- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Thu, 25 Apr 2024, 17:16:55

Il problema dei confronti multipli

Nello studio riportato nella scheda, si fa correttamente riferimento all'uso della disuguaglianza di Bonferroni, dovendo eseguire 3 confronti (o contrasti) tra i 4 bracci di trattamento. Il problema dei confronti multipli è particolarmente importante in Oncologia, in quanto si ripresenta anche in altre occasioni, come, ad esempio, nelle analisi ad interim.

Il livello di significatività di un test statistico è la probabilità di sbagliare nel respingere l'ipotesi di uguale efficacia dei trattamenti (ipotesi nulla); convenzionalmente il livello di significatività viene fissato al 5% (cioè, 0,05). Quindi, se i trattamenti sono ugualmente efficaci, si corre un rischio pari al 5% di trovare una differenza significativa, ossia di dichiararli, invece, diversamente efficaci. Ciò vuol dire che in 20 casi in cui l'ipotesi nulla viene respinta al livello del 5%, ci si attende che in un caso tale decisione si riveli errata.

Il complemento a 1 di una probabilità misura la probabilità dell'evento contrario. Nel nostro caso, il complemento a 1 del livello di significatività (pari al 95%, ovvero 0,95) è la probabilità che, se i trattamenti sono ugualmente efficaci, si accetti l'ipotesi nulla, cioè che il test non risulti significativo. In altre parole, se i trattamenti sono ugualmente efficaci, c'è il 95% di probabilità di accorgersene accettando l'ipotesi nulla.

Ora, si vogliano eseguire più confronti (o contrasti) indipendenti sullo stesso materiale sperimentale (ad es., nel lavoro sintetizzato nella scheda, sono stati eseguiti 3 confronti) e si supponga che i trattamenti siano tutti ugualmente efficaci.

Poiché i confronti sono eseguiti indipendentemente l'uno dall'altro, la probabilità di accettare sempre l'ipotesi nulla, ossia di accettarla in ciascun confronto, è pari al prodotto delle tre probabilità di accettarla: 0,95 x 0,95 x 0,95 = 0,857.

L'evento contrario ad "accettare sempre (cioè in tutti e 3 i contrasti)" l'ipotesi nulla, si articola nel respingere l'ipotesi nulla in un contrasto, respingerla in due, respingerla in tutti e 3 i contrasti; per brevità diremo "respingere l'ipotesi nulla in almeno un contrasto".

Il complemento a 1 della suddetta probabilità è il reale livello di significatività, cioè è la probabilità di respingere erroneamente l'ipotesi nulla in almeno un contrasto: 1 – 0,857 = 0,143. Quindi, la probabilità di sbagliare almeno una volta è pari al 14,3%, ed è ben superiore al 5% fissato convenzionalmente: ciò mina alla base la logica del test statistico che è incentrata proprio sulla rarità dell'errore (un evento che ha il 14,3% di probabilità di verificarsi non può certo essere considerato "raro").

Bonferroni suggerisce di ridurre il livello di significatività per ciascun contrasto (rendendo così più difficile respingere l'ipotesi nulla), in modo tale che sia pari al 5% quello complessivo.

Esiste un procedimento semplice per giungere alla soluzione esatta del problema, ma richiede qualche passaggio algebrico che può essere evitato potendosi dimostrare che una sua buona approssimazione si ottiene dividendo il livello di significatività *complessivo* (cioè, 0,05) per il numero di contrasti da eseguire. Nel lavoro citato, dovendosi eseguire 3 contrasti, affinché il livello di significatività complessivo resti al 5%, il livello di significatività per ciascun contrasto viene posto pari all'1,7% (= 0,05/3).

Ovviamente, al crescere del numero dei contrasti, per mantenere al 5% il livello di significatività complessivo, il livello di significatività per ciascun contrasto diminuisce sensibilmente. Ad esempio, se i contrasti fossero 4, il livello di significatività per ciascuno sarebbe all'incirca pari all'1,25% (cioè, 0,05/4); se fossero 5 sarebbe pari a circa l'1% (0,05/5), e così via.

Il teorema di Bonferroni ha una portata assai generale: ogni volta che si eseguono più test statistici sullo stesso materiale sperimentale, si altera il livello di significatività complessivo, indipendentemente sia dalle finalità dell'analisi (investigative, esplorative), sia da considerazioni derivanti dal contesto, come ad esempio, che l'esecuzione dei test sia programmata, ovvero fatta di nascosto (nessuno lo verrà mai a sapere; anche da qui scaturisce la preoccupazione del ricercatore per la prassi che assegna all'industria la proprietà dei dati statistici). Nella pratica, sempre allo scopo di conservare il livello di significatività complessivo al 5%, è opportuno eseguire il minor numero possibile di contrasti, limitandosi solo a quelli veramente indispensabili, così da alterare il meno possibile il livello di significatività del singolo contrasto.

Anche le **analisi ad interim** vanno assoggettate a questa logica.

Per una serie di ragioni che esulano dagli scopi di questa nota, un'analisi ad interim non pianificata dovrebbe sempre essere evitata. Tuttavia, se la si è condotta, è necessario considerare che l'esecuzione di un test statistico aggiuntivo (quello per l'analisi ad interim) modifica il livello di significatività. Infatti, poiché i confronti da eseguire sono ora due (quello per l'analisi ad interim e quello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Thu, 25 Apr 2024, 17:16:55

per l'analisi finale), affinché sia pari al 5% il livello di significatività complessivo, il livello di significatività da assumere per ciascun confronto è all'incirca pari a 0,05/2=0,025. Ovviamente se le analisi ad interim fossero 2, il livello di significatività per ciascuna di esse e per l'analisi finale sarebbe pari a circa l'1,7%.

Da un altro punto di vista, c'è da considerare che, in una sequenza di test statistici eseguiti più volte indipendentemente su dati che si accumulano nel tempo, ad un certo istante si potrebbe evidenziare una significatività destinata però ad essere riassorbita nel prosieguo dell'accrual dei pazienti. Sotto tale profilo, il teorema di Bonferroni concretizza una norma di cautela che mira a ridurre il più possibile la probabilità dell'errore di dichiarare diversamente efficaci i trattamenti, quando in realtà non lo sono.

Nel caso che l'analisi ad interim sia pianificata, potrebbe rivelarsi opportuno considerare due diversi livelli di significatività, scegliendone uno assai basso per l'analisi ad interim, così da modificare poco quello per l'analisi finale. Ad esempio, scegliendo pari al 5 per mille (0,005), il livello di significatività per l'analisi ad interim, quello per l'analisi finale risulterà pari a circa 0,045, molto vicino al 5% programmato senza analisi ad interim. In tal modo, se il nuovo trattamento è molto più efficace della terapia standard, il confronto risulterà assai significativo anche con relativamente pochi pazienti e, se è $P < 0,005$, lo studio potrà essere interrotto dopo l'analisi ad interim, così da consentire ai pazienti del braccio di controllo di ricevere subito la terapia dimostratasi più efficace.

Anche per quanto esposto è necessario che le analisi ad interim siano pianificate e che, per evitare ogni arbitrarietà, tutti i loro dettagli vadano riportati nel protocollo dello studio.

Enzo Ballatori

1. Il burnout in oncologia: come si presenta, perché, come si previene

La Mayo Clinic descrive il burnout come "uno stato di esaurimento fisico, emotivo o mentale associato a dubbi circa le proprie competenze e il valore del proprio lavoro".
Si caratterizza per essere una particolare sindrome indotta da stress lavorativo ed occupazionale.

Ad essere particolarmente esposti a rischio di burnout sono gli operatori delle professioni di aiuto, ossia coloro che si occupano di aiutare gli altri nella sfera sociale, psicologica, medica, ecc. Pertanto le categorie più coinvolte dal fenomeno di burnout sono gli infermieri, i medici, gli psicologi, gli psichiatri, gli assistenti sociali, ecc. Per questi, la fonte di stress è duplice: lo stress personale e quello della persona cui prestano il loro sostegno.

L'oncologia risulta una delle aree mediche più esposte a burnout, per la forte connotazione emotiva e la relazione operatore-paziente particolarmente stressante. L'incontro con il paziente oncologico, con la sua famiglia e con i caregiver si caratterizza per essere frequente fonte di stress psicofisico, necessitando quindi di ottime competenze (anche tecniche) di tipo psicosociale per farvi fronte.

Michael Goldstein, del Beth Israel Deaconess Medical Center e Presidente del Workforce Advisory Group dell'American Society of Clinical Oncology, nel corso dell'ultimo congresso di Chicago dell'ASCO ha richiamato l'attenzione su quello che considera già un effetto del bournout sull'organico coinvolto nell'ambito oncologico: sin d'ora, infatti, e durante tutto il prossimo decennio, le professioni oncologiche andranno incontro ad un'evidente riduzione di unità e quindi scarseggeranno gli operatori ad esse collegati, non solo i medici ma tutti i membri del team oncologico.
"Il risultato del burnout è reso evidente dai medici che attualmente abbandonano la professione.
Accanto a chi lascia come risultato di un'insoddisfazione nel lavoro, vi è chi ha una palese depressione e chi ricorre a droghe e alcol". E sempre Goldstein afferma: "Mentre è possibile definire il burnout, la vera sfida sta nella sua prevenzione".

Al di là degli aspetti prettamente emotivi, il burnout risulta anche associato ad un carico eccessivo di pratiche e di lavoro di tipo amministrativo-burocratico che il medico e l'operatore sanitario si trovano a dover espletare.

Nel 2006 uno studio commissionato dall'ASCO sulla forza lavoro in oncologia, e che ha coinvolto 4000 operatori oncologici, ha confermato proprio il peso che il lavoro di tipo burocratico ha sull'emergere del burnout: il 32% →

I sintomi del burnout (secondo la Mayo Clinic)

- Divenire cinici o critici nel lavoro
- Sentire di doversi trascinare a lavoro e avere problemi nel cominciare a lavorare una volta arrivati
- Essere irritabili o impazienti con colleghi e pazienti
- Percepire una mancanza di energia nell'essere produttivi
- Sentirsi insoddisfatti circa i propri risultati o disillusi nel lavoro
- Ricorrere a cibo, droghe o alcol per sentirsi meglio
- Vedere modificati il sonno e l'appetito
- Mal di testa, mal di schiena o altri malesseri fisici inspiegabili