 | 1,7 | 0,14 | 1,8 | 1,3 |
| ghiandole salivari | 17 | 1,1 | 1,2 | 0,10 | 1,2 | 0,9 |
| orofaringe | 16 | 1,0 | 1,1 | 0,11 | 1,2 | 0,9 |
| Totale dei tumori escluso pelle | 5869 | 371,9 | 445,0 | 32,46 | 428,6 | 305,7 |
| Totale dei tumori | 6249 | 396,0 | 474,3 | 33,96 | 455,5 | 324,1 |

(x 100.000)

28 Gallo Metodologia clinica_Tassi standardizzati