

EVALUAREA STUDIILOR PRIVIND PROGNOSTICUL

Olivia Sgarbură¹, B.O. Popescu², O. Băjenaru²

¹*Catedra de Psihologie Medicală și Psihosomatică, UMF Carol Davila, București*

²*Catedra de Neurologie, S.U.U.B., Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila, București*

REZUMAT

Studiile privind prognosticul sunt unele dintre cele mai utile studii din practica medicală. Pentru ca informația dintr-un astfel de studiu să poată fi utilizată, lucrarea trebuie să includă un lot omogen și reprezentativ de pacienți aflați în același moment de evoluție a bolii, trebuie să-i urmărească pe o perioadă suficientă de timp, trebuie să aplice criteriile de urmărire obiective și să analizeze corespunzător subgrupurile de pacienți.

Cuvinte cheie: medicină bazată pe dovezi; prognostic; rate de supraviețuire; rate de recurență

ABSTRACT

The prognostic studies are of capital importance in medical practice. In order to consider a study as valid, there are certain criteria that should be fulfilled: a representative sample of patients has to be assessed at a common point of disease evolution, these patients have to be followed sufficiently, objective variables have to be followed and the subgroups have to be defined and managed correctly.

Key words: evidence-based medicine; prognosis; survival rates; recurrence rates

Când o persoană încearcă să înscrie în Cartea Recordurilor o performanță proprie, i se poate solicita o estimare: ce dorește să realizeze, cum și în cât timp. Spre exemplu, Ellen McArthur este persoana care a navigat cel mai rapid singură în jurul lumii și a făcut acest lucru într-un trimaran pe parcursul a 71 de zile 14 ore și 18 minute. Alteori recordurile se realizează fără să-ți dai seama: un cetățean britanic, Frederick Finn, a adunat cele mai multe mile de zbor din lume (13.900.000 mile) și cele mai multe zboruri cu un supersonic (718 călătorii cu Concorde) până în iunie 2003 datorită faptului că era nevoit să facă des drumuri între Londra și New Jersey. Ambele recorduri au în comun faptul că menționează un criteriu calitativ (navigație rapidă/zboruri numeroase), unul cantitativ (înconjurul lumii/14 milioane de mile) și unul temporal (71 de zile/mulți ani de călătorii).

Lupta medicului cu boala se poate asemăna uneori cu încercarea de a doborî un record numai că, în acest caz, pacientul este cel care solicită o estimare, un prognostic: ce mi se va întâmpla din cauza bolii? (calitativ), ce șanse am să mi se întâmple acest lucru? (cantitativ), cât mai am de trăit/în cât timp îmi voi reveni? (temporal).

Comunicarea unor astfel de răspunsuri este în sine dificilă. Bates și Fredrikson, de la Forumul de Scleroză Multiplă (SM), San Francisco 2003, îi sfătuiesc pe medici să le răspundă pacienților cu SM luând în considerare 4 aspecte care pot fi, de fapt, aplicate oricăror pacienți: identificarea cunoștințelor pacientului despre boală până la momentul discuției, utilizarea unor explicații inteligibile formulate în limbajul cotidian, folosirea mai multor forme de comunicare

(verbală, scrisă, electronică, vizuală etc.), verificarea calității comunicării prin instituirea unui dialog, nu a unui monolog. Dacă regulile privind forma de comunicare sunt atât de clare, rămâne de construit conținutul comunicării. Majoritatea informațiilor solicitate de pacienți privesc evoluția și prognosticul bolii, de aceea medicul trebuie să știe cum să selecteze studiile cele mai utile și corect realizate în domeniu.

CRITERII DE EVALUARE

Pentru a evalua calitatea și utilitatea unui studiu privind prognosticul, Sackett et al. propun patru întrebări legate de studiul respectiv la care trebuie să putem răspunde. Aceste patru întrebări sunt:

1. S-a realizat un eșantion reprezentativ de pacienți, reuniți într-un moment comun și, de cele mai multe ori, timpuriu al bolii?
2. Urmărirea pacienților a fost suficient de îndelungată și de riguroasă?
3. Criteriile de evaluare au fost aplicate într-un mod obiectiv și, pe cât posibil, „orb“?
4. Dacă au fost identificate subgrupuri cu prognostic diferit atunci acestea au fost ajustate pentru principalii factori de prognostic?

A. Momentul începerii studiului

Momentul începerii studiului și metodologia aplicată sunt de fapt cheile valorii unui studiu. Atunci când selecția pacienților este eronată, ea compromite studiul indiferent de parametrii urmăriți sau de tehnicile aplicate. Pentru a studia evoluția naturală a unei boli și prognosticul ei în absența sau în prezența

tratamentului, ar trebui, în mod ideal, să știm ce se întâmplă cu toți pacienții care au acea boală chiar din momentul debutului bolii. În mod evident acest lucru este imposibil. De fiecare dată când este imposibilă obținerea condițiilor ideale, cercetătorii trebuie să încerce să se apropie cât mai mult de acestea. Ce ar însemna acest lucru pentru studiile de prognostic?

În primul rând, este greșit ca o cercetare să se realizeze după ce unul dintre evenimentele negative studiate s-a produs la unii subiecți pentru că astfel acești pacienți sunt omiși din statistică și rezultatele studiului devin parțiale, nereprezentative. De aceea toți pacienții trebuie să se afle în același moment pe parcursul bolii. Cel mai bine este ca acest moment să fie cel în care boala devine clinic manifestă pentru că este un moment mai ușor de obiectivat. Spre exemplu, pentru a afla câți ani au de trăit pacienții cu scleroză multiplă până ajung la incapacitatea de a se îngriji singuri este necesar să se aleagă primul puseu. Un alt exemplu, pentru această situație numită „cohortă de origine“ (inception cohort) este prognosticul post-timectomie la pacienții cu miastenia gravis fără timom. Indicațiile timectomiei sunt prima etapă de triaj: astfel nu intră în studiu decât pacienții care se află în acele stadii ale bolii în care intervenția chirurgicală are indicație. În al doilea rând, toți acești pacienți suferă un eveniment comun – rezecția timusului – care echivalează cu un moment zero de la care începe numărarea lunilor/anilor necesari pentru obținerea remisiei complete și stabile. Pentru eventualele diferențe între pacienți se pot crea subgrupuri: pacienți ≤ 35 ani / > 35 ani, pacienți cu durata bolii ≤ 12 luni / > 12 luni etc. (Tomulescu et al, 2006).

O excepție de la această regulă apare atunci când studiul își propune să urmărească prognosticul unei etape tardive a bolii. Este cazul unei tumori. Si în această situație trebuie ales un eșantion de pacienți aflați în aceeași etapă a bolii dar în cazul tumorilor acest lucru este mai ușor datorită stadializărilor TNM.

B. Urmărirea la distanță

Este destul de dificil să apreciem cât timp de urmărire este suficient. În mod ideal, urmărirea ar trebui să continue până când are loc fie evenimentul pozitiv (remisia completă) fie cel negativ (decesul). Cu excepția tumorilor maligne sau a bolilor cu evoluție galopantă, o astfel de urmărire la distanță în bolile cronice ar putea dura zeci de ani. În orice caz, trebuie să apreciem durata urmăririi raportată la natura bolii: o urmărire de câteva luni-un an este în orice caz mult prea scurtă într-o boală cronică pentru a putea sta la baza unei recomandări pe care o facem pacienților.

Durata de 5 ani este dintre cele mai frecvent utilizate în literatură fiind folosită drept termen de comparație între diferite stadii/forme ale aceleiași boli sau între diferite proceduri. Dar ea reprezintă mai degrabă un termen mediu de urmărire, ales convențional, decât

un standard real. Adeseori este utilizată ca eșalon și în cazul unor urmăririi mai lungi, care includ întotdeauna și o evaluare după acest interval de timp. Spre exemplu, pentru prognosticul accidentului vascular cerebral termenele de urmărire diferă foarte mult: există studii ce urmăresc recurențele până la 12 ani (Kubo et al, 2006) sau chiar 14 ani (Eriksson SE, Olsson JE, 2001) și altele ce urmăresc recurențele până la 1 an (Weimar et al, 2006) dat fiind faptul că s-a observat că un procent important al recurențelor are loc în perioada de 12 luni după evenimentul inițial. Totuși studiile îndelungate cum este cel al lui Eriksson și Olsson indică o probabilitate de recurență de 13,5% în primul an, 38,7% la 5 ani și 53,9% la 10 ani ceea ce ar sugera faptul că studiile ce se rezumă la urmărire de 1 an nu furnizează informații suficiente pentru o concluzie de ansamblu. Aceleași studii cu durată de urmărire peste 10 ani (Kubo et al, Eriksson et al) arată că riscul de recurență și mortalitatea sunt superioare în grupul infarctelor cerebrale prin embolie cardiogenă față de restul accidentelor vasculare. O urmărire de un an nu ar fi permis concluzii pertinente în acest sens. În schimb, studiile corect realizate ce urmăresc evoluția unei boli pe o perioadă de 1 an pot fi utile pentru medicii practicieni orientându-i asupra complicațiilor mai frecvente ce pot apărea pe această durată.

Registrele naționale oferă posibilitatea urmăririi la distanță pe termen îndelungat, spre exemplu unii autori raportează o urmărire de 50 de ani pentru pacienții cu scleroză multiplă din Danemarca (Koch-Henriksen, 1999). Registrele nou înființate precum cel pentru SM din Norvegia datând din 1998 nu pot oferi în prezent date de urmărire îndelungată, în schimb adună probe de lichid cefalorahidian, ADN și ser care vor sta la baza unor studii potențial valoroase (Myhr KM et al, 2006).

O altă problemă ce poate apărea în studiile de urmărire la distanță este pierderea pacienților din studiu. Multe dintre aceste pierderi (mai ales când studiile se întind pe perioade cu adevărat lungi) sunt irelevante clinic: pacienții se mută în alte orașe, își schimbă locuința, locul de muncă etc. Alteori însă pacienții pot fi pierduți din studiu pentru că mor, pentru că sunt prea bolnavi pentru a se prezenta la vizitele medicale sau pentru că își pierd independența, se mută cu familiile care îi iau în îngrijire și întrerup relația cu medicul. Se ridică și aici întrebarea câte pierderi sunt necesare pentru ca studiul să-și piardă din validitate. Pentru a răspunde se folosesc două criterii: regula „5 și 20“ și secvența de întrebări „dar dacă...?“

Regula „5 și 20“ este foarte ușor de înțeles: mai puțin de 5% pierderi nu înseamnă o eroare considerabilă în studiu, peste 20% pierderi amenință serios validitatea studiului (Sackett et al, 2000).

Secvența de întrebări „dar dacă...?“ are la bază construirea unui scenariu „în cel mai rău caz“ și a unui scenariu „în cel mai bun caz“. Spre exemplu, studiem prognosticul persoanelor cu accident vascular

cerebral prin stenoza de arteră cerebrală medie. Dintre cei 100 de pacienți înrolați în studiu 5 mor, iar 17 sunt pierduți din urmărire. O rată brută a mortalității ar fi $5/83 = 6,02\%$. Dar dacă și cei 17 pierduți au murit? Scenariul „în cel mai rău caz“ presupune că toți cei pierduți sunt decedați așadar rata mortalității ar fi $(5 + 17)/100 = 22\%$. Dar dacă nici unul dintre cei pierduți nu a murit? Scenariul „în cel mai bun caz“ presupune că nici unul dintre cei pierduți din studiu nu a decedat și, în acest caz, rata mortalității ar fi $5/(83 + 17) = 5\%$. În timp ce diferența între „cel mai bun caz“ și rata brută a mortalității nu este foarte importantă (5% vs. $6,02\%$), „cel mai rău caz“ introduce o diferență semnificativă. Prin prisma acestui cel mai rău caz trebuie practic judecat un studiu.

C. Obiectivarea criteriilor

În funcție de tipul de evoluție pe care studiul îl urmărește, evenimentele pot fi mai ușor sau mai dificil obiectivabile. Spre exemplu, decesul reprezintă un eveniment obiectiv, dar cauza sa poate fi mai puțin ușor de obiectivat. Alte evenimente pot fi subiective, spre exemplu „pacientul este pregătit să reînceapă să muncească“. De aceea, este de preferat utilizarea unor criterii riguros definite. Spre exemplu, Task Force of Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) propune drept end-point pentru studiile privind timectomia remisia completă și stabilă pe care o definește ca „absența oricăror simptome și semne (cu excepția unor semne minime oculare) de miastenie în lipsa tratamentului pe o perioadă de cel puțin un an“. Alte criterii obiective pot fi scorurile validate care detaliază semnele ce trebuie căutate pentru a stabili progresia sau regresia unei boli. Un astfel de exemplu este reprezentat de ADAS-COG sau de MMSE, două scale validate pe populații mari de pacienți, în diferite țări.

În studiile valide, pacientul este examinat de un medic ce nu cunoaște starea anterioară a pacientului și care aplică scala/criteriile de evaluare în mod „orb“. Dacă investigatorul din studiu și examinatorul pacientului sunt una și aceeași persoană există riscul unei evaluări subiective care modifică rezultatele studiului. Așadar, la lectura critică a unui studiu trebuie să fim atenți și la acest aspect.

D. Caracteristicile subgrupurilor

Studiile care afirmă că un anumit subgrup de pacienți are prognostic mai bun/mai prost față de restul pacienților care suferă de aceeași boală sunt deosebit de utile în practică. De multe ori aceste studii fac un anumit tip de erori: consideră un anumit element drept factor de prognostic înainte de a verifica dacă acest element modifică prin el însuși prognosticul sau îl modifică prin alți factori cu care este de obicei asociat.

Spre exemplu, există lucrări care afirmă că frecvența SM la asistentele din secțiile de anestezie-terapie intensivă (ATI) este mai mare decât în populația generală

(Landtblom et al, 2006, Flodin U et al, 2003, Mortensen JT et al, 1998, Riise T et al, 2002). Această observație nu este legată de profesia de „asistent“ în sine, ci de expuneri specifice la anumite substanțe (anestezice inhalatorii), pentru că un asistent ATI care nu practică, profesia ci s-a reprofilat, are același risc de a face boala ca și populația generală.

De aceea, prima dată când apare un posibil factor de prognostic într-un studiu este necesar ca studii ulterioare să îl confirme înainte de a putea afirma cu certitudine că pacienții care îi corespund au un prognostic diferit față de restul pacienților cu aceeași boală.

IMPORTANȚA UNUI STUDIU PROGNOSTIC

De îndată ce am concluzionat că un studiu privind prognosticul este valid, putem trece la evaluarea rezultatelor și concluziilor respectivului studiu. Sackett și colaboratorii remarcă faptul că de cele mai multe ori rezultatele acestor studii sunt exprimate sub forma:

- Unui procent: ratele de supraviețuire la 1 an/5 ani, ratele de recurență, ratele de remisie etc;
- Unei medii: ex. supraviețuirea medie este perioada de timp la capătul căreia 50% dintre pacienții din studiu au decedat;
- Unei curbe: curbele Kaplan Meier reprezintă grafic ratele de supraviețuire în funcție de timp.

Pentru fiecare dintre valorile calculate într-un studiu, trebuie să fie amintit și intervalul de încredere 95%. Cu cât intervalul de încredere este mai mic, cu atât mai precise sunt rezultatele. Comparațiile trebuie să fie însoțite de teste statistice de comparare care generează o valoare p. P-value reprezintă probabilitatea ca acele rezultate să se datoreze șansei. Pentru ca între 2 valori să existe diferențe semnificative, p-value trebuie să fie mic (adică să existe numai o foarte mică probabilitate ca diferențele să se datoreze șansei și nu unor evenimente explicabile științific). Prin convenție, se consideră că dacă $p < 0,05$, atunci diferențele sunt semnificative.

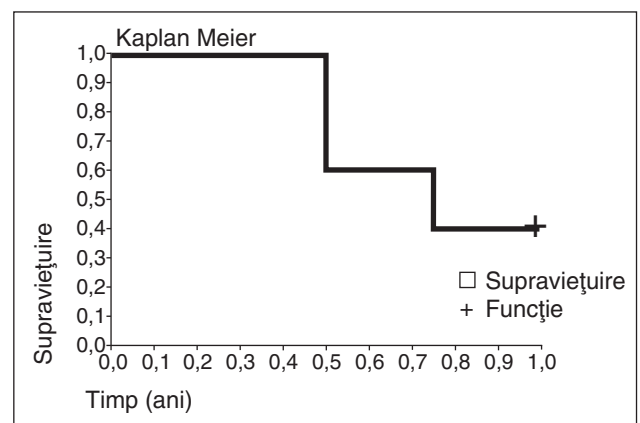


Figura 1

Exemplu de curbă Kaplan Meier: până la 6 luni (0,5 ani) mor 40% dintre pacienți, până la 9 luni (0,75 ani) mor încă 20% dintre pacienți, supraviețuirea la 1 an este de 40% (momentele de recoltare a datelor sunt 6 luni, 9 luni și 1 an).

Spre exemplu, într-un studiu publicat în NEJM în 2003, autorii Krack et al afirmă că pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat care au beneficiat de stimulare cerebrală profundă la nivelul nucleului subthalamic au la 5 ani îmbunătățiri semnificative ale funcției motorii în „off“ ($p = 0,003$) și ale diskineziei în „on“ ($p = 0,001$). Acestea au fost obiectivate cu ajutorul Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Un studiu din 2006 (D'Amelio et al.) arată că, pentru o urmărire de 13,5 ani, riscul de deces este de 2 ori mai mare la pacienții cu Parkinson față de populația generală ajustată în funcție de vârstă și sex, iar pneumonia reprezintă o cauză de deces semnificativ mai frecventă ($p = 0,007$) la pacienții cu Parkinson față de lotul martor.

APLICABILITATEA ÎN CLINICĂ

Atunci când medicul trebuie să ia decizia de a aplica sau nu în practica sa medicală rezultatele unui studiu, întotdeauna este nevoie să compare pacienții înrolați în studiu cu propriii săi pacienți. Din cauza rigurozității criteriilor de includere și de excludere din studiu, pacienții înrolați sunt frecvent diferiți față de

cei întâlniți în practica zilnică. În ceea ce privește studiile privind prognosticul, Sackett et al sugerează că este mai potrivit ca medicul practician să-și pună întrebarea dacă pacienții săi sunt extrem de diferiți de pacienții din studiu decât să se întrebe dacă pacienții săi sunt similari celor din studiu. În cazul în care nu există foarte multe diferențe, rezultatele studiilor prognostice pot fi aplicate în practica medicală.

Rezultatele studiilor privind prognosticul sunt de multe ori folosite pentru informarea pacienților și a familiilor acestora. De asemenea ele pot fi folosite atunci când pacienților li se propune un tratament. Spre exemplu: „dacă acceptați stimularea cerebrală profundă aveți șanse foarte bune ca în timp să observați o îmbunătățire a funcției motorii și o reducere a diskineziei“.

În concluzie, dintre studiile privind prognosticul trebuie selectate doar acelea care îndeplinesc următoarele criterii: au selectat pacienți aflați în același stadiu al bolii, au o urmărire corespunzătoare raportată la tipul bolii (acută/cronică), iau în considerare factorii importanți ce pot modifica evoluția bolii (vârstă, sex, comorbidități etc), nu pierd mai mult de 20% dintre pacienți din urmărire și evaluează subiecții aflați în studiu după criterii obiective și în mod „orb“.

BIBLIOGRAFIE

1. <http://www.acgme.org>
2. <http://www.clinicalevidence.com>
3. <http://www.cochrane.org>
4. <http://www.guinnessworldrecords.com>
5. **Badenoch D, Heneghan C** – Evidence-based medicine toolkit. London, UK: BMJ Books, 2005.
6. **Bates D, Fredrikson S** – Early Management of Multiple Sclerosis, MS Forum, San Francisco, 2003.
7. **Băicuș C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2004, 33-34, 25.
8. **Băicuș C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2005, 35, 35.
9. **Bransford JD, Brown AL, Cocking RR, editors** – How people learn: brain, mind, experience, and school. Washington, DC. *National Academy Press*, 2000.
10. **D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G** – Long-term survival in Parkinson's disease. A population-based study. *J Neurol*, 2006, 253, 33-37.
11. **Dawson B, Trapp RG** – Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange, New York, 2004.
12. **Djulbergovic B, Morris L, Lyman GH** – Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 2000, 6 (2), 99-109.
13. **Eriksson SE, Olsson JE** – Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12, 171-180.
14. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, 2420-2425.
15. **Flodin U, Landtblom AM, Axelsson O** – Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Occup Environ Med*, 2003, 60, 66-68.
16. **Guyatt GH, Rennie DR, editors** – Users' guide to medical literature: a manual for evidence-based practice. Chicago, IL: *AMA Press*, 2002.
17. **Koch-Henriksen N** – The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler*, 1999, 5, 293-296.
18. **Krack P, Batir A, Van Blercom N et al** – Five-year follow-up of bilateral stimulation of the Subthalamic Nucleus in advanced Parkinson's disease. *NEJM*, 2003, 349 (20), 1925-1934.
19. **Kubo M, Kiyohara Y et al** – Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*, 2006, 66, 1539-1544.
20. **Landtblom AM, Tondel M, Hjalmarsson P, Flodin U, Axelsson O** – The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study. *Occup Environ Med*, 2006, 63, 387-389.
21. **Mortensen JT, Bronnum-Hansen H, Rasmussen K** – Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology*, 1998, 9, 168-171.
22. **Myhr KM, Grytten N, Aarseth JH, Nyland H** – The Norwegian Multiple Sclerosis National Competence Centre and National Multiple Sclerosis registry – a resource for clinical practice and research. *Acta Neural Scand*, Suppl, 2006, 183, 37-40.
23. **Papathanasopoulos PG, Nikolakopoulou A, Scolding NJ** – Disclosing the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2005, 252, 1307-1309.
24. **Ramsaransing GS, De Keyser J** – Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neural Scand*, 2006 Jun, 113(6), 359-369.
25. **Richardson WS** – Teaching evidence-based practice on foot. *Evid Based Med*, 2005, 10, 98-101.
26. **Riise T, Moen BE, Kyvik KR** – Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*, 2002, 13, 718-720.
27. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al** – Evidence-based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*, 1996, 312, 71-72.
28. **Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM, Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2000.
29. **Straus SE, Scott Richardson W, Glasziou P, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM, Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2005.
30. **Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbură O, Popescu I** – Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82, 1003-1007.
31. **Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC** – Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurology*, 2006, 63, 1287-1291.