

PROCESSO DI RICERCA

ESEGUIRE UNO STUDIO SECONDO UN PROCESSO

LOGICO

NON SI TRATTA DI STABILIRE DELLE REGOLE

FASE del PROCESSO DI RICERCA

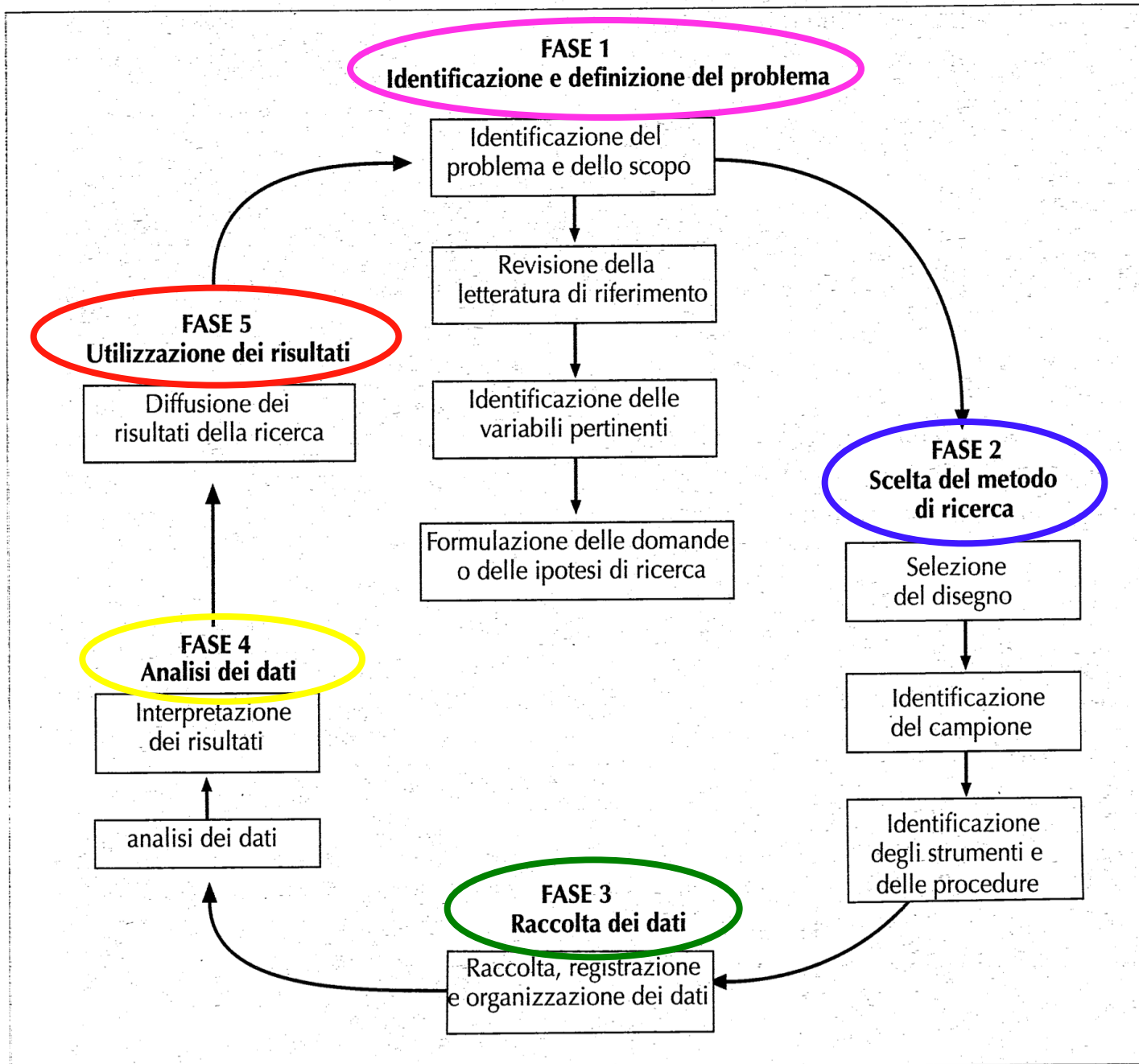
FASE 1 : IDENTIFICAZIONE / DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

FASE 2 : SCELTA DEL METODO

FASE 3 : RACCOLTA DEI DATI

FASE 4 : ANALISI DEI DATI

FASE 5: UTILIZZAZIONE DEI RISULTATI



FASE 1

- **IDENTIFICAZIONE DEL PROBLEMA e DELLO SCOPO**
- **REVISIONE DELLA LETTERATURA**
- **IDENTIFICAZIONE DELLE VARIABILI**

IDENTIFICAZIONE DEL PROBLEMA

Definire il problema significa giustificare la necessità di uno studio citando informazioni esistenti e delineando il contributo dello studio stesso alla ricerca

Il tasso d'incidenza della tubercolosi è in aumento nel mondo e tale patologia si è attestata al secondo posto come causa di morte.

Nella maggior parte dei soggetti l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* rimane latente perchè la citochina TNF alfa consente di controllare l'infezione, ma fattori scatenanti possono favorire l'evoluzione in malattia.

→ ***Identificazione del problema***

In pazienti, affetti da artrite reumatoide, trattati con l'anti-TNF alfa, si è manifestata la tubercolosi probabilmente come riattivazione di un'infezione latente.

Identificazione del problema esempi...

Indagini in merito a

(nell'ambito delle tecniche di radiologia, laboratorio, neurofisiopatologia e audiometria)

- Nuove tecniche diagnostiche
- Validazione di nuovi test
- Diagnosi e diagnosi differenziale
- Individuare e monitorare terapia o decorso
- Prognosi, stadio ed estensione di malattia
- Rischio di malattia

IDENTIFICAZIONE del **PROBLEMA** e **OBIETTIVO/SCOPO**

Il problema deve essere “**significativo**” ovvero deve contribuire all’ampiamiento delle conoscenze.

Il problema deve essere “**ricercabile**” ovvero si devono poter ottenere dei risultati con il metodo scientifico.

Il problema deve essere “**fattibile**” in termini di disponibilità del campione, tempo, competenze, risorse economiche, etica.

Fornisce le indicazioni per il disegno di ricerca.

“razionale” della ricerca

esplicita l'intento della ricerca
sottoforma di ipotesi, di domanda o di affermazione
dichiarativa.

I verbi usati nell'obiettivo/scopo sono : **descrivere, osservare, identificare, studiare, testare, confrontare, realizzare, etc.**

Esempio:

***Svelare** la presenza di infezione latente confrontando la sensibilità, la specificità e il valore predittivo del test alla tubercolina rispetto al test QuantiFERON-TB Gold in pazienti con artriti croniche candidati al trattamento con farmaci antagonisti del TNFalfa.*

L'IPOTESI e le VARIABILI

L'**ipotesi** di ricerca viene espressa come relazione tra due o più **variabili**

Guida l'indagine stessa e il disegno di ricerca.

E' spesso posta come interrogazione.

*Es.: Esiste una **relazione tra consumo di carni rosse e sviluppo di tumori ?***

L'ipotesi potrà essere confermata o confutata dai dati ottenuti.

!! alcuni importanti risultati sono stati ottenuti a seguito di dati che non confermavano le ipotesi:

essere preparati a rivalutare le ipotesi !!

Individuare le VARIABILI in relazione agli OBIETTIVI

VARIABILE: è l'oggetto misurabile, osservabile.

Nei disegni sperimentali si valutano :

- **VARIABILE INDIPENDENTE** (rappresentata con la lettera **X**) : intervento o trattamento capace di indurre un mutamento nella variabile dipendente.
- **VARIABILE DIPENDENTE** (rappresentata con la lettera **Y**): è la variabile il cui valore dipende dall'altra, ovvero il risultato misurato a seguito dell'intervento o trattamento.
- **VARIABILE ESTRANEA (confondente)** : una qualsiasi variabile non direttamente correlata con lo scopo dello studio ma può influenzare la variabile dipendente.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Ricerca, identificare, recuperare e analizzare la letteratura scientifica relativa a un problema di ricerca allo scopo di conoscere ciò che è stato già fatto e quanto resta da fare evitando inutili ripetizioni e verificando l'originalità dell'ipotesi.

Fonti primarie : fonti riportate direttamente da chi ha condotto lo studio o sviluppato una teoria.

Fonti secondarie : fonti derivate, diverse da chi ha condotto la ricerca o sviluppato una teoria, e si possono trovare come un sommario, un commento o critica al lavoro di altri autori.

FASE 2

- SCELTA DEL DISEGNO di RICERCA
- IDENTIFICAZIONE DEL CAMPIONE
- IDENTIFICAZIONE DELLE PROCEDURE E DEGLI STRUMENTI

DISEGNO di RICERCA

Costituisce il presupposto per indagare la relazione esistente tra le variabili indipendenti (VI) e una o più variabili dipendenti (VD)

Rappresenta la strategia d'azione per effettuare lo studio e tramite la quale si possono ottenere risposte ai quesiti d'indagine mediante *dati accurati e interpretabili*

Pone le basi/regole per la scelta del campione, delle procedure d'indagine, della strumentazione da impiegare

II CAMPIONE

Si definisce **campione** il sottoinsieme di una popolazione che sia rappresentativo della popolazione stessa.

Campionamento è un processo mediante il quale vengono selezionati individui rappresentativi della popolazione da cui sono stati selezionati.

La rappresentatività è assicurata mediante:

- criteri obiettivi per la scelta casuale
- criteri di inclusione definiti (appartenenza alla popolazione bersaglio)

- **Campionamento probabilistico** : si realizza quando ogni soggetto all'interno di una popolazione ha le stesse probabilità di essere selezionato (*selezione random*)
- **Campionamento non probabilistico** : si realizza quando ogni soggetto all'interno di una popolazione non ha le stesse probabilità di essere selezionato (il *campione non è selezionato in modo casuale*)

Identificazione del **CAMPIONE**

Campione sul quale si intende effettuare lo studio :

- **Soggetti** (pazienti, animali, tessuti, liquidi biologici e cellule) da studiare (**studio prospettico**)
- **Dati disponibili** (studi **retrospettivi**) su vari tipi di fonti informative: scheda anamnestica, cartella clinica, referto, test, questionario, intervista etc.

Dimensione del Campione

L'adeguatezza della numerosità del campione dipende dallo scopo dello studio, dal disegno di ricerca, dal metodo di campionamento e dall'analisi dei dati.

Le dimensioni* del campione condizionano la generalizzazione dei risultati.

** aumentando la numerosità campionaria si aumenta la potenza del test statistico*

POWER ANALYSIS o POTERE STATISTICO

L'analisi della potenza è un metodo statistico per calcolare il numero esatto dei soggetti necessari per uno studio.

Il Controllo

Il **controllo** nella ricerca quantitativa è fondamentale : rappresenta l'insieme di quegli elementi del processo di ricerca che hanno l'obiettivo di ridurre o eliminare la libera interpretazione delle relazioni causa-effetto.

➤ Gruppi per uno studio sperimentale clinico

- **Controllo** (assenza di malattia o trattamento, fornisce il contributo di aspecificità)
- **Sperimentale** (trattamento variabile per tipo, dose, tempo)

➤ Gruppi per uno studio sperimentale non clinico (es. ricerca di base)

- **controllo negativo** (aspecificità)
- **controllo positivo** (presenza certa del dato da esaminare, sensibilità)
- **sperimentale**

TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI (RCT)

Costituiscono gli studi clinici più accettati per valutare l'efficacia di un trattamento/intervento su un ampio campione di pazienti.

Rappresentano tipicamente il disegno che *utilizza*:

un **gruppo sperimentale** e un **gruppo di controllo**

la **randomizzazione**

assegnazione casuale dei soggetti ai due gruppi

L'assegnazione al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo è fatta dal ricercatore e sconosciuta ai soggetti (**cieco**), o a entrambi soggetti e ricercatore (**doppio cieco**)

Gli studi RCT permettono di “isolare” il contributo del trattamento/intervento mantenendo costanti tutti gli altri elementi

La randomizzazione assicura comparabilità dei gruppi

La cecità assicura comparabilità degli effetti

L'uso del placebo* assicura comparabilità delle informazioni

*sostanza, terapia o provvedimento innocuo e privo di efficacia che viene somministrato facendo credere che sia un trattamento necessario

IDENTIFICAZIONE delle PROCEDURE e degli STRUMENTI

Le procedure e gli strumenti saranno diversi per il tipo e l'ambito in cui la ricerca si svolge.

Si dovranno utilizzare quelli più adatti al disegno di ricerca.

Lo **strumento** è l'apparecchio o attrezzatura o test per la misurazione della variabile d'interesse.

PRINCIPI DI MISURAZIONE

La **misurazione** è l'assegnazione sistematica di valori numerici alle variabili affinché ne rifletta le caratteristiche.

- **VALIDITA'** (*validity*) : è l'**accuratezza** con cui uno strumento o test misura ciò che si propone di misurare. Si riferisce alla capacità degli strumenti di ricerca di dare conto esattamente del fenomeno studiato. (*es. un termometro è valido se misura la temperatura e non la pressione arteriosa*).
- **AFFIDABILITA'** (*reliability*) : è la **riproducibilità** con cui uno strumento o un test misura quello che si propone di misurare : ovvero la capacità di fornire risultati uguali durante misurazioni diverse dello stesso fenomeno.

- **Adeguatezza** delle scale di misura

!! Si possono misurare/quantificare parametri non quantitativi con scale create ad hoc

APPROVAZIONI ETICHE

Il Comitato etico per la sperimentazione sull'uomo o sull'animale ha il compito di verificare che i progetti di ricerca che prevedono l'impiego di soggetti umani o di animali siano

corretti sotto il profilo etico e scientifico :

metodologicamente appropriati, statisticamente congrui e utilizzino condizioni e modalità lecite in ottemperanza alla normativa vigente

Il consenso informato

I partecipanti allo studio devono dare il **consenso informato scritto**, secondo la ***Dichiarazione di Helsinki del 1964*** (enunciazione dei principi etici per la ricerca medica in cui sono coinvolti esseri umani), per cui i soggetti partecipanti ad uno studio devono essere informati sui rischi e sui benefici dello studio prima di prendervi parte sollevando da responsabilità il ricercatore.

FASE 3

- RACCOLTA DEI DATI
- ORGANIZZAZIONE DEI DATI
- RAPPRESENTAZIONE DEI DATI

RACCOLTA DATI

-Nella ricerca ***qualitativa*** sono le interviste, i questionari

-Nella ricerca ***quantitativa*** sono dei numeri riferiti a misure

ELABORAZIONE E ORGANIZZAZIONE DEI DATI

- Raccogliere ed elaborare i dati sperimentali ottenuti secondo procedure statistiche appropriate
- Organizzare una chiara esposizione dei dati : tabelle, grafici

La STATISTICA

La statistica è necessaria per interpretare i dati e dare risposta alle domande di ricerca. Le procedure statistiche consentono di descrivere le variabili, esaminare relazioni, valutare differenze e sono classificate in due categorie:

Descrittive : descrivono, organizzano, riassumono dati. Comprendono misure di tendenza centrale e di dispersione come ***la media, la mediana, la moda***.

Inferenziali : producono generalizzazioni sulla popolazione sulla base dei dati provenienti dai campioni (utilizzata per determinare la probabilità p).

Elaborazione statistica : scelta dei test più adatti da effettuare

Test **PARAMETRICI** (t-test, analisi della varianza o ANOVA)

Per testare differenze :

-Per il confronto tra 2 medie si usa il *t-test*

-Per la differenza significativa tra 3 o più medie (*analisi della varianza* o ANOVA)

Per esaminare relazioni :

La *correlazione (r)* è una misura di relazione tra due variabili . È un numero decimale che va da +1,0 a -1,0 .

Test **NON-PARAMETRICI** (*chi quadro*)

per valutare differenze nelle frequenze tra due o più variabili

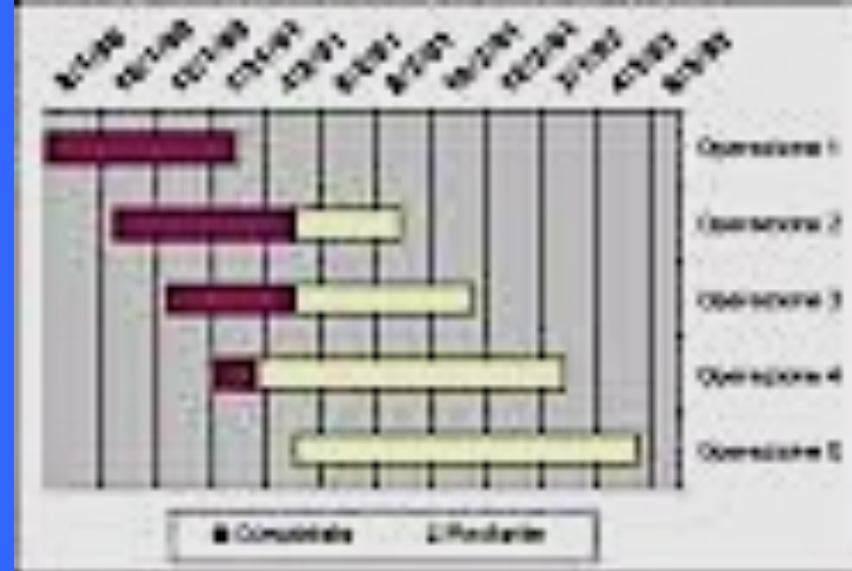
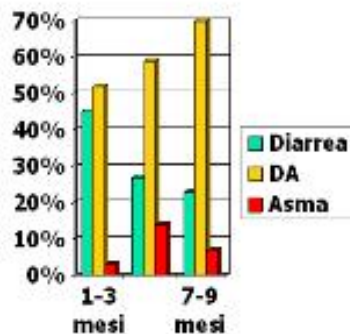
(software: SSPS, GraphPad ecc.)

Criteria generali per la corretta costruzione di un grafico

- **Attribuzione delle variabili agli assi cartesiani:** nella rappresentazione di un significato di dipendenza è consuetudine indicare la variabile indipendente sulle ascisse (x), quella dipendente sulle ordinate (y)
- **Unità di misura:** devono essere adeguate alle grandezze esaminate, una sproporzione può mascherare o esaltare il fenomeno (si può prevedere una interruzione)
- **Dimensioni del grafico** dipende dalla quantità dei dati da illustrare, se gli intervalli sono molto estesi è opportuna una trasformazione logaritmica
- **Correttezza dei dati rappresentati** fornire informazioni utili per inquadrare il fenomeno anche senza testo, altrimenti deve essere coerente con una legenda esplicativa e complementare ai dati del testo.

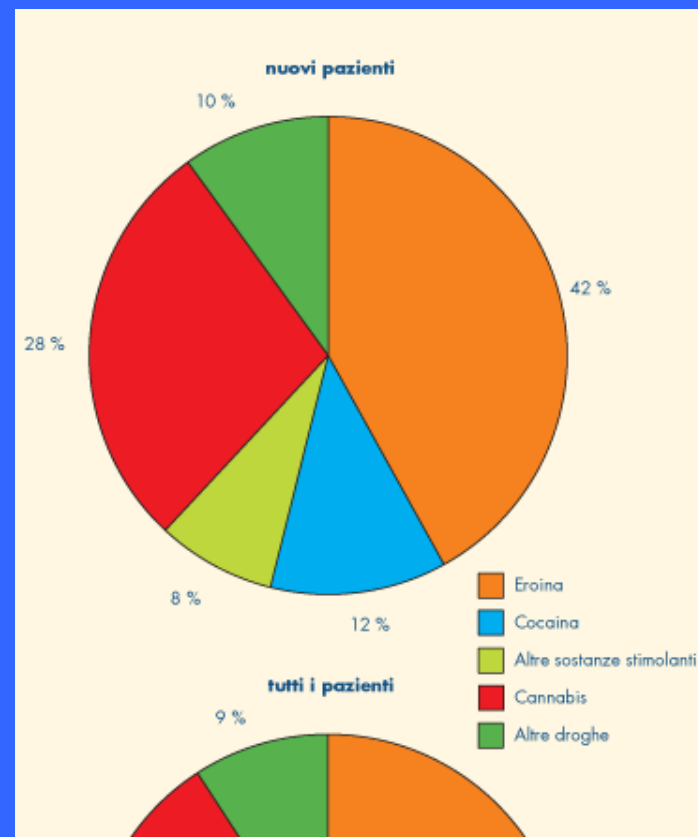
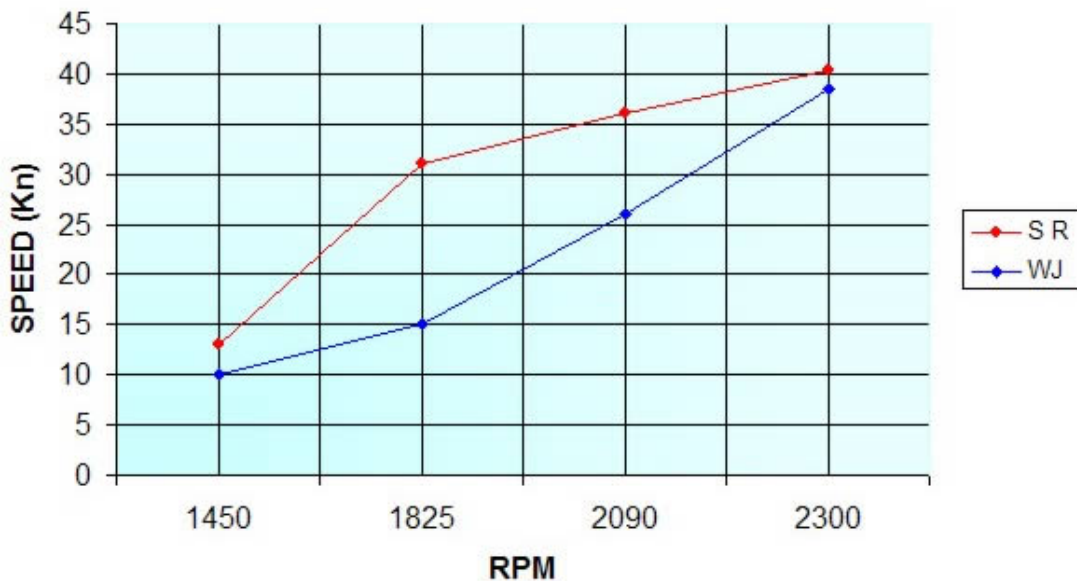
Bambini ed allergie

Età / sintomo	Diarrea	DA	Asma
1-3 mesi	45%	52%	3%
4-6 mesi	27%	59%	14%
7-9 mesi	23%	70%	7%



14/02/2007

3



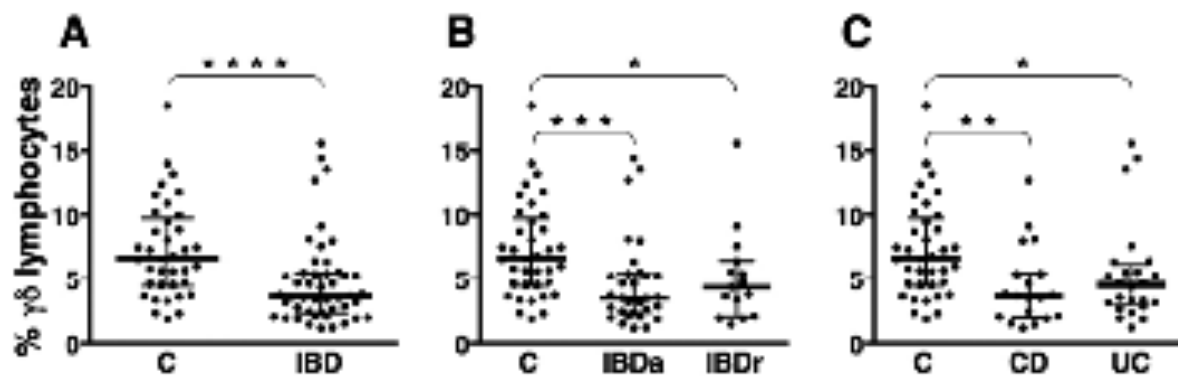
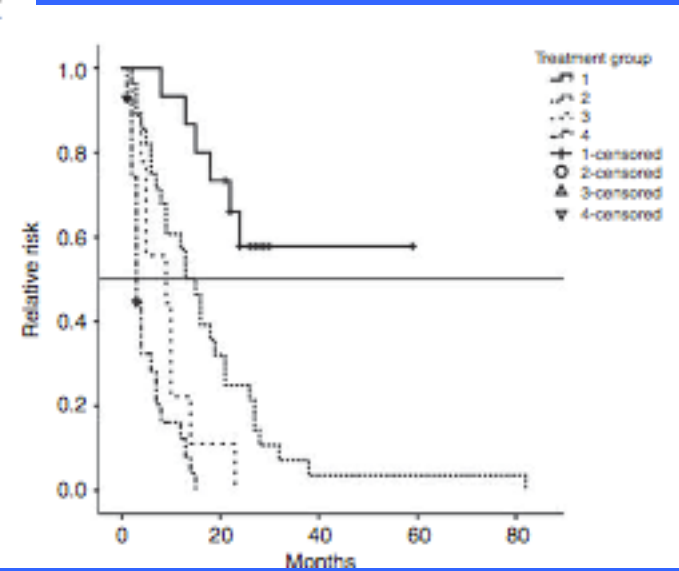
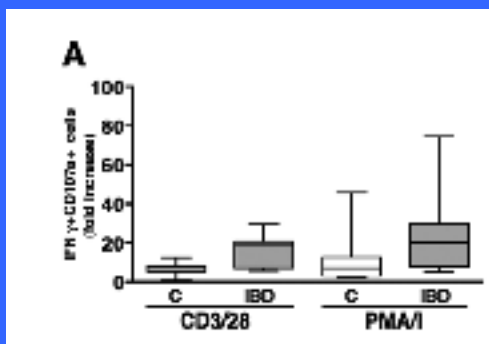


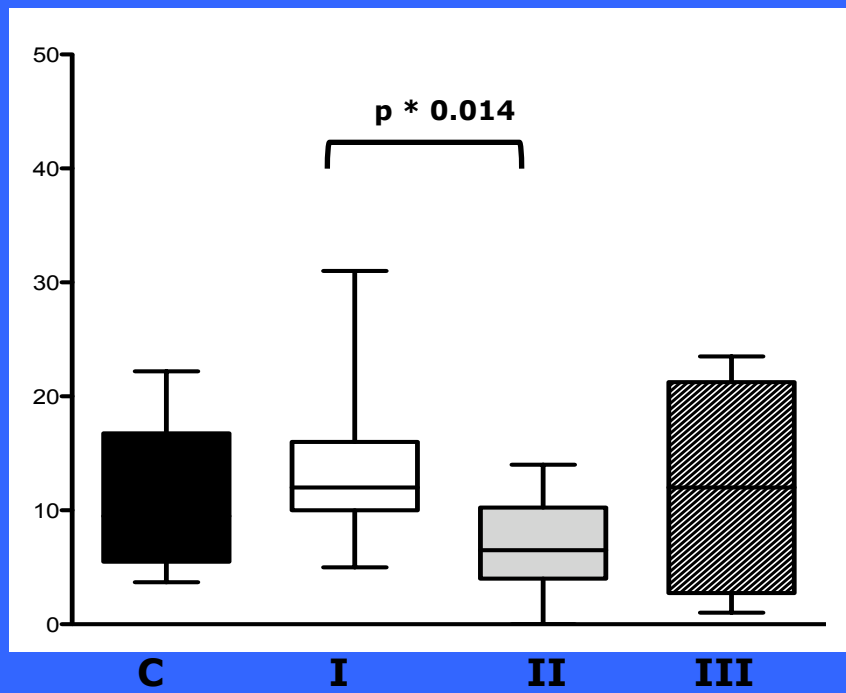
Table 3 Results (Cox proportional hazards model)^a

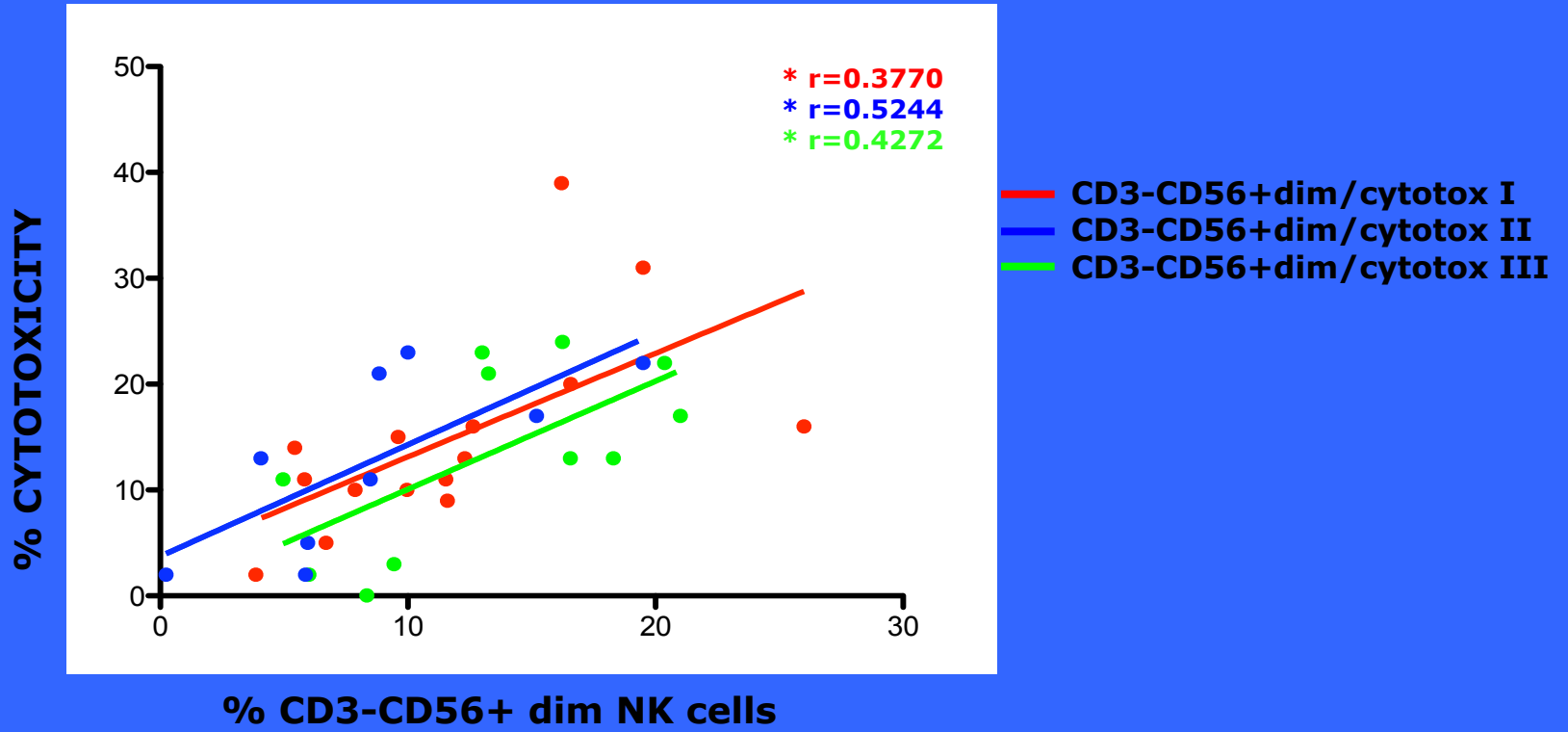
	Total population			Patients receiving HER2-targeted therapy after completion of local treatment		
	n = 80 (groups A and B)			n = 43 (group A)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Hormone receptor-positive disease	1.036	0.6–1.78	NS	—	—	—
Visceral metastases	1.727	0.95–3.15	NS	2.177	0.72–6.62	NS
>2 Metastatic sites outside CNS	—	—	—	1.369	0.56–3.43	NS
1–3 Brain metastases	0.322	0.18–0.58	<0.001	0.152	0.06–0.41	<0.001
Diagnosis of brain metastases <12 months	1.293	0.79–2.46	NS	—	—	—
KPS >70	0.404	0.23–0.72	0.002	1.974	0.8–4.86	NS
HER2-targeted therapy after completion of local treatment	0.293	0.16–0.54	<0.001	—	—	—
Lapatinib plus/minus trastuzumab plus/minus chemotherapy after completion of local treatment	—	—	—	0.279	0.1–0.76	0.012

Abbreviations: HR = hazard ratio; CNS = central nervous system; KPS = Karnofsky Performance Score; CI = confidence interval. ^aHRs, CIs, and P-values are only provided for variables significantly associated with overall survival in the univariate analysis and were therefore included into the Cox Regression Model.



% CYTOTOXIC ACTIVITY





FASE 4

- ANALISI DEI DATI
- INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

FASE 5

- DIFFUSIONE/PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI