



Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

# **Statistika u onkološkim istraživanjima**

**- razumevanjem do uspeha -**

Dušica Gavrilović, dipl.mat.

# 2013: Međunarodna godina STATISTIKE



INTERNATIONAL YEAR OF  
**STATISTICS**

<http://www.statistics2013.org>

# 2013: Međunarodna godina STATISTIKE



# 2013: Međunarodna godina STATISTIKE

Više od **1.200** organizacija

- profesionalna statistička udruženja
- fakulteti i univerziteti
- osnovne i srednje škole
- preduzeća i instituti
- vladini entiteti

učestvuju u ovom događaju širom sveta.

## Zašto?

**Jer statistika ima moćan  
i dalekosežan uticaj na sve!**

# Statistika i statističke tehnike

- koriste u širokom spektru naučnih i društvenih istraživanja
- neke od oblasti primene su već prezentovane:

**11. 4. 2013.**

- Statistika i matematička statistika; *P. Mladenović*

**18. 4. 2013.**

- Statistika u poljoprivredi; *I. Ralević, A. Adamović*
- Statistika i duša: primena statistike u psihologiji; *O.Tošković*

**25. 4. 2013.**

- Komunikacija, informacija: statistički pristup; *B. Šešelja*
- Statistika u svakodnevnom životu, radu i istraživanjima: značaj i razlike; *Z. Lužanin*
- Klaster analiza: kako dobiti što bolju klasifikaciju? *A. Tepavčević*

**9. 5. 2013.**

- Karcinim dojke kod žena u Srbiji: oboljevanje i umiranje; *T. Ille, T. Naumović*

U nekim oblastima, **statistika** se tako intenzivno koristi, da je specijalizovana i terminologija:

- **Aktuarijalstvo** (*Actuarial science*)
- **Primenjena informatička ekonomija**  
(*Applied information economics*)
- **Biostatistika** (*Biostatistics*)
- **Poslovna statistika** (*Business statistics*)
- **Hemometrija** (*Chemometrics*)
- **Data mining** (*Data mining*)
- **Demografska statistika** (*Demography*)
- **Ekonometrija** (*Econometrics*)
- **Energetske statistike** (*Energy statistics*)
- **Inženjering statistike** (*Engineering statistics*)
- **Epidemiologija** (*Epidemiology*)
- **Geografija i geografski IS** (*Geography & Geographic IS*)
- **Psihološka statistika** (*Psychological statistics*)
- **Pouzdanost inženjeringa** (*Reliability engineering*)
- **Društvena statistika** (*Social statistics*)

# Šta je biostatistika?

Da bi se objasnio pojam, uloga i značaj biostatistike, možda je najbolje poći od jednog primera...

# Primer: Lekovi A i B u nekoj bolesti

## Istraživanje u medicini:

- Sprovedeno nad 200 obolelih ljudi:
  - ✓ 100 ljudi primilo lek A
  - ✓ 100 ljudi primilo lek B

## Rezultati kliničkog istraživanja:

- ukupno je zabeleženo **70** izlečenja:
  - ✓ **57** u grupi koja je primala lek A
  - ✓ **13** u grupi koja je primala lek B

## Zaključak:

Lek A se pokazao boljim od leka B



# Primer: Lekovi A i B u nekoj bolesti

- Šta dobijeni rezultati zapravo znače?
- Zašto je izabrano baš 200 ljudi?
- Kako je izabrano tih 200 ljudi?
- Kako su oni podeljeni u 2 grupe?
- Ponavljanjem istog istraživanja, koliko je izgledno da će se izvesti isti zaključak?
- Sa koliko sigurnosti se može detektovati stvarna razlika između lekova A i B?

Odgovore pruža: **biostatistika**

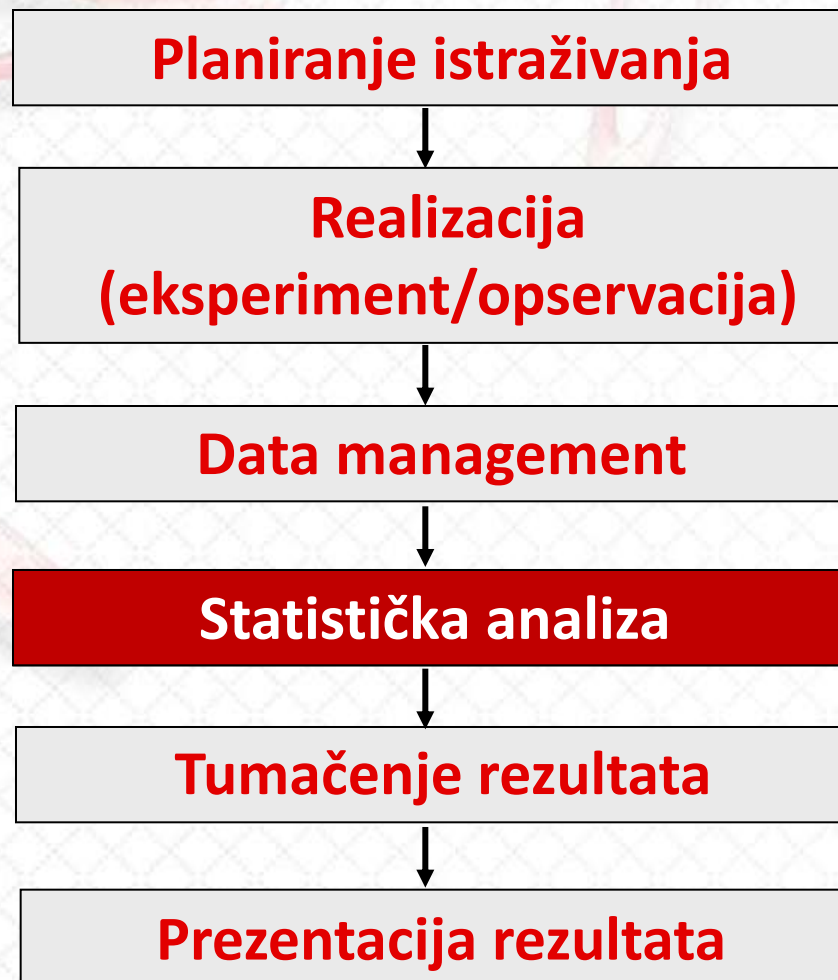
# Razvoj biostatistike

- **U poslednjim dekadama 20. veka** dolazi do eksplozivnog ravoja biostatistike
- **Ekstenzivna biomedicniska istraživanja** pogodovala ovom razvoju, ali postala i izvor novih problema na koja biostatistika tek treba da nadje metodološki odgovor
- **Biostatistika - postala nova definisana grana nauke** koja predstavlja spregu statistike, verovatnoće i informatike u cilju pružanja odgova na razna pitanja

# **Mesto statistike u biomedicinskim istraživanjima**

**- klinički trajali -**

# Istraživanja u biomedicini: faze

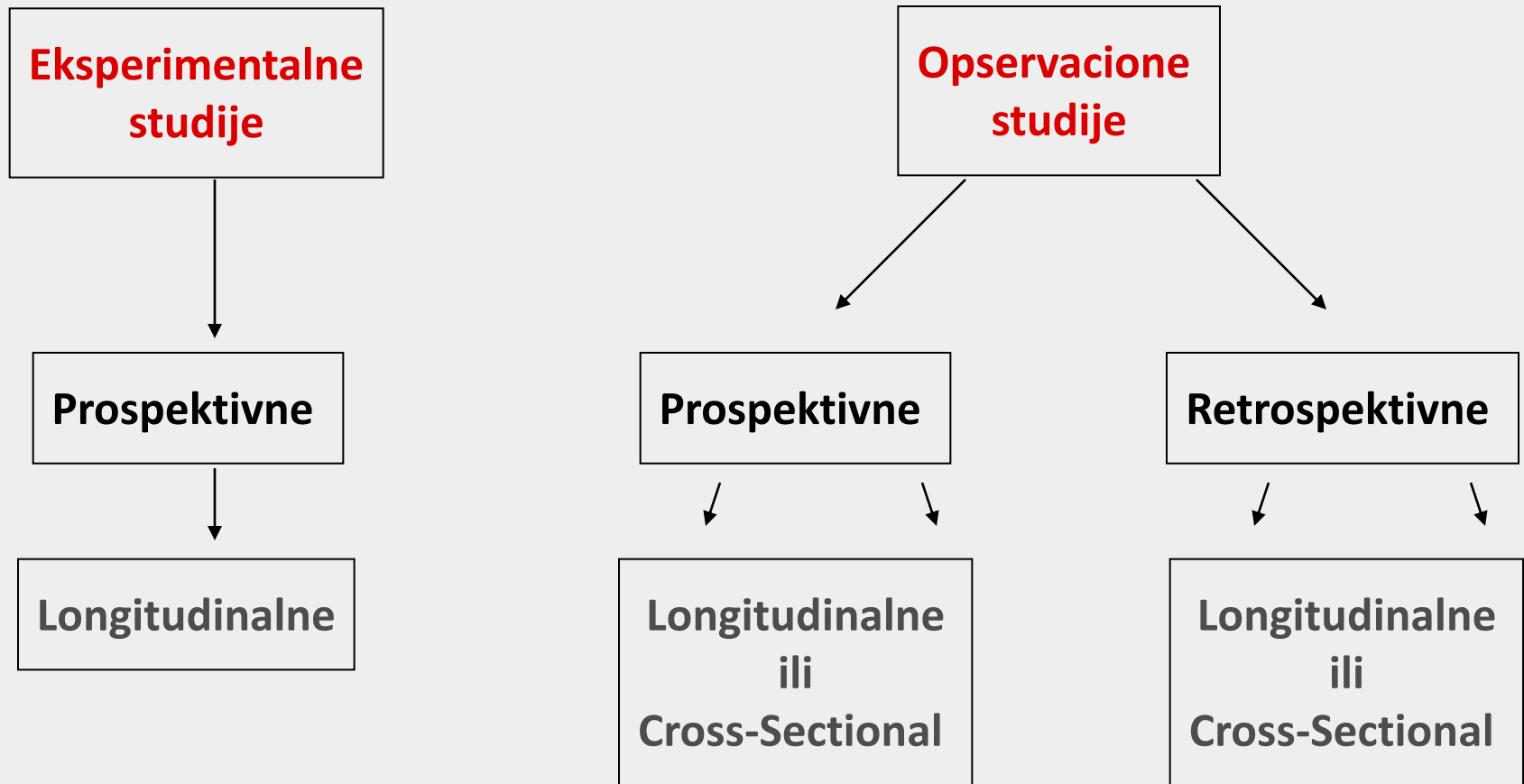


**Da li mesto zavisi od vrste istraživanja?**

# Vrste istraživanja u biomedicini

- opservaciona / eksperimentalna
- prospektiva / retrospektivna
- longitudinalana / studija preseka

# Vrste istraživanja u biomedicini



# Vrste istraživanja u biomedicini

## Prema svrsi:

- Bazična istraživanja (povećanje znanja)
- Primenjena istraživanja (praktična primena)

## Prema akciji:

- Opservaciona (neintervencijska)
- Eksperimentalna (intervencijska)

## Prema subjektima:

- In vitro (kulture, ćelije)
- In vivo (modeli nad životinjama)
- Klinička istraživanja

# Istraživanja u biomedicini nad ljudskim subjektima

*“Kliničko ispitivanje (klinička studija)*

*je bilo koje ispitivanje na ljudima (ispitanicima) čiji je cilj da*

- *otkrije ili potvrdi kliničke, farmakološke i/ili druge farmakodinamske efekte ispitivanog/ispitivanih proizvoda,*
  - *i/ili utvrdi bilo koje neželjene reakcije na ispitivani proizvod,*
  - *i/ili da ispita resorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje ispitivanog/ispitivanih proizvoda,*
- da bi se utvrdila njihova podnošljivost i/ili efikasnost.*

*Svako kliničko ispitivanje mora biti u skladu sa*

- *zakonskim propisima koji regulišu oblast kliničkih ispitivanja,*
- *standardima ‘Dobre Kliničke Prakse’ za ispitivanje medicinskih proizvoda na ljudima i*
- *etičkim principima sadržanim u ‘Helsinškoj deklaraciji’ ”*



# Klinička istraživanja

- najfrekventniji tip istraživanja u medicini
- sa najstrožijom zakonskom regulativom

Svi učesnici u kliničkom istraživanju, pored ekspertskog znanja iz struke, moraju poznavati odredbe Helsinške deklaracije i moraju imati dovoljno znanja iz oblasti:

- **Metodologije naučnoistraživačkog rada,**
  - **Etike naučnoistraživačkog rada,**
  - **Dobre naučne prakse (*GSP – “Good Scientific Practice”*)**
  - **Dobre kliničke prakse (*GCP – “Good Clinical Practice” ICH E6*),**
  - **Dobre laboratorijske prakse (*GLP – “Good Laboratory Practice”*)**
  - **Statistički principi u kliničkim trajalima**  
*(Statistical Principles for Clinical Trials” ICH E9)*
  - **Struktura i sadržaj Izveštaja kliničkih studija**  
*(ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports)*
- ... u zavisnosti od oblasti biomedicine kojom se bave.

# Klinički trajali (*Clinical trials*)

## **Klinički trajali:**

pažljivo planirani eksperimenti nad ljudskim subjektima, dizajnirani da evaluiraju efikasnost jednog ili više vrsta tretmana/intervencija

## **Imaju veliki značaj za biomedicinske nauke:**

- direktno ispituju uzročno-posledičnu vezu tretmana i ishoda
  - podvrgnuti veoma strogoj etičkoj i zakonskoj regulativi
- zahtevaju posebnu pažnju u dizajnu, realizaciji, analizi, interpretaciji...

## **Istorijat kliničkih ispitivanja pre sredine 18. veka :**

- veoma, veoma kratak

## **Koncepti kliničkih ispitivanja**

- veoma, veoma stari

# Klinički trajali (*Clinical trials*): Istorijat

## 'Danielova knjiga' (1.000 pne - 100 ne)

(*Book of Daniel; chapter 1, verses 12 through 15*)

- jedna od knjiga hebrejske Biblije i hrišćanskog Starog zaveta
- opisan planirani eksperiment
- sa dve linije opserviranja (osnovna i krajnja)
- za 2 grupe ljudi koji jesu/nisu koristili meso u ishrani tokom 10 dana



## Avicena (persijski lekar i filozof) 1025 n.e.

- u 'Kanonu medicine' (*The Canon of Medicine*)
- dao formalnu strukturu takvom ispitivanju
- propisao pravila za korišćenje i testiranje eksperimentalnih lekova i supstanci
- napisao precizan vodič za praktično eksperimentisanje u procesu otkrivanja i dokazivanja efikasnosti lekova i supstanci

*The Canon of Medicine* (1025)  
persijska medicinska enciklopedija  
(u 5 knjiga)

# Klinički trajali (*Clinical trials*): Istorijat

## Džejms Lind

- sproveo 1747. jedno od najpoznatijih kliničkih ispitivanja
- hipoteza: agrumi leče skorbut
- uporedio efekte raznih kiselih supstanci (od sirćeta do jabukovače)
- na grupi mornara obolelih od skorbuta
- otkrio da se grupa koja je uzimala **pomorandžu i limun** uglavnom **oporavila od skorbuta posle 6 dana**.



## Edward Jenner

Vakcinacija osmogodišnjeg  
dečaka James Phipps-a  
14. maj 1796.

# Klinički trajali (*Clinical trials*): Istorijat

## **Frederick Henry Horatio Akbar Mahomed (1849-1884)**

- dao značajan doprinos procesu kliničkih ispitivanja
- sprovodio svoje detaljne kliničke studije
- razdvojio hronični nefritis sa sekundarnom hipertenzijom od sadašnje “esencijalne hipertenzije”
- osnovao “kolektivne istraživačke beleške Britanske medicinske asocijacije” kao preteču modernih zajedničkih kliničkih ispitivanja

## **Klinički trajali u savremenoj medicini**

**Prvi put metodološki uvedeni u medicinsku praksu 1950. godine:**  
u lečenju TBC-a, poređen streptomycin sa „ležanjem” i samo „ležanje”

### **Klinički trajali mogu biti:**

- **Komercijalni** (*novi lekovi u farmaceutskoj industriji*)
- **Akademski** (*bez finansijskog interesa*)

# Klinički trajali (*Clinical trials*)

## Klinički trajali

- često uključuju pacijente sa posebnim zdravstvenim stanjem
- koji bi imali najviše koristi od ispitivanog leka / procedure

## U ranim fazama ispitivanja,

- učesnici mogu biti zdravi dobrovoljci
- koji dobiju finansijsku podršku za svoje učešće.

## Obično im prethodi

- jedna ili više pilot studija
- pružaju prve informacije o efikasnosti/podnošljivosti

## Učesnici-Ispitanici

- potpisuju informisani pristanak za učešće u trajalu
- kriterijumi za učešće u trajalu su često ograničeni na tačno određenu populaciju (starost 18-60, bez drugih oboljenja... )

# Klinički trajali (*Clinical trials*)

Kliničkim trajalima se može vršiti:

- Procena bezbednosti i efikasnosti primene **novog leka /procedure kod određenog tipa oboljenja**  
(npr. pacijenti oboleli od Alchajmerove bolesti)
- Procena bezbednosti i efikasnosti **drugačijih doza lekova**  
(npr. 10-mg doze umesto uobičajenih 5-mg doze)
- Procena bezbednosti i efikasnosti **već postojećeg leka /procedure za novu indikaciju**
- Procena da li je **novi lek /procedura / uređaj efikasniji od standardnog** ("zlatni standard" ili "standardna terapija")
- Poređenje efikasnosti **dva ili više postojećih lekova /procedura**  
(npr. uređaj A vs uređaj B; terapija A vs terapija B)

# Klinički trajali (*Clinical trials*)

## Svi detalji kliničkog trajala

kao što su dizajn, ciljevi, dinamika merenja, statistička metodologija... napisani su u dokumentu pod nazivom *Protokol kliničkog ispitivanja*.

## Protokol je dokument koji

- omogućava i obezbeđuje kontrolu (u skladu sa zakonskom regulativom)
- predstavlja "Uputstvo za upotrebu" za posmatrano kliničko ispitivanje
- obezbeđuje jedinstvenost "upotrebe" (naročito kod multicentričnih trajala)
- obezbeđuje istorodnost i objedinjenost prikupljenih podataka

## Klinički trajal se dizajnira tako da

- minimizira varijabilitet i pristrasnost
- da rigorozno prati i procenjuje šta se dešava,
- omogući testiranje postavljene hipoteze



# Klinički trajali (*Clinical trials*)

Predstavljaju primer uspešne primene naučnog metoda u funkciji razumevanja nekog biološkog procesa, pojave

## Faze kliničkih trajala

- Faza I : Prva upotreba na ljudima  
→ sigurnost primene
- Faza II : Prva upotreba na pacijentima  
→ doza, forma doze, sigurnost primene
- Faza III: Efikasnost, Neželjene reakcije na lek  
(*Adverse drug reactions /ADRs/*)
- Faza IV: Postmarketinški nadzor  
(Evaluacija u realnom kliničkom okruženju)

# Klinički trajali (*Clinical trials*) faze III

Primer uspešne integracije statističkih ideja u metodologiju istraživanja

**Iako različiti, većina ima slične osobine**

zato postoji preporuka u vezi dizajna  
analiza i interpretacija - olakšane

**Klinički trajali faze III**

komparativne i kontrolisane studije  
direktno porede 2 ili više različitih tretmana

**Osnovna ideja kliničkog trajala**

grupe pacijenata se razlikuju SAMO po primljenom tretmanu

**Izvor varijabiliteta / pristrasnosti (*bias-a*)**

osim tretmana, grupe mogu da se razlikuju po još nekim karakteristikama

**Identifikacija izvora varijabiliteta / pristrasnosti**

(?) omogućava njegovo (? delimično) eliminisanje statističkom analizom

**Nepoznati izvori varijabiliteta / pristrasnosti**

ne mogu biti odstranjeni

# Klinički trajali (*Clinical trials*)

- **Cilj:**  
obezbeđivanje dokaza o postojanju uzročno-posledične veze između uzroka i efekta
- **Eksperimentalni dizajn:**  
kontrola faktora koji doprinose varijabilnosti, pristrasnosti, dodeli tretmana, ishodu lečenja, analizi podataka
- **Randomizacija:**  
proces dodeljivanja 2 ili više eksperimentalnih tretmana na statistički slučajan način (brojne metode)
- **Maskiranje (*Blinding*):**  
skrivanje rezultata randomizacije (dodeljeni tretman ostaje nepoznat za pacijenta i/ili istraživača i/ili statističara)

Randomizovana, duplo slepa (*double blind*) studija

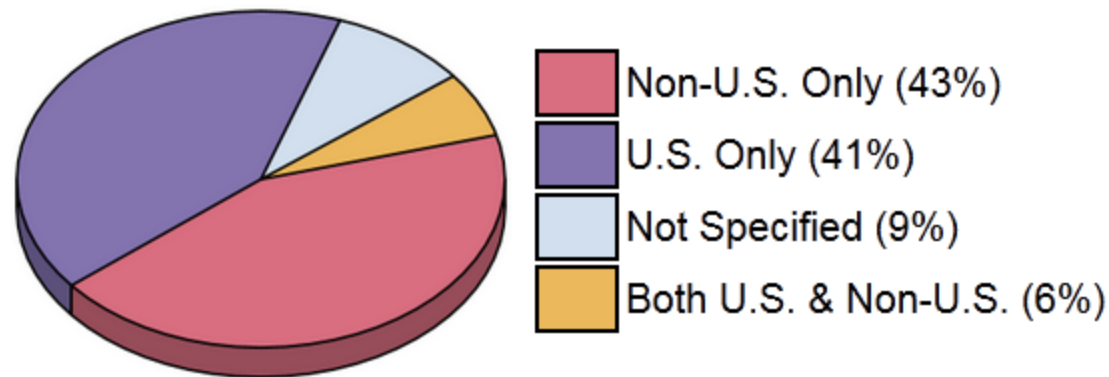
**“ZLATNI STANDARD KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA”**

## Locations of Registered Studies

This chart shows the distribution of locations for all studies registered on ClinicalTrials.gov.

**Total N =143 826 studies**

(Data as of April 18, 2013)



Location	Number of Registered Studies and Percentage of Total
Non-U.S. Only	62,223 (43%)
U.S. Only	59,177 (41%)
Not Specified*	13,296 (9%)
Both U.S. & Non-U.S.	9,130 (6%)
Total	143,826

\* Not Specified: The location of the study was not provided by the Sponsor.

(Data as of April 18, 2013)



**CANCER  
RESEARCH  
UK**

**Prihod.....**  
**Volontera .....**  
**Zaposlenih .....**

<b>Type</b>	Charitable organisation
<b>Registration No.</b>	England and Wales: 1089464 Scotland: SC041666 Isle of Man: 1103
<b>Founded</b>	4 February 2002
<b>Headquarters</b>	Angel Building, 407 St John Street, London, EC1V 4AD
<b>Coordinates</b>	 51.531545°N 0.106587°W
<b>Key people</b>	Harpal Kumar
<b>Area served</b>	United Kingdom
<b>Focus</b>	Cancer research, Health policy
<b>Revenue</b>	£483 million (2011) <sup>[1]</sup>
<b>Volunteers</b>	40,000 (2011) <sup>[1]</sup>
<b>Employees</b>	3,985 (2011) <sup>[1]</sup>
<b>Motto</b>	Together we will beat cancer
<b>Formerly called</b>	Imperial Cancer Research Fund, The Cancer Research Campaign

<http://www.cancerresearchuk.org/home/>

(preuzeto 18.4.2013)

# Klinički trajali: klasifikacija

## Prema svrsi:

- **Prevenzijski trajali** (*Prevention trials*) - pronalaženje boljih načina za sprečavanje bolesti kod ljudi koji nikada nisu imali određenu bolest ili da se spreči bolest se vrati
- **Skrining trajali** (*Screening trials*) - pronalaženje najboljih način za otkrivanje određene bolesti ili stanja
- **Dijagnostički trajali** (*Diagnostic trials*) - pronalaženje boljih testova ili procedura za dijagnostikovanje određenih bolesti ili stanja
- **Tretmanski trajali** (*Treatment trials*) - testiranje eksperimentalnih tretmana, nove kombinacije lekova ili novog operativnog / zračnog pristupa
- **Trajali pomoći i nege** (*Quality of life trials; supportive care trials*) – pronalaženje načina da se poboljša udobnost i kvalitet života osoba sa hroničnim bolestima

# Klinički trajali: klasifikacija

## Prema dizajnu:

- **Paralelne-grupe (*Parallel-group*)**  
svaki učesnik se svrstava u neku od terapijskih grupa na statistički slučajan način (randomizacija)
- **Unakrsni (*Crossover*)**  
tokom vremena, svaki učesnik dobija najpre jednu pa potom drugu terapiju pri čemu se izbor prve terapije bira na statistički slučajan način (randomizacija)
- **“Podeljeno telo” / “Podeljen segment” (*Split-body / Split-Plot*)**  
svaki učesnik dobija različite procedure na različitim delovima tela (napr. jedna krema levo a druga desno)
- **Klaster (*Cluster*)**  
već postojeće grupe (klasteri) učesnika su “nasumično” odabrani da dobiju jednu od terapija
- **Faktorijalni (*Factorial*)**  
svaki učesnik se slučajno svrstava u neku od terapijskih grupa (napr. grupa 1: dobija vitamine X i Y; grupa 2: placebo X i vitamin Y; grupa 3: vitamin X i placebo Y; grupa 4: placebo X i placebo Y).

# Klinički trajali: klasifikacija

## Prema ishodu od interesa:

(efikasnost vs efektivnost)

- **Istraživački, “objašnjavajući” (*Exploratory*)**  
testiraju efikasnost tretmana nad pažljivo odabranim subjektima i u striktno kontrolisanim uslovima
  - **Pragmatični (*Pragmatic*)**  
testiraju efektivnost tretmana u svakodnevnoj praksi nad širom grupom učesnika i pod fleksibilnijim uslovima
- 
- **Efikasnost** : raditi na “pravi način” (brzo i kvalitetno)  
(napr. spremiti ispit na vreme i položiti)
  - **Efektivnost**: raditi “prave” stvari  
(napr. kvalitetno /trajno/ usvojiti materiju spremljenu za ispit)



# Klinički trajali: klasifikacija

## Prema hipotezama:

(superiornost vs. neinferiornost vs. ekvivalentnost)

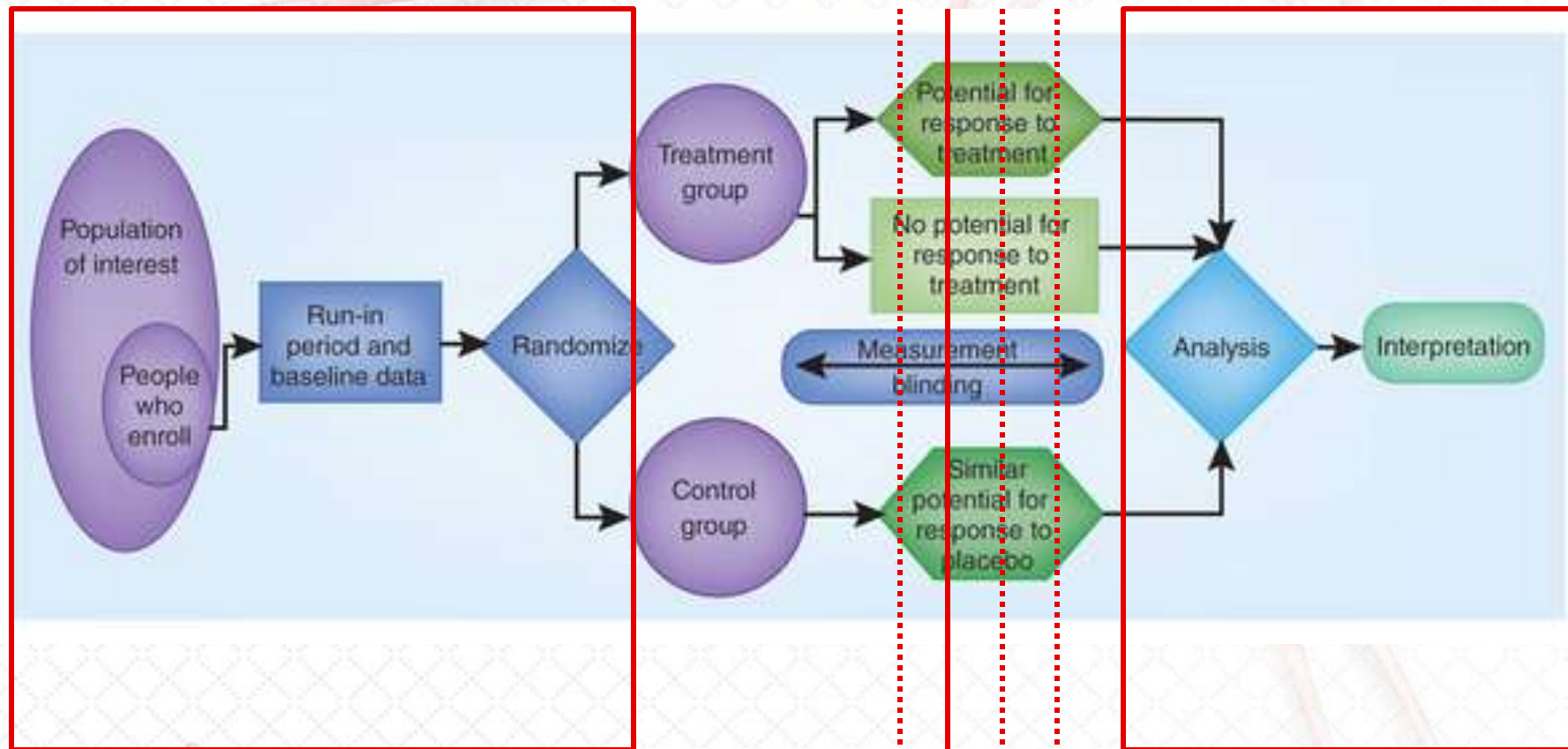
- **Trajali superiornosti (*Superiority trials*)**  
jedan tretman je statistički značajno superiorniji od drugog
- **Trajali neinferiornosti (*Noninferiority trials*)**  
jedan tretman nije inferiorniji od drugog, referentnog tretmana
- **Trajali ekvivalentnosti (*Equivalence trials*)**  
nema statistički značajne razlike između dva tretmana

# Uloga statistike u kliničkim trajalima

Usmerena  
ka:

- **optimizaciji:**
  - dizajna
  - analize
  - interpretacije rezultata
  - zaključaka
- **minimiziranju:**
  - variabiliteta
  - pristrasnosti (*bias*)
- **maksimizaciji:**
  - preciznosti
  - validnosti

# Uloga statistike u kliničkim trajalima



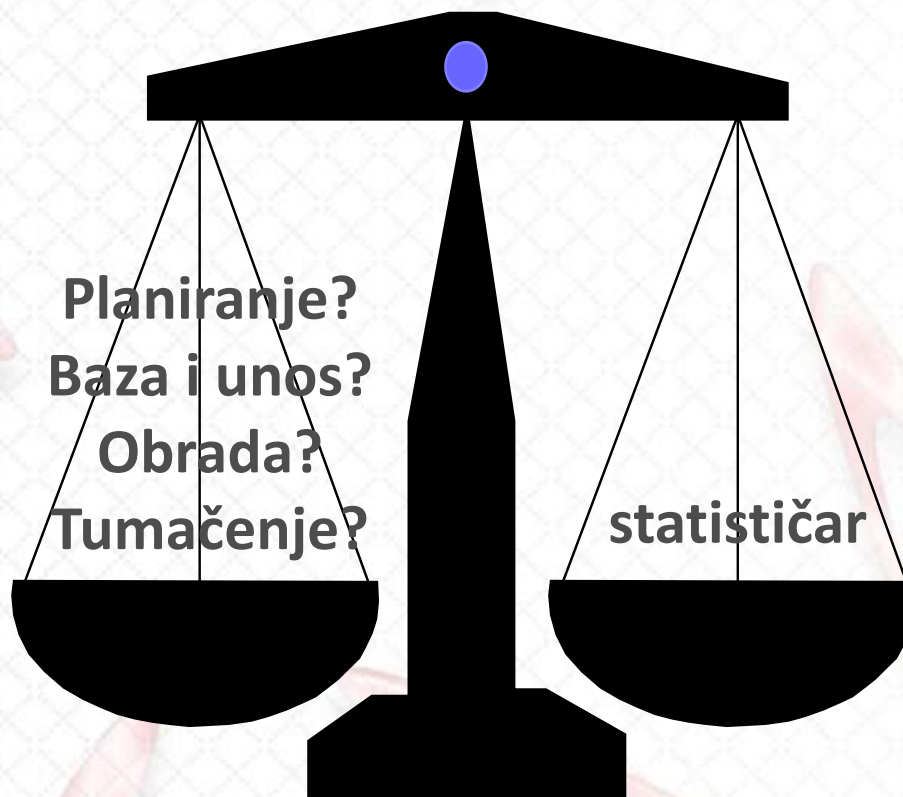
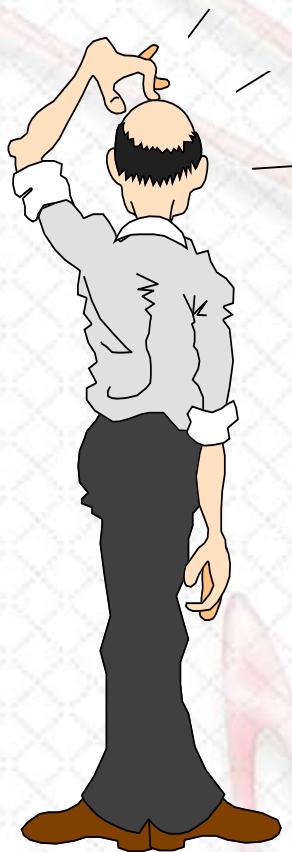
**Planiranje  
(Dizajn trajala)**

**Međuanalize  
(Interim Reports)**

**Završna analiza i  
generalni izveštaj**



# U kojoj fazi istraživanja prvi put zatražiti pomoć statističara



# Planiranje istraživanja

**Cilj  
istraživanja**

**Obim  
uzorka**

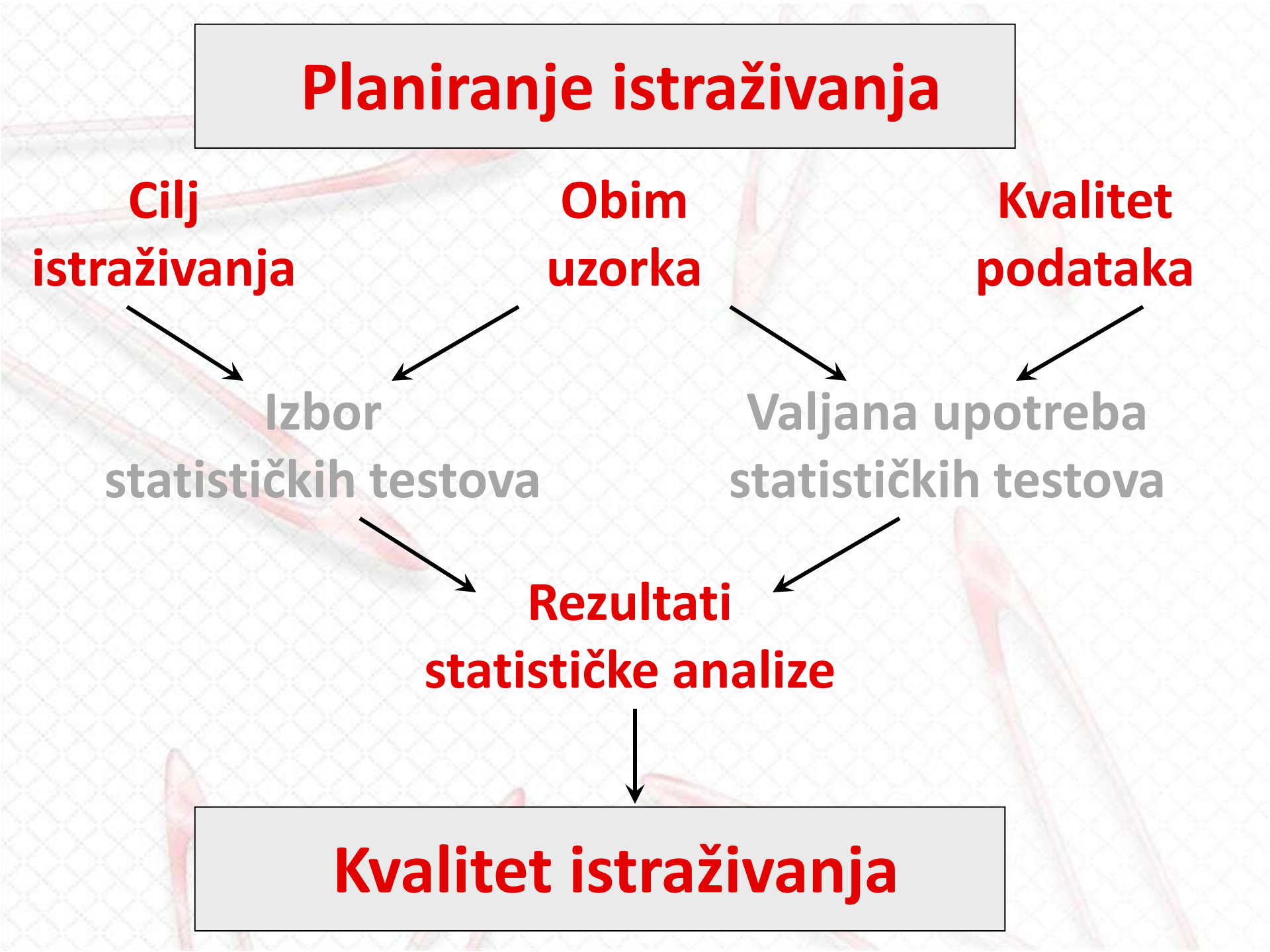
**Kvalitet  
podataka**

Izbor  
statističkih testova

Valjana upotreba  
statističkih testova

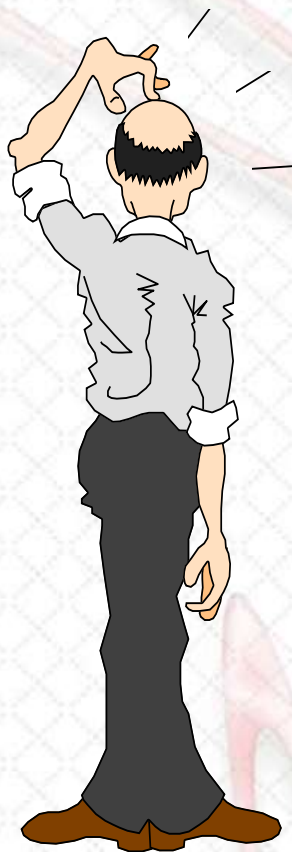
**Rezultati  
statističke analize**

**Kvalitet istraživanja**





**U kojoj fazi istraživanja prvi put  
zatražiti pomoć statističara**



**U fazi  
planiranja istraživanja**

# Faza planiranja i dizajna istraživanja

Bez sumnje, NAJVAŽNIJI DOPRINOS STATISTIKE biomedicini!

## Professor Douglas G. Altman

<b>Born:</b>	12 July 1948
<b>Residence:</b>	United Kingdom
<b>Nationality:</b>	British
<b>Fields:</b>	Statistician
<b>Institutions:</b>	Centre for Statistics in Medicine, Cancer Research UK, University of Oxford
<b>Current:</b>	Director at Oxford ClinicalTrials Research Unit, Co-editor of Trials at BioMed Central, Director...
<b>Known for:</b>	Medical statistics
<b>Notable awards:</b>	Bradford Hill Medal Royal Statistical Society's



**\*Upravo to je razlog zbog čega statističari već više od 50 godina kume, mole, kukaju, ohrabruju, ubedjuju... istraživače da ih konsultuju već u fazi planiranja istraživanja a ne samo u fazi analize podataka!**

*\*Douglas G. Altman; Practical Statistic for Medical Research; Chapman&Hall; London; 1992*

**Klinički trajali**  
**u onkologiji**  
**- ciljevi -**



1.

# Tumorski odgovor

*(Response and related endpoints)*

Zašto su višestrukosti  
(grupa, podgrupa,  
testova, merenja...)  
problem u analizi  
podataka?

Kada značajna  
p-vrednost ne prelazi  
zadatu granicu  
značajnosti, šta to  
pobogu znači?

Kako  
izračunati  
obim?

Koja je razlika  
između "apsolutne"  
i "relativne" razlike?

Snaga studije,  
Greške I i II  
vrste?

Koja je razlika između  
RD (rate difference),  
RR (relative risk) i OR  
(ODDS ratio)?

p-vrednost?

Koja je  
razlika između  
nominalne  
p-vrednosti i  
p-vrednosti?

Kako 95% CI  
pomaže u  
interpretaciji  
rezultata?

Šta je pravo  
značenje  
p-vrednost?

Šta predstavlja 95%  
interval poverenja  
(95%CI)?

# Tumorski odgovor na terapiju

## Odgovori , “risponderi” (*Response*)

- **Kompletan odgovor (*Complete Response*) - CR:**  
Nestanak svih ciljnih lezija
- **Delimičan odgovor (*Partial Response*) - PR:**  
Najmanje 30% smanjenje u odnosu na najveći dijametar ciljnih lezija pre početka tretmana

## Bez odgovora, “Nonrisponderi” (*Non-response*)

- **Stabilna bolest (*Stable Disease*) - SD:**  
Redukcija nedovoljna za PR, ili povećanje nedovoljno za PD uzimajući kao referencu najveći dijametar ciljnih lezija od tretmana počeli
- **Progresivna bolest (*Progressive Disease*) - PD:**  
Najmanje 20% povećanje u odnosu na najveći dijametar ciljnih lezija pre početka tretmana ili pojava jedne ili više novih lezija

# **Na osnovu uzoračkih podataka, tokom statističke analize treba doneti neke odluke...**

**Statističko testiranje jeste procedura koja obuhvata:**

- **formulisanje statističke hipoteze**
- **korišćenje uzoračkih podataka**
- **donošenja odluke o validnosti formulisane statističke hipoteze.**

## **Naučna vs statistička hipoteza?**

# Naučna vs Statistička hipoteza

Oblast	Naziv	Hipoteza	Akcija
Medicina	Naučna	Th A > Th B	Dokazati
Statistika	Nulta (Ho)	Th A = Th B	Odbaciti

Odbacivanje nulte hipoteze (Ho) znači prihvatanje alternativne hipoteze (Ha)

Ha: obično identična naučnoj hipotezi

"Ako vi imate jednu hipotezu a ja imam drugu, očigledno jedna od njih mora biti eliminisana. Naučnik izgleda nema drugog izbora nego da bude - ili ćaknut ili sporan."

*John R. Platt, 1964*

# Naučna vs Statistička hipoteza

Oblast	Naziv	Hipoteza	Akcija
Medicina	Naučna	Th A > Th B	Dokazati
Statistika	Nulta (Ho)	Th A = Th B	Odbaciti

Odbacivanje nulte hipoteze (Ho) znači prihvatanje alternativne hipoteze (Ha)

Ha: obično identična naučnoj hipotezi

Rezultat statističkog testiranja:

- $p$ -vrednost koja se poredi sa  $\alpha$

$\alpha \rightarrow$  “granica značajnosti” (arbitrarna vrednost: 0.05 ili 0.01)

# Odlučivanje je jednostavno? Samo $p < 0.05$ ?

Postoje brojne situacije kada studija, njen tok ili spoljni faktori, mogu preokrenuti događaj "značajna  $p$ -vrednost" u negativan rezultat!

1.

**Svaki klinički trajal mora da ima**

- samo jedan glavni cilj
- taj cilj mora biti unapred definisan

**Ne može se uzeti čitav niz "ciljeva", izvršiti njihova statistička testiranja na kraju studije i izabrati onaj koji izgleda najbolje!**

**Ako se traži dovoljno strpljivo, uvek se može pronaći neki cilj za koji je  $p < 0.05$  , čak i kod negativnih studija!**

**$p$ -vrednost je validna jedino za unapred definisan cilj  
(*pre-specified primary endpoint; declared in advance*)**

# Odlučivanje je jednostavno? Samo $p < 0.05$ ?

Postoje brojne situacije kada studija, njen tok ili spoljni faktori, mogu preokrenuti događaj "značajna p-vrednost" u negativan rezultat!

2.

Svaki klinički trajal mora da ima

- unapred preciziranu bilo koju vrstu 'višestrukosti' (>2)

Višestrukosti uzrokuju inflaciju nivoa značajnosti i umanjuju snagu studije, naročito sprovođenjem neplaniranih ili nepredviđenih višestrukih poređenja.

Višestrukosti: višestruka merenja, višestruka testiranja, višestruke grupe, višestruke podgrupe...

***p-vrednost je validna jedino za unapred definisane višestrukosti (pre-specified multiplicity; declared in advance)***

# Odlučivanje je jednostavno? Samo $p < 0.05$ ?

Postoje brojne situacije kada studija, njen tok ili spoljni faktori, mogu preokrenuti događaj "značajna p-vrednost" u negativan rezultat!

3.

**Svaki klinički tražal mora da ima**

- **unapred specificirane sve vrste metoda inferencijalne statistike (uključujući i transformacije varijabli)**

**Ne može se na kraju studije izabrati mnoštvo statističkih metoda, izvršiti njihova primena pa izabrati najbolji rezultat!**

**Takođe, slučajne, namerne ili specifične transformacije varijabli nisu dozvoljene ukoliko nisu planirane i unapred definisane.**

**$p$ -vrednost je validna jedino za unapred definisane stat. metode (*pre-specified methods of statistical inference*)**



# Odlučivanje je jednostavno? Samo $p < 0.05$ ?

Postoje brojne situacije kada studija, njen tok ili spoljni faktori, mogu preokrenuti događaj "značajna p-vrednost" u negativan rezultat!

4.

Svaki klinički trajal mora da ima

- Definisan minimalno prihvatljiv nivo statističke značajnosti

Ako takav nivo nije unapred definisan, originalna p-vrednost se poredi sa uobičajenom granicom (0.05 ili 0.01). Ali tada je takva p-vrednost nepouzdana i verovatno lažno stat. značajna.

**p-vrednost ima smisla samo za unapred određen minimalno prihvatljiv nivo statističke značajnosti (*declared in advance*)**

I tako dalje . . .

# Učestalost parodontopatije

1457 ispitanika sportskom centru dalo je demografske podatke i podatke o opštem zdravstvenom stanju.

Faktori **A, B i C**  $\longleftrightarrow$  Parodontopatija

	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	
1.	<b>C</b>			
2.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	Parodontopatija: Da Ne
3.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	127 42
4.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	69
5.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	115
6.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	} 28 testova
7.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	
8.	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	

$\chi^2=50.56; p<0.001$

A

Bračno stanje:

A – u braku A – samac

B

Klizački status:

B – neklizač B – klizač

C

Kućni ljubimac:

C – ima C – nema

**Klizači u braku bez kućnog ljubimca**

Parodontopatija: Da Ne

A B C

127 42

statistički značajno češće oboljevaju od

A B C

69 115

parodontopatije nego **samci neklizači** koji

**imaju kućnog ljubimca !!!**  
 $\chi^2 = 50.56, p < 0.001$

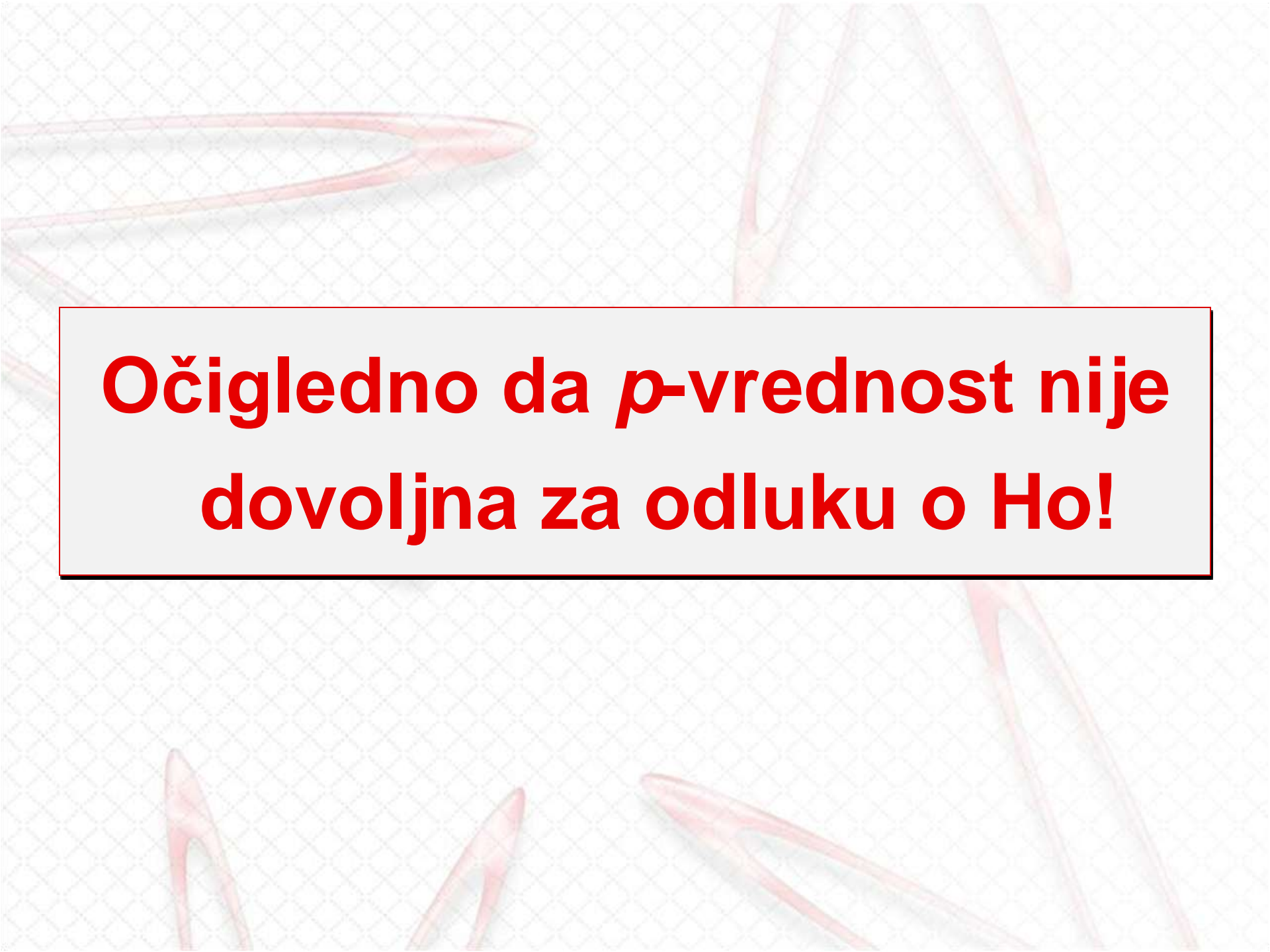
# Šta je Nominalna $p$ -vrednost?

Svako “istraživačko  $p$ ” **bez unapred definisanog:**

- primarnog cilja
- statističkih metoda (napr. testiranje višestrukosti)
- minimuma prihvatljivog nivoa statističke značajnosti
- podgrupa...

Nominalna  $p$ -vrednost obično uzrokuje grešku u tumačenju jer ukazuje na vezu koja je rezultat slučajnosti!

**Nominalna  $p$ -vrednost ne može biti osnov kauzalnih zaključaka! Ona samo upućuje na pravac povezanosti!**



**Očigledno da  $p$ -vrednost nije dovoljna za odluku o  $H_0$ !**

# Odluka o hipotezi

Zasnovana na  $p$ -vrednosti:

- Opterećena greškama (I i II vrste)
- Slučajnost “igra” značajnu ulogu
- Nije informativna

# Odluka o hipotezi

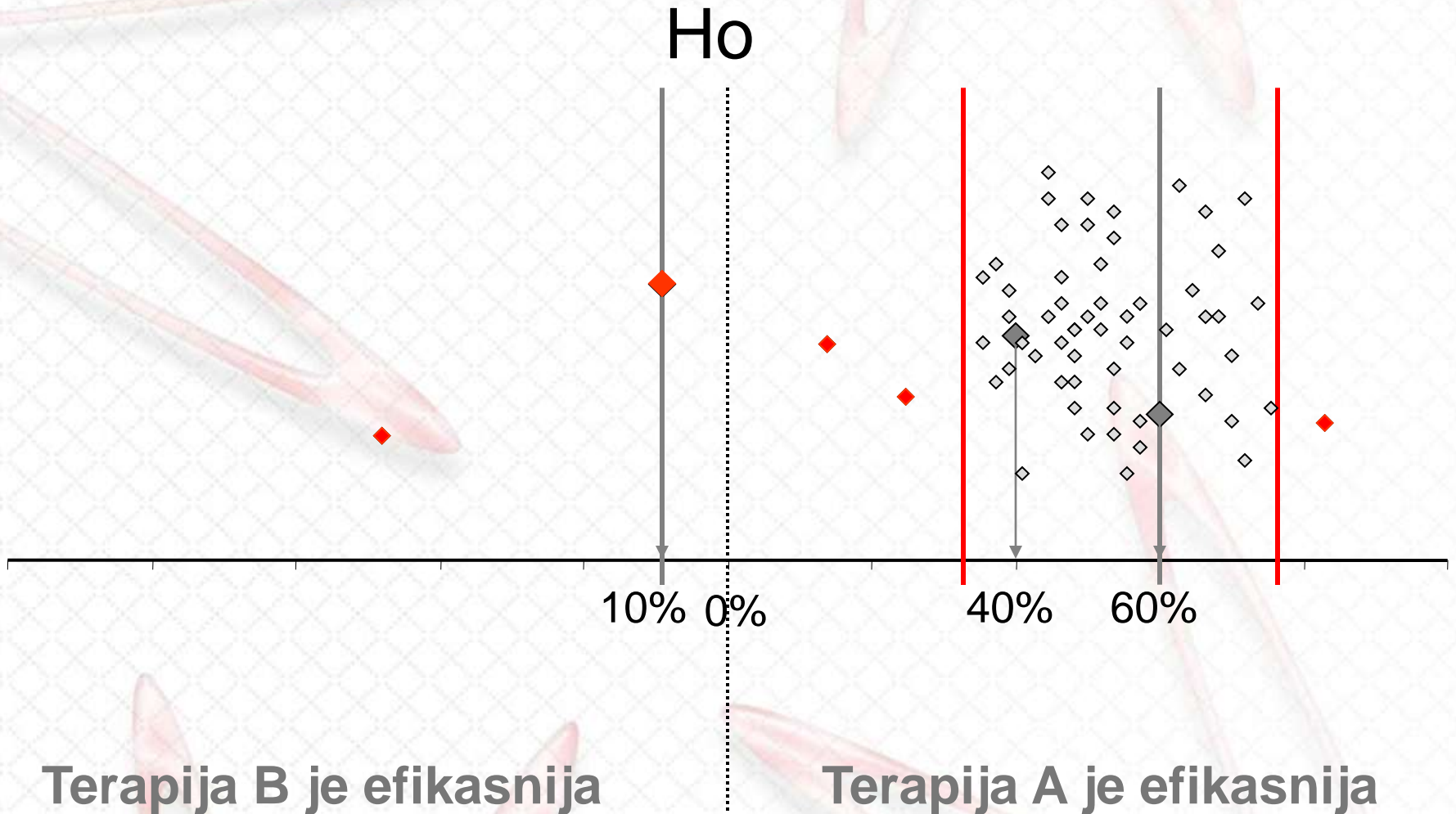
## Želje

Kolika je stvarna razlika u efikasnosti terapije A i terapije B?

## Mogućnosti

U kojim granicama se najverovatnije kreće stvarna razlika u efikasnosti između terapije A i terapije B?

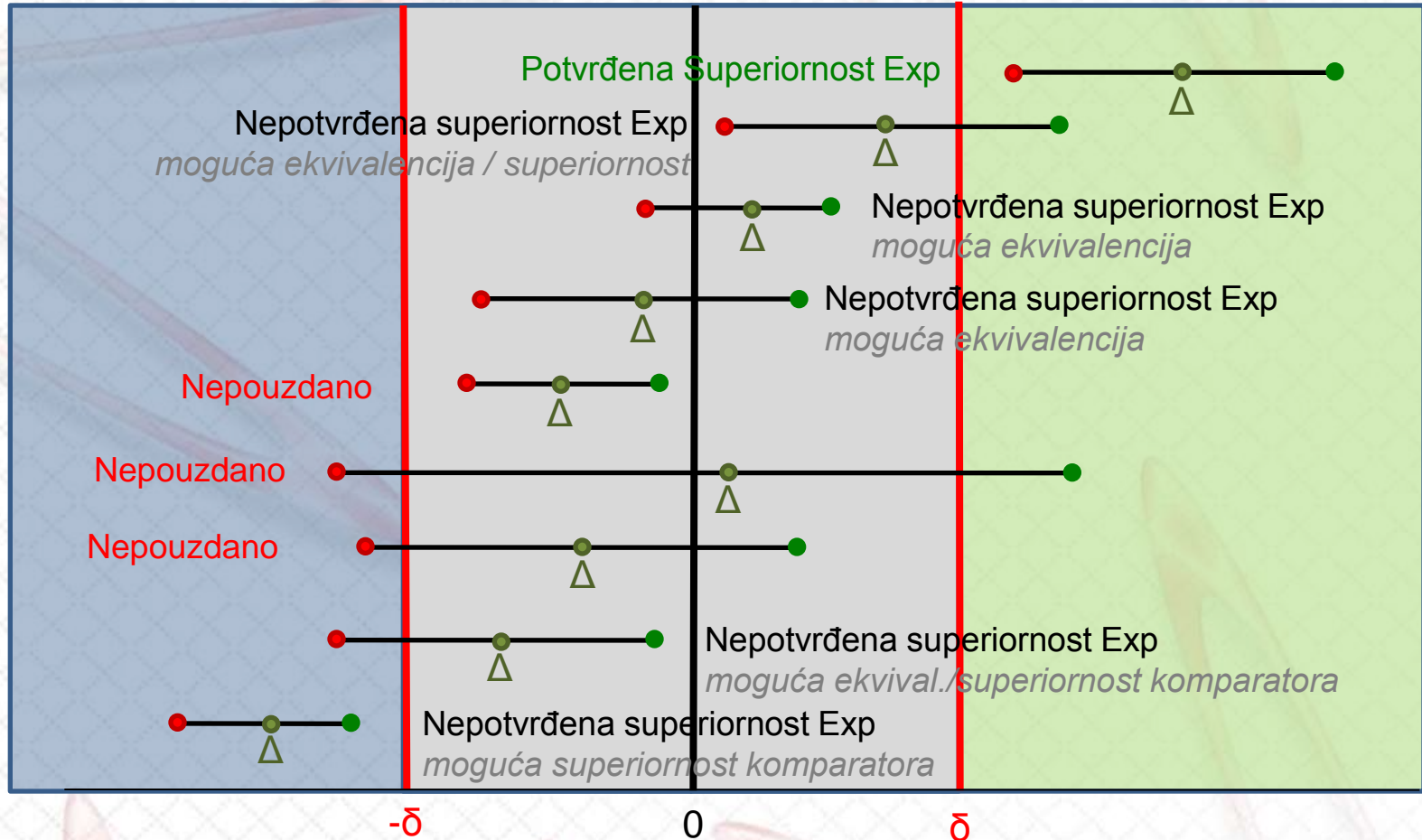
# Interval Poverenja (CI: Confidence Interval)





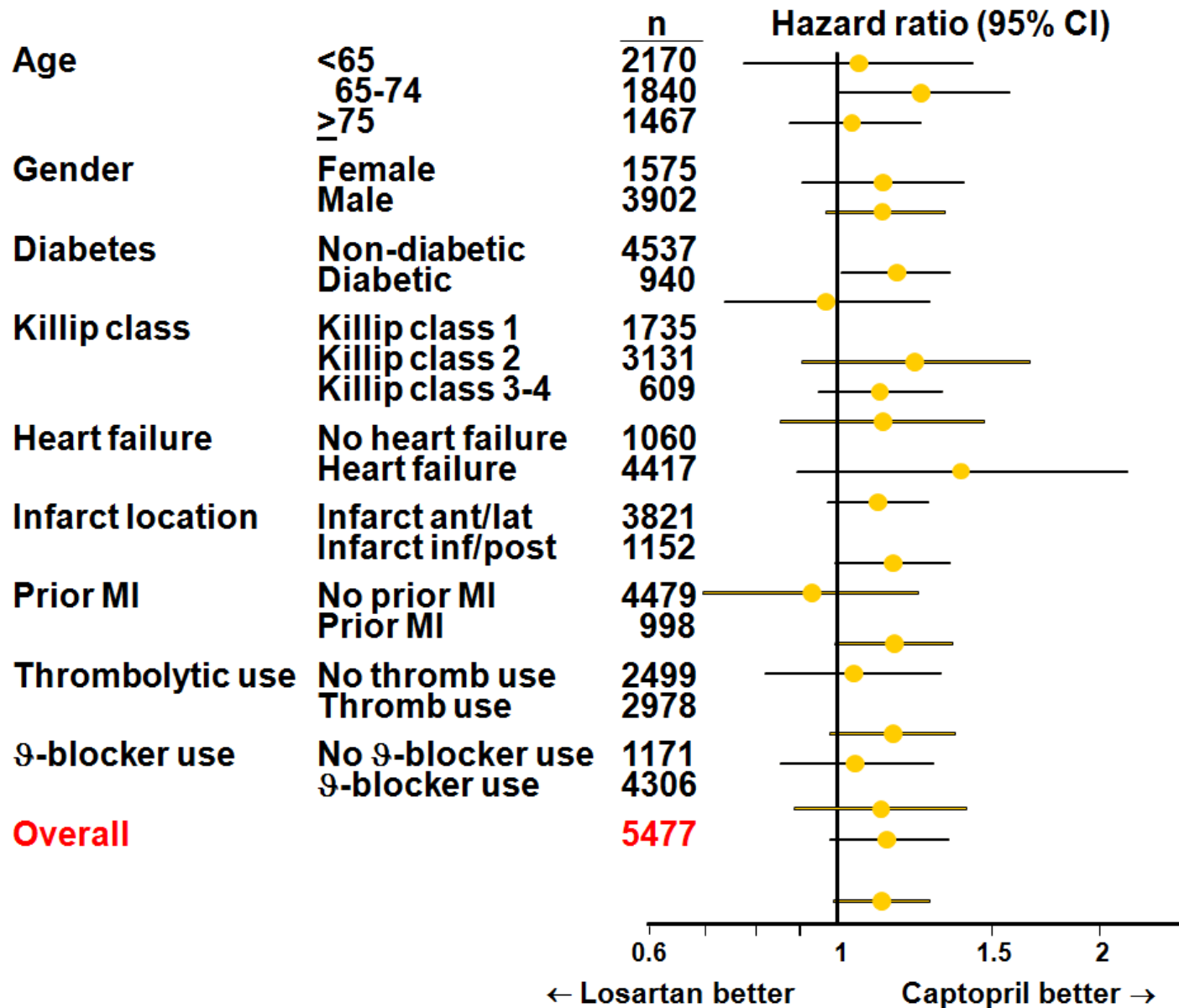
# 95% Interval poverenja: Trajaji superiornosti

$$\Delta = R_{\text{exp}} - R_{\text{komp}} > 0$$

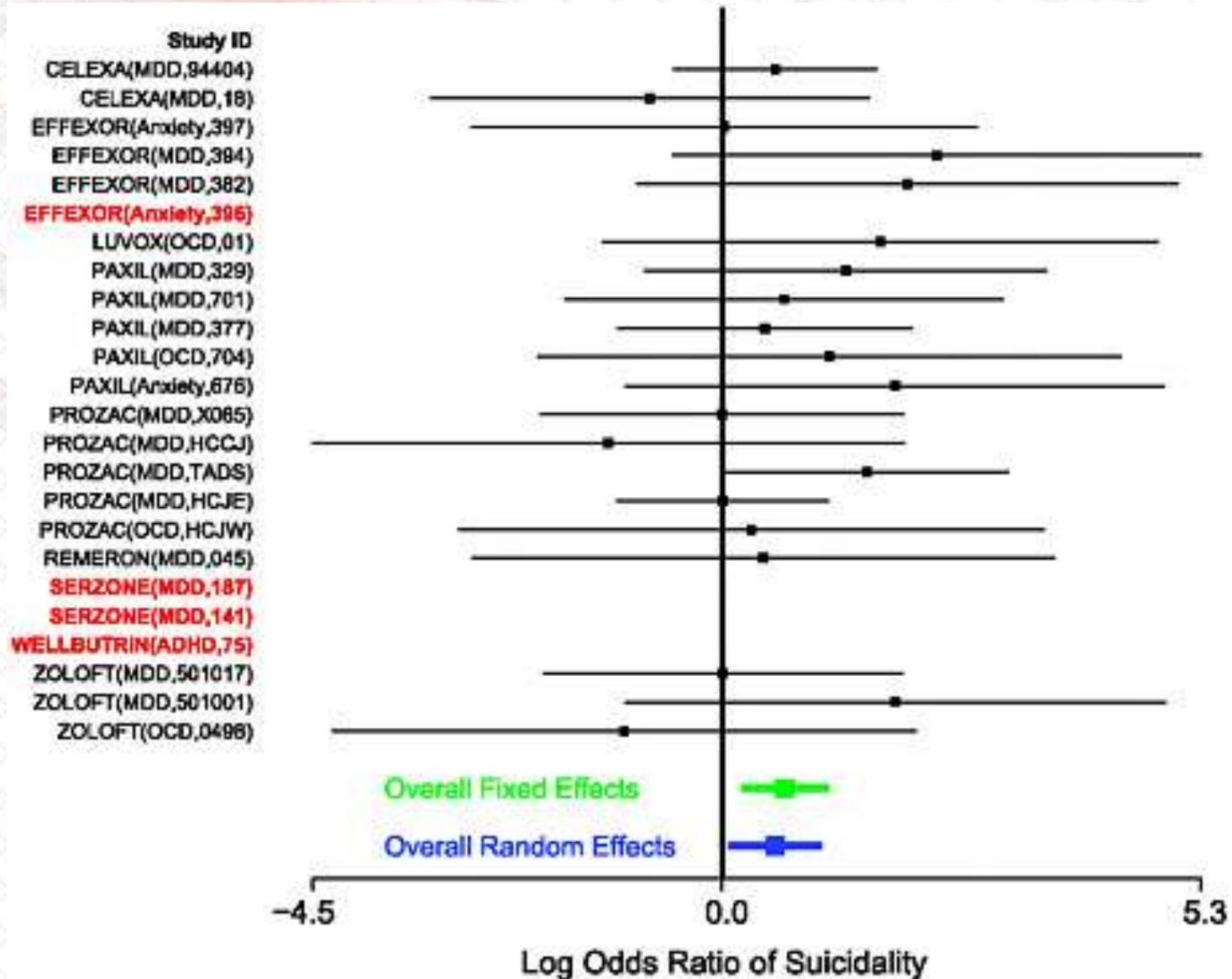


Superiornost Komp.	Zona ekvivalencije	Superiornost Exp.
--------------------	--------------------	-------------------

# 95% Interval poverenja: Podgrupe



# 95% Interval poverenja: Meta analiza



# Interval poverenja: pomoć pri odlučivanju

Zato postoji preporuka da se  
**sve mere efekata terapije**  
prikazuju uz odgovarajuće  
**intervale poverenja**  
(obično 95%).

## 2. **Vreme do događaja od interesa** (*Survival analysis*)

Koja je razlika između slobodnog intervala (DFI) i preživljavanja bez znakova bolesti (DFS)?

Koje je pravo značenje medijane ukupnog preživljavanja?

Koja je razlika između vremena do pojave metastaze i preživljavanja do pojave metastaze?

Kaplan Meier i Life table?!?

Šta znači HR?

Koja je razlika između medijane deskriptivne statistike i medijane ukupnog preživljavanja?

IPCW metoda u analizi preživljavanja?

Šta je Hazard Ratio (HR)?

Levo-desno cenzorisanje?

Šta je kriva kumulativne incidence?!?

Informativno cenzorisanje?!?



# Analiza preživljavanja: osnove

Dve karakteristike za svakog ispitanika:

**Status događaja (ishoda):**

- ima događaj (egzitus, relaps, pogoršanje...)
- nema događaj (živ, bez relapsa/pogoršanja...)

**Vreme do događaja:**

vreme do početka terapije do

- datuma egzitusa, relapsa, pogoršanja... (sa događajem)
- ili datuma poslednje kontrole, otpusta... (bez događaja)

# Oncology Clinical Trials: Time-to-event Endpoints

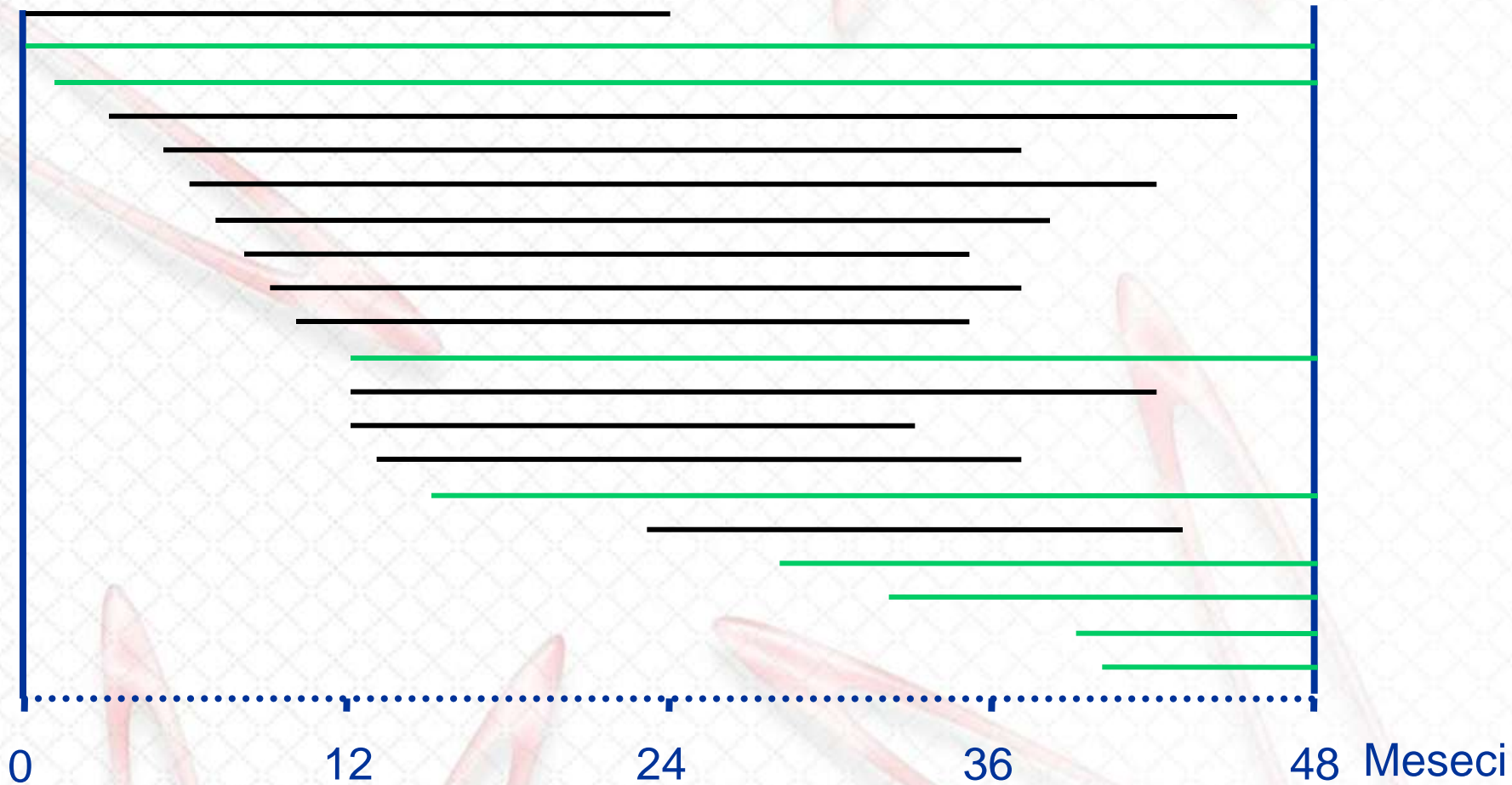
Subgroup	Event		Variable	Acronym
	Worsening	Exitus		
All pts	---	Exitus	Overall survival	OS
CR/NED	Relaps/ New lesion	---	Disease-Free Interval	DFI
CR/NED	Relaps/ New lesion	or Exitus	Disease-Free Survival*	DFS
RR (CR+PR)	Relaps/PD/ New lesion	---	Responce Duration	RD
CR+PR+SD	Relaps/PD/ New lesion	---	Time to Progression	TTP
CR+PR+SD	Relaps/PD/ New lesion	or Exitus	Progression-Free Survival*	PFS
Specific subgroup	---	Cause-Exitus (e.g. Breast Ca)	Cause-Specific Survival*	CSS
Pts without distant meta	Distant meta	---	Time to Distant meta	-
Pts without distant meta	Distant meta	or Exitus	Distant Metastasis Free Survival*	-

\*Competing risk

# Analiza preživljavanja

Vreme u studiji

Studija: Početak — Živ (cenzurisan) — Egzitus Studija: Kraj

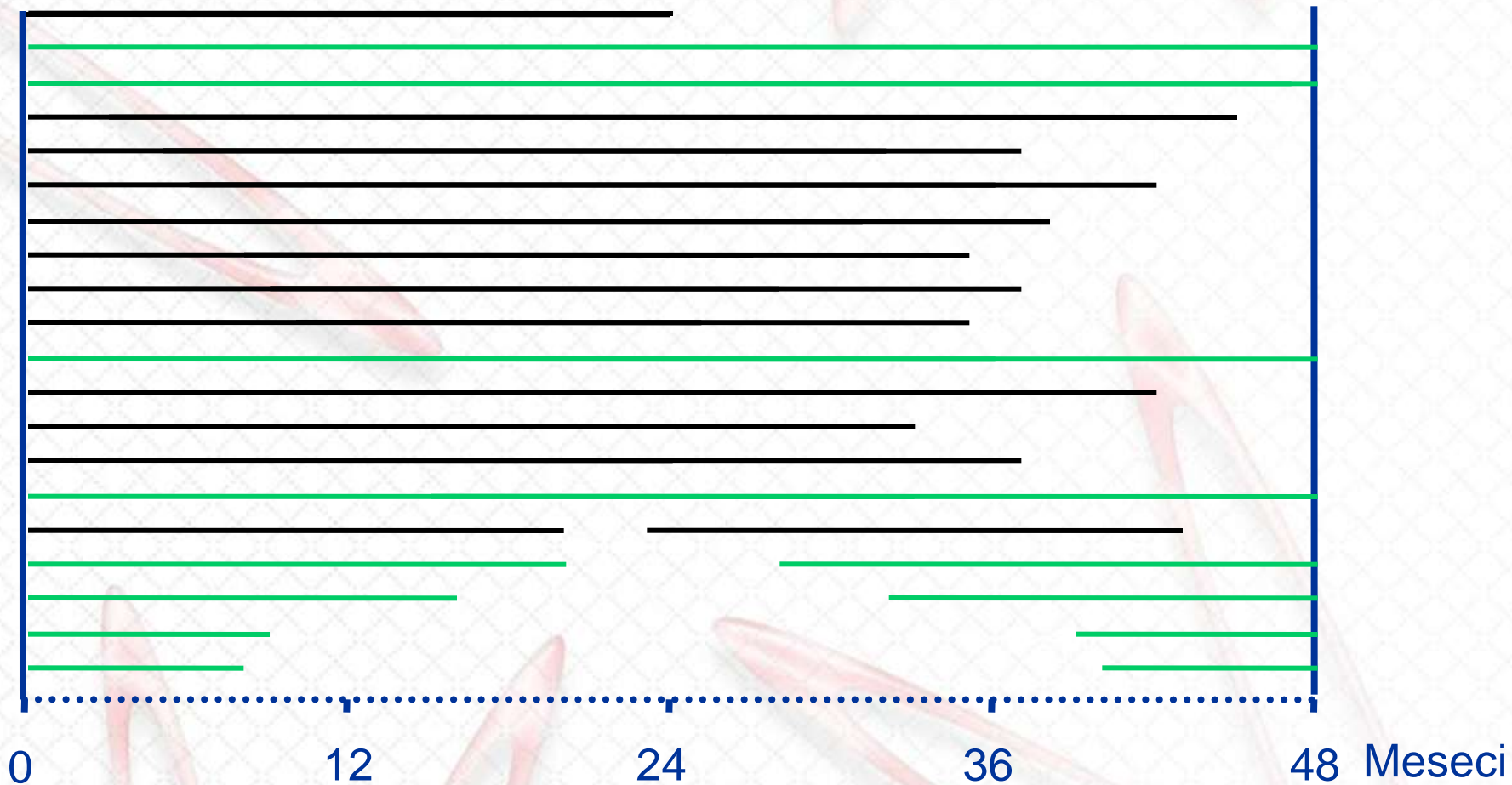




# Analiza preživljavanja

Vreme u studiji

Studija: Početak — Živ (cenzurisan) — Egzitus Studija: Kraj



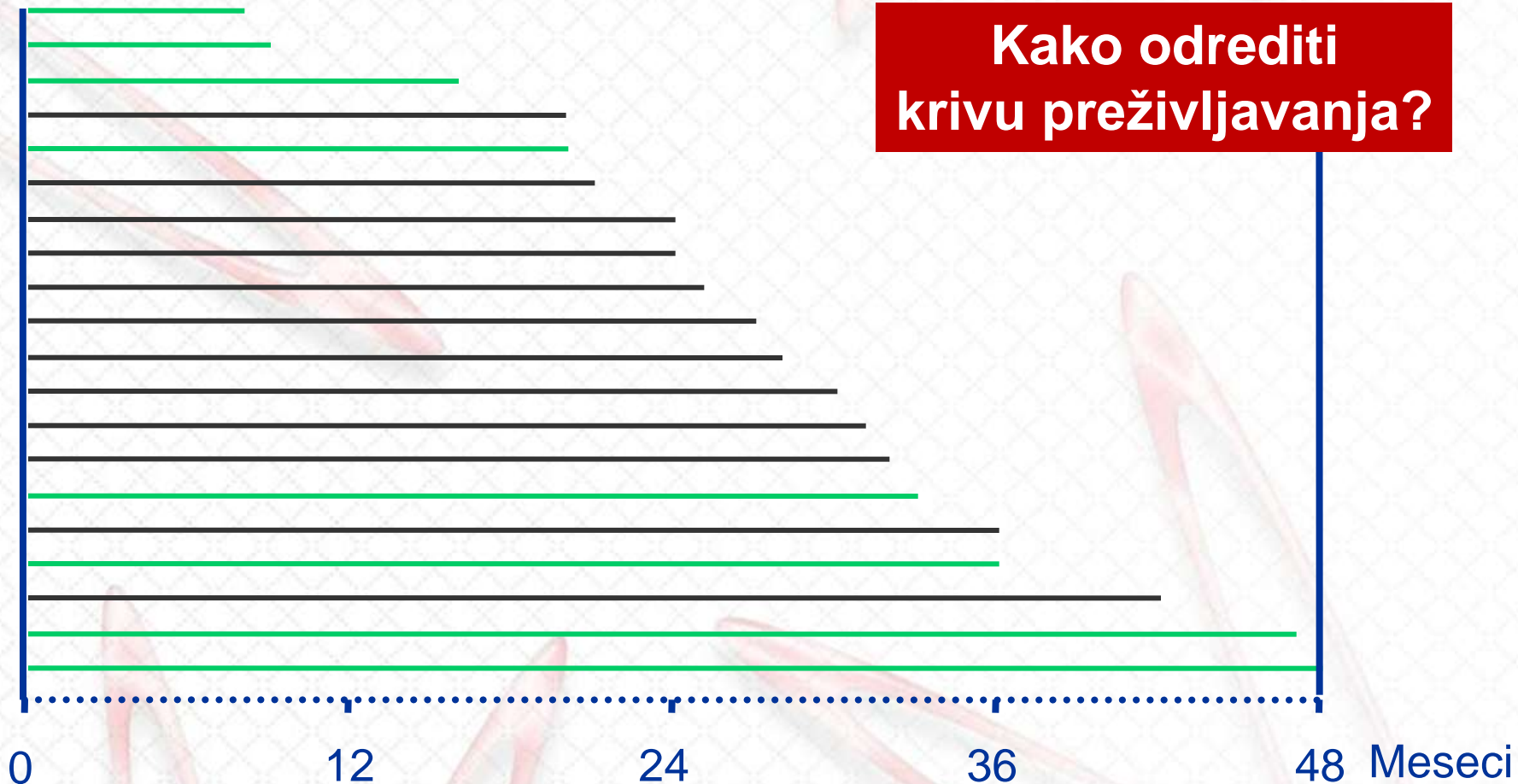
# Analiza preživljanja

Vreme u studiji  
(sortirano ↑)

— Živ (cenzurisan)

— Egzitus

Kako odrediti  
krivu preživljanja?

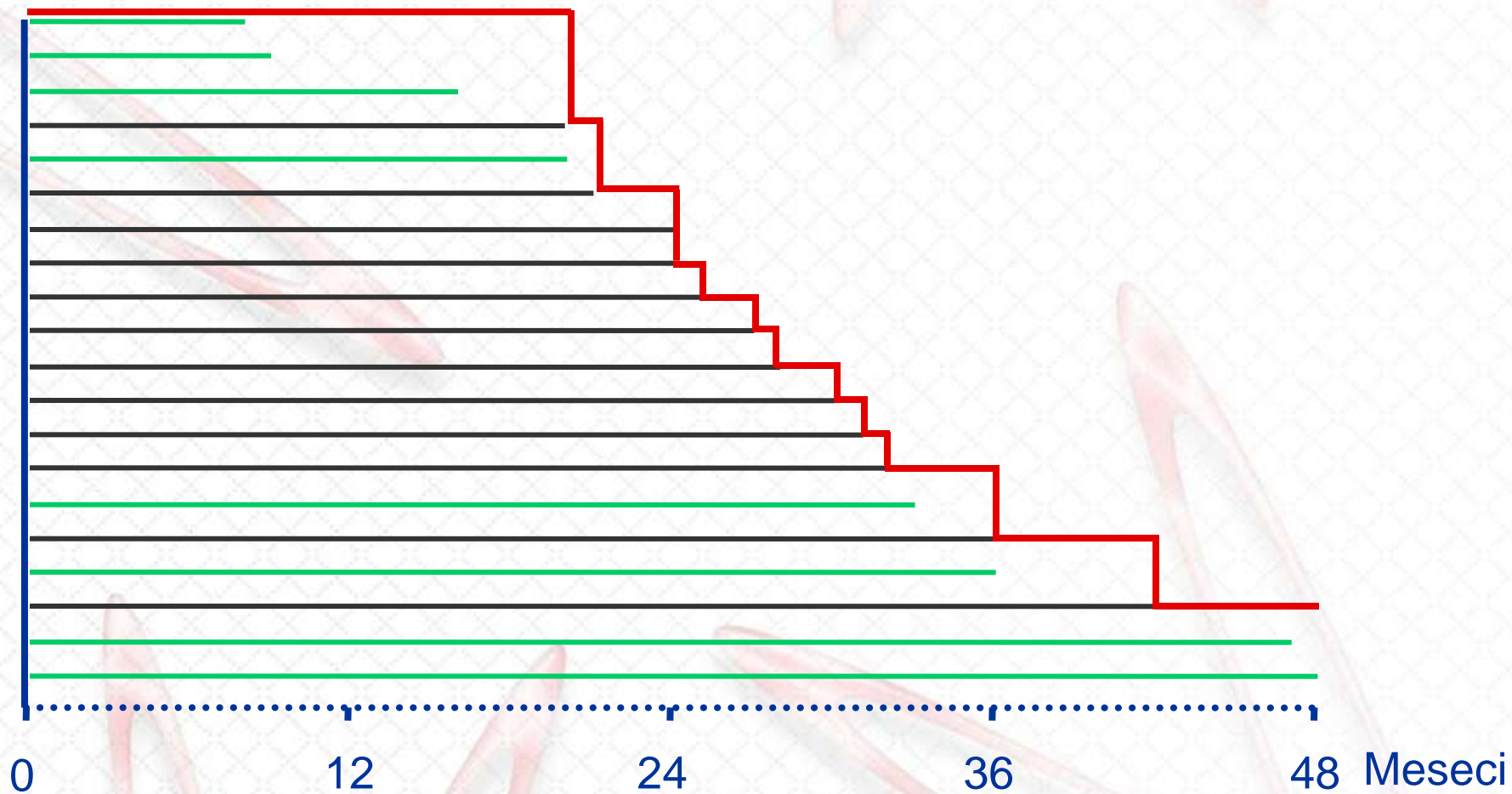


# Analiza preživljanja

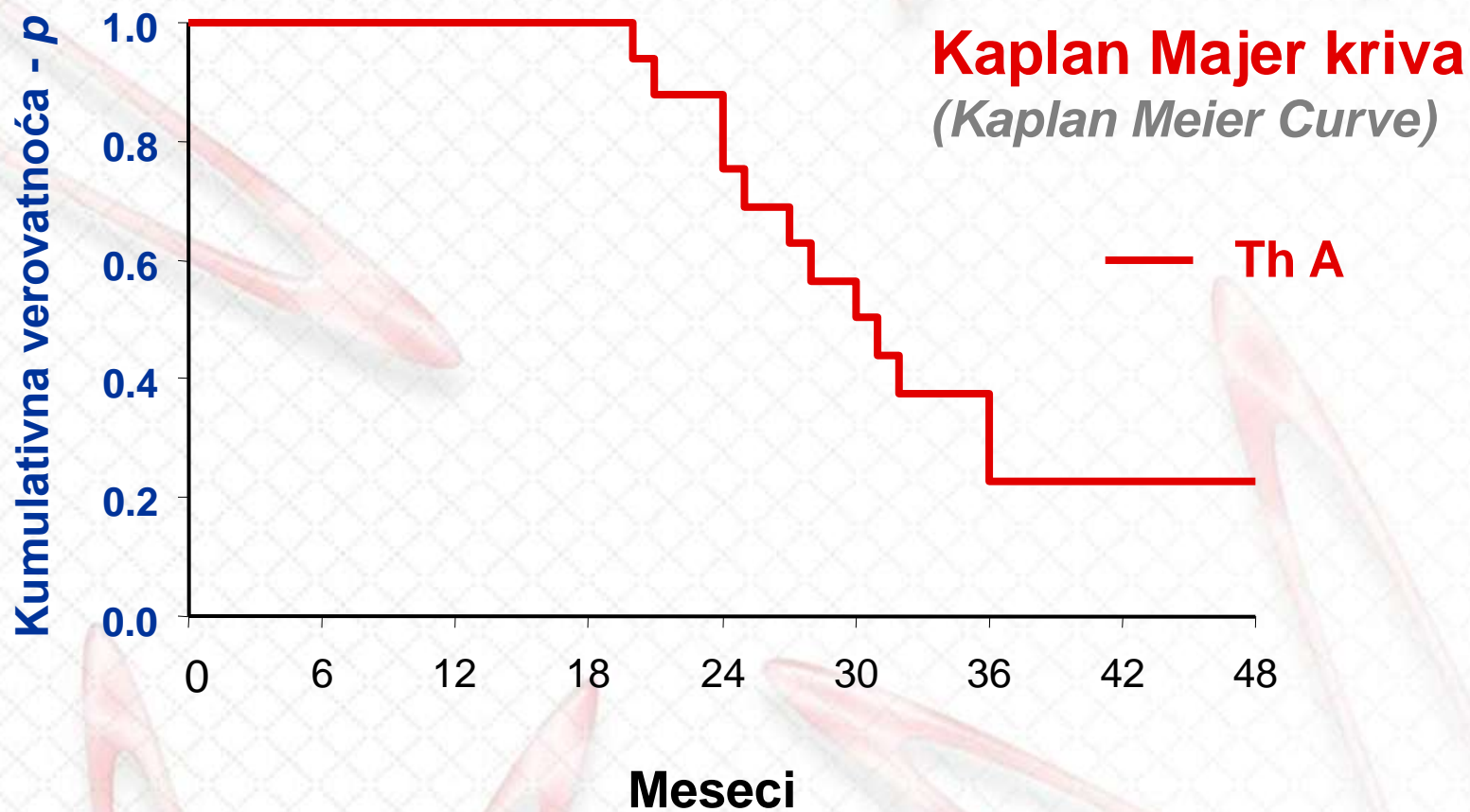
Vreme u studiji  
(sortirano ↑)

— Živ (cenzurisan)

— Egzitus



# Analiza preživljanja



# Kaplan-Meier Product Limit Estimator

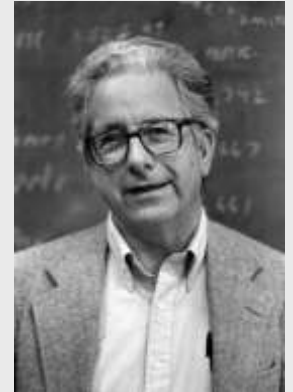
- Funkcija raspodele:  $F(t) = P(T \leq t)$
- Funkcija gustine:  $f(t) = \frac{\partial F(t)}{\partial t}$
- Funkcija preživljavanja:  $S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$
- Funkcija hazarda:  $\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$
- Kumulativni hazard:  $\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$

**Matematika: Teorija verovatnoće!**

# Kaplan-Meier Product Limit Estimator



**Edward L. Kaplan**  
statističar  
?-2006



**Paul Meier**  
statističar  
1924-2011

Kaplan, E., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations Journal of the American Statistical Association, 53 (282) DOI: 10.2307/2281868

# Kaplan-Meier Product Limit Estimator

Dokument od 15. Aprila 1983.



Edward L. Kaplan  
statističar  
?-2006

## This Week's Citation Classic

CC NUMBER 24  
JUNE 13, 1983

Kaplan E L & Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations.  
*J. Amer. Statist. Ass.* 53:457-81, 1958.  
(Univ. California Radiation Laboratory, CA and University of Chicago, IL)

The product-limit formula estimates the proportion of organisms or physical devices surviving beyond any age  $t$ , even when some of the items are not observed to die or fail, and the sample is rather small. The actuarial and reduced-sample methods are also studied. [The Science Citation Index® (SCI®) and the Social Sciences Citation Index® (SSCI®) indicate that this paper has been cited in over 1,495 publications since 1961.]

Edward L. Kaplan  
Department of Mathematics  
Oregon State University  
Corvallis, OR 97331

April 15, 1983

"This paper began in 1952 when Paul Meier at Johns Hopkins University (now at the University of Chicago) encountered Greenwood's paper<sup>1</sup> on the duration of cancer. A year later at Bell Telephone Laboratories I became interested in the lifetimes of vacuum tubes in the repeaters in telephone cables buried in the lifetimes of vacuum tubes in the repeaters in telephone cables buried in the ocean. When I showed my manuscript to John W. Tukey, he informed me of Meier's work, which already was circulating among some of our colleagues. Both manuscripts were submitted to the *Journal of the American Statistical Association*, which recommended a joint paper. Much correspondence over four years was required to reconcile our differing approaches, and we were concerned that meanwhile someone else might publish the idea.

"The nonparametric estimate specifies a discrete distribution, with all the probability concentrated at a finite number of points, or else (for a large sample) an actuarial approximation thereto, giving the probability in each of a number of successive intervals. This paper considers how such esti-

mates are affected when some of the lifetimes are unavailable (censored) because the corresponding items have been lost to observation, or their lifetimes are still in progress when the data are analyzed. Such items cannot simply be ignored because they may tend to be longer-lived than the average.

"The result is that every item  $r$  has an age  $t_r$  associated with it, but some of the  $t_r$  correspond to deaths (or failures), and some to losses (from observation). Now let the  $t_r$  be listed and labeled in order of increasing magnitude, so that one has  $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_N$ . Then the product-limit estimate of the proportion surviving beyond the age  $t$  is the product  $\hat{P}(t) = \prod_{t_r \leq t} (N - r + 1) / N$ , where  $r$  assumes those values (from 1 to  $N$ ) such that  $t_r \leq t$  and  $t_r$  corresponds to a death.

"This means that to each age  $t$  at which a death is observed, there is assigned the probability  $P(t) = P(t^+ - 0) - P(t - 0)$ , the amount by which the step-function  $\hat{P}(t)$  decreases at the point  $t$ . The most intuitive derivation of the formula is as a product of the conditional survival probabilities  $(N - r) / (N - r + 1)$ , which would be obtained by the actuarial method if the intervals were made so short that each contained only one death.

"Meier's 1975 paper<sup>2</sup>, obtained asymptotic properties for  $\hat{P}(t)$  considered as a stochastic process. Three more recent publications<sup>3-5</sup> are listed below.

"Presumably this paper is frequently cited because it gives a good presentation of a simple solution to a problem often encountered by researchers. (It has also been used in a seminar intended to introduce students to the use of the literature.) Similar objectives have motivated my recent book, *Mathematical Programming and Games*.<sup>6</sup>

1. Greenwood M. The natural duration of cancer. London, England: His Majesty's Stationery Office, 1926.

Report on Public Health and Medical Statistics, No. 35.

2. Meier P. Estimation of a distribution function from incomplete observations. (Class J, ed.) *Perseus in probability and statistics*. New York: Academic Press, 1975, p. 67-87.

3. Kalbfleisch J D & Prentice R L. The statistical analysis of failure time data. New York: Wiley, 1980, 321 p.

4. Klein B. Censored data and the bootstrap. *J. Amer. Statist. Ass.* 76:322-327, 1981.

5. Chao T Y, Balakrishnan N & Longnecker N A. Small-sample results for the Kaplan-Meier estimator. *J. Amer. Statist. Ass.* 77:161-4, 1982.

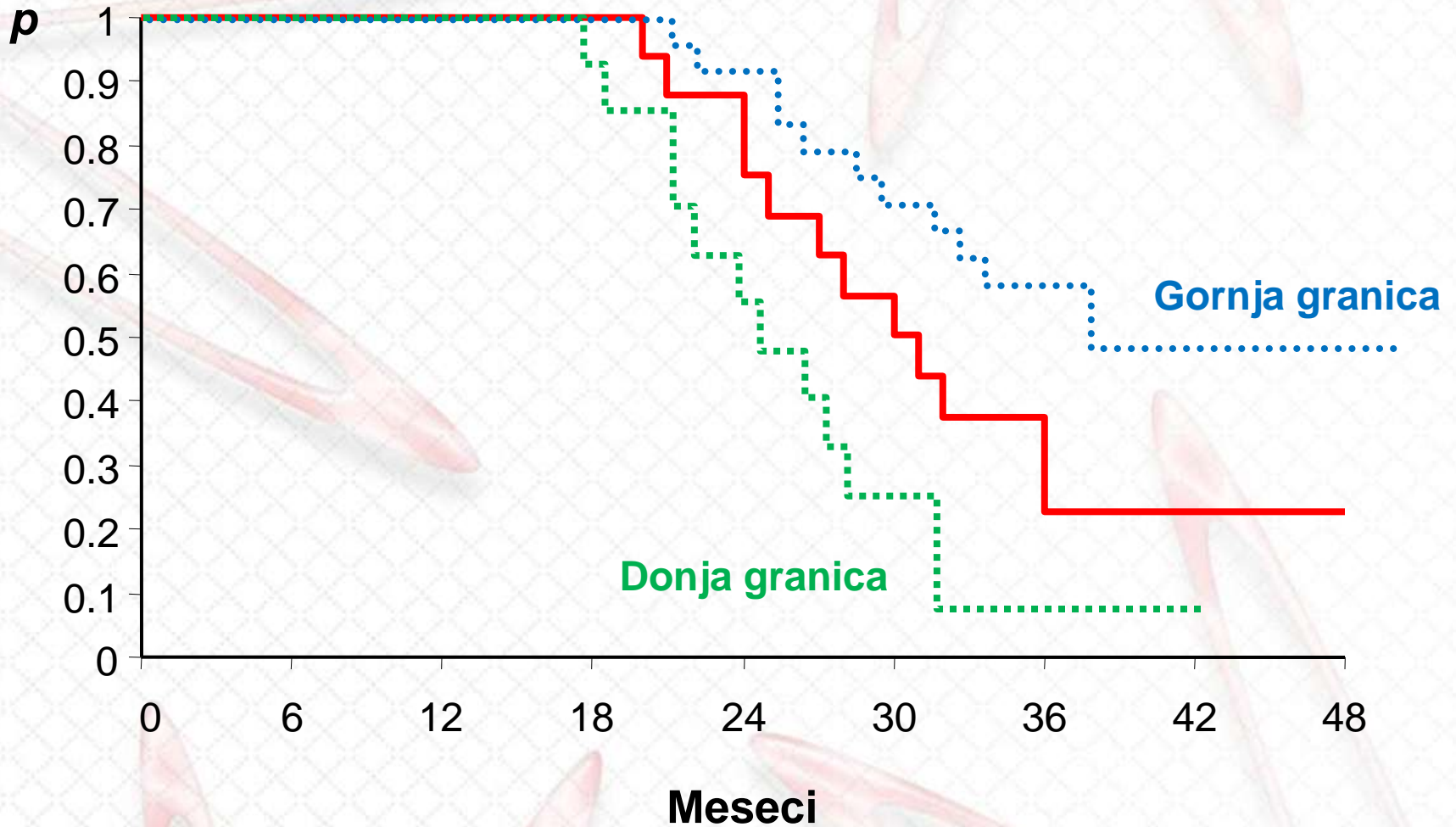
# Kaplan-Meier Product Limit Estimator

- Jedan od načina za izračunavanje verovatnoće preživljavanja (nije jedini)
- Neparametarska metoda (ne zahteva nikakve pretpostavke o distribuciji vremena preživljavanja)
- Proces cenzorisanja mora biti nezavistan od pojave događaja od interesa (nepriistrasnost)

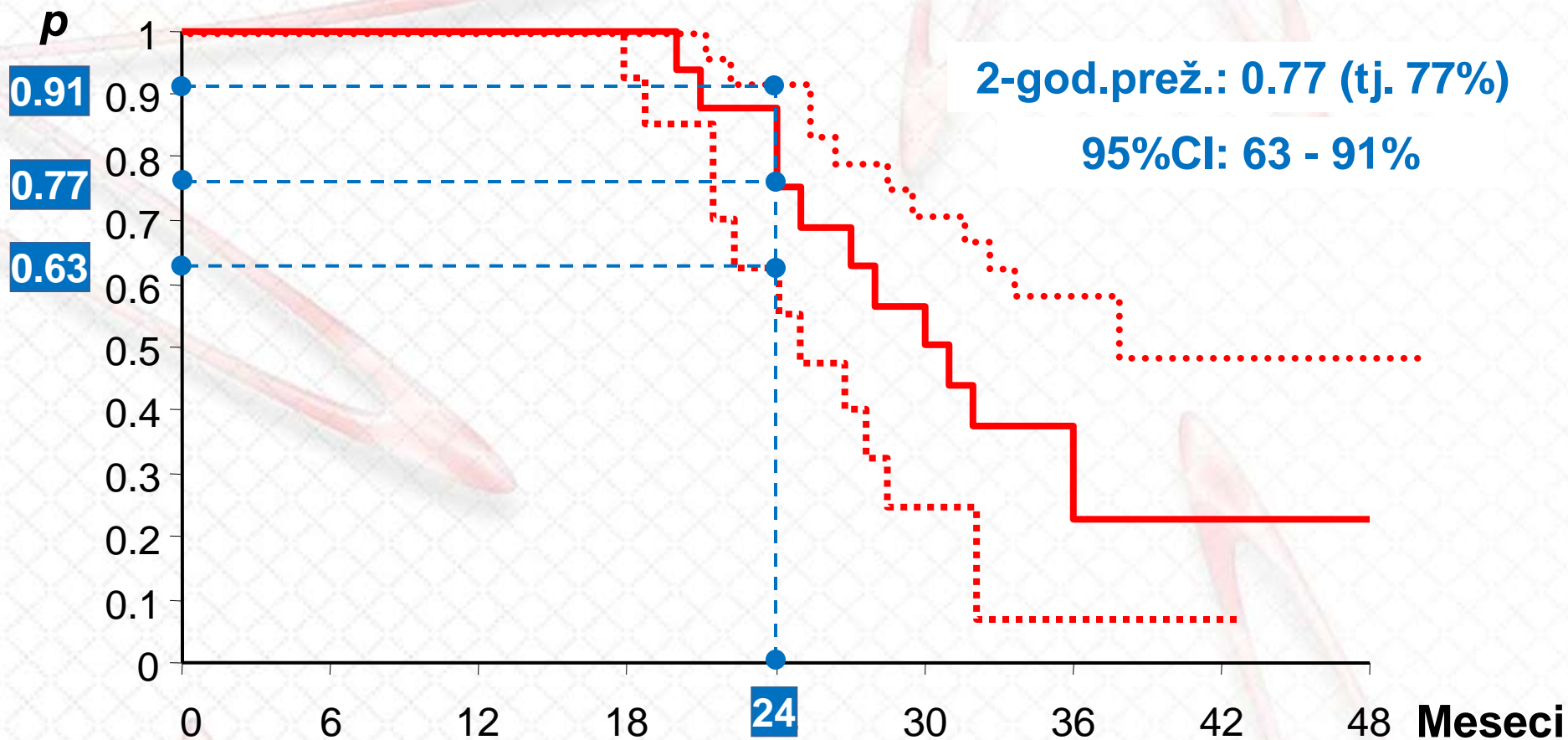
- Jednostavna, pregledna, “peške” se može odrediti
- Mogu se dodavati faktori stratifikacije
- **Ne evaluira kovarijable**
- **Nije pogodna za događaje koji obuhvataju “konkurentne” rizike (*competing risks*)**



# Kaplan Majer Kriva: 95%CI



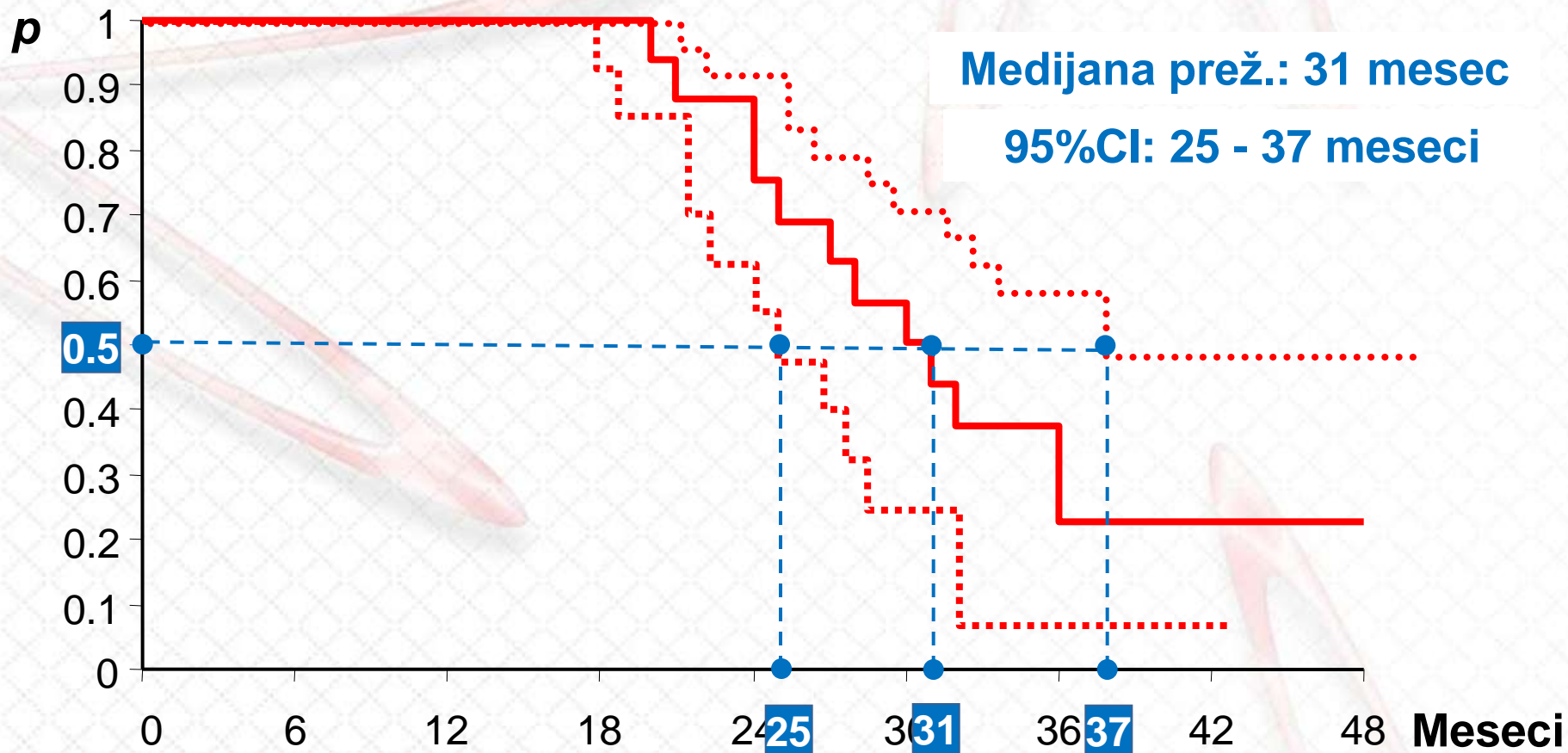
# Kaplan Majer kriva: 2-godišnje preživljavanje (95%CI)



**Dvogodišnje preživljavanja: procenat pacijenata sa nekim oboljenjem koji su preživeli 2-godine**

*Generalno: do nekog specificiranog vremena*

# Kaplan Majer kriva: Medijana ukupnog preživljavanja (95%CI)



**Medijana preživljavanja je definisana kao vreme nakon koga je 50% ljudi (uz neke uslove) i dalje živo, a 50% je umrlo.**

Napomena: mora postojati dovoljno događaja

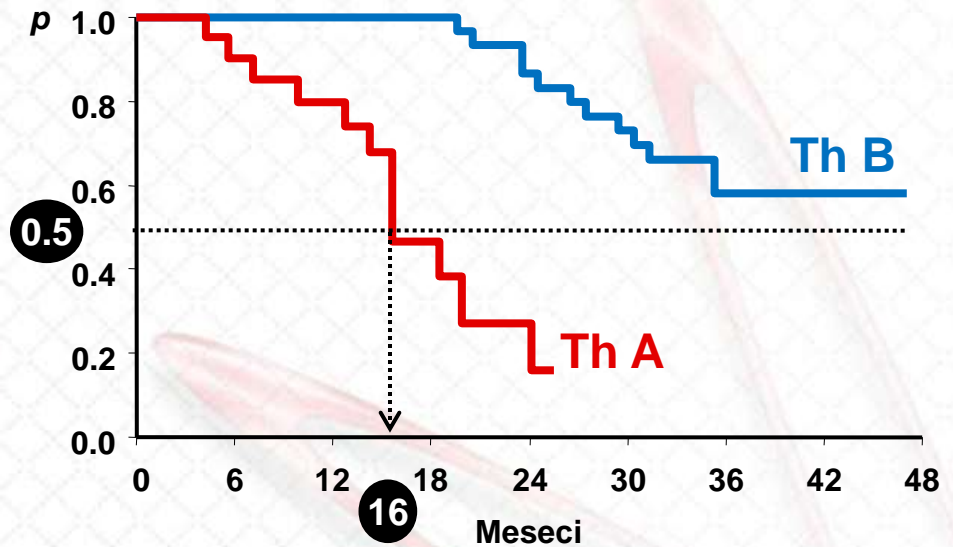
# Medijana Deskriptivne stat. vs Medijana preživljavanja?

Th A  
(N=20)

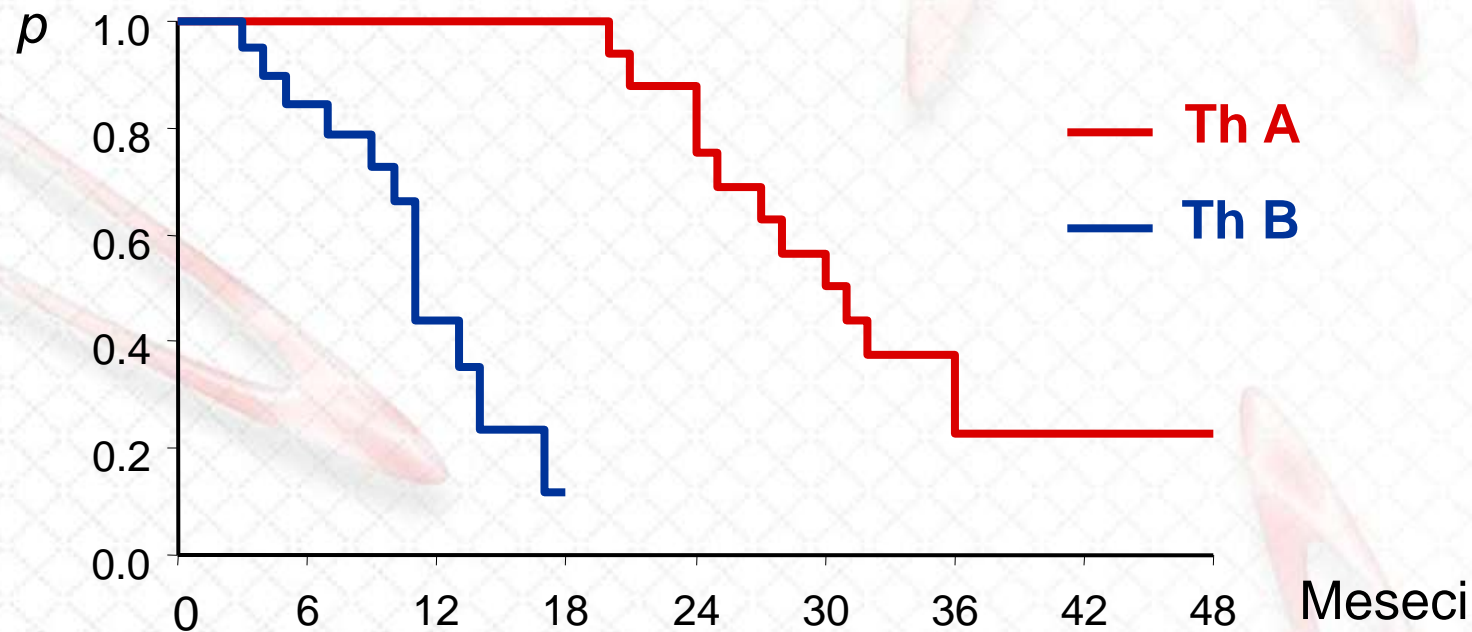
Rbr.	Vreme
1.	4
2.	4
3.	6
4.	6
5.	7
...	...

Th B  
(N=20)

Rbr.	Vreme
1.	18
2.	18
3.	19
4.	20
5.	24
...	...



# Analiza preživljanja: testiranje



Log Rank test:  $\chi^2_1 = 25.17$ ;  $p < 0.001$

# Analiza preživljavanja: komparacija

## Log Rank test

- Nije jedini, ali najčešće se koristi
- $H_0: S_1(\#) = S_2(\#)$
- Testira ukupno preživljavanje (vreme do događaja)
- 2 (ili više) grupa nezavisnih uzoraka koji potiču iz iste populacije
- Opservirani (#) događaji vs Očekivani (#)
- Sadrže ga statistički softveri (uglavnom)
- Nekoliko varijanti i nekoliko uslova / pretpostavki

**Predikcija? Regresija?**

# Cox Proportional Hazards Model

Statistička metoda kojom se uspostavlja "veza" između potencijalnih prognostičkih faktora i funkcije rizika (preživljavanja).

- Najčešći model
- Baziran na funkciji hazarda  $\lambda(t)$  (tj. verovatnoća egzitusa "u trenutku"  $t$ )
- Linearni model za *log Hazard Ratio*
- Dodaje kovarijable modelu
- Nema potrebe za stratifikacijom
- Promene u prognostičkim faktorima → proporcionalne promene u riziku (na log skali)
- Statistički softver (treba proveriti)
- Može testirati efekat prognostičkog faktora
- **Zahteva konstantan proporcionalni rizik kroz vreme**

# Analiza preživljavanja: dalji razvoj

## Problemi:

- veliki broj cenzurisanih (nedostajućih) podataka
- informativno, namerno cenzurisanje (*Informative censoring*)
- konkurentni rizici (*Competing risks*)
- neproporcionalnost rizika kroz vreme...

## Modifikacije Kaplan-Meier metode

### Metode inverznih verovatnoća ponderisanih cenzurisanja

(*IPCW - Inverse Probability of Censoring Weighted Methods*)

*The Kaplan-Meier Estimator as an Inverse-Probability-of-Censoring Weighted Average; Glen A. Satten, Somnath Datta; The American Statistician 2001, Vol. 55, No. 3, p 207-210*

## Modifikacije Cox-ovog modela proporcionalnih rizika

*Cox partial likelihood estimators of Robins*

*Cox regression models with nonproportional hazards*

*Analysis of Multivariate Survival Data: multivariate frailty models, multi-state models, competing risk models*



3.

# Kvalitet života

(Quality of life)

Da li se razlikuje  
kvalitet života  
pacijenata sa  
malignim  
hemopatijama u  
odnosu na pacijente  
sa solidnim  
tumorima?

Kakva je  
metodologija kod  
originalnih anketa?

Kvalitet života kod dece  
obolele od maligniteta?

SF-36?

Funkcionalni, socijalni...  
aspekti?

Seksualna  
disfunkcija  
kod Ca dojke?

EORTC  
ankete?

Koliko  
psihosocijalni  
rad poboljšava  
kvalitet života  
kod Ca  
pacijenata?

ANCOVA u  
ispitivanju  
kvaliteta  
života?!?

Treba li  
korigovati  
defektološke  
programe?!?



# Kvalitet života

- **Ispitivanje bazirano**  
na subjektivnim procenama pacijentata na osnovu kojih se procenjuje koliko je promenjen kvalitet života (funkcionalni, socijalni, fizički i drugi aspekti života)
- **Instrument istraživanja**  
Upitnik (anketa)
- **Neke standardizovane ankete:**
  - ✓ EORTC QLQ-C30
  - ✓ EORTC QLQ-C15-PAL
  - ✓ EORTC IN-PATSAT32
  - ✓ SDS (Symptom Distress Scale)
  - ✓ SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36)
  - ✓ FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)...

**I za kraj...**

**par reči o biostatistici...**

# Biostatistika: juče, danas, sutra...

## Uloga Biostatistike

**Kolaborativna:**  
u pojedinačnim istraživanjima

**Metodološka:**  
razvoj novih naučnih metoda

# Biostatistika: juče

Statistika je obogatila biomedicinu i oblast javnog zdravlja.

*“The role of statistics in the top public health achievements of the 20<sup>th</sup> century”*



## Rick Wicklin, PhD

- senior researcher in computational statistics at SAS
- principal developer of PROC IML and SAS/IML Studio.

His areas of expertise include:

- computational statistics
- statistical graphics
- statistical simulation
- modern methods in statistical data analysis

# Biostatistika: juče

Statistika je obogatila biomedicinu i oblast javnog zdravlja.

*“The role of statistics in the top public health achievements of the 20<sup>th</sup> century”*

U Međunarodnoj godini statistike, ja bih da ukažem na značajnu ulogu statistike u napretku javnog zdravlja.

U našem modernom društvu, ponekad je teško priseliti se ogromnog napretka u zdravstvu i medicini tokom 20. veka.

Treba pomenuti samo neke:

- **penicilin:** otkriven 1928.
- **faktori rizika srčanih i moždanih udara:** identifikovani 1950.
- **vakcine:** nastale tokom druge polovine 20. veka u cilju sprečavanja bolesti od kojih je nekada stradalo na hiljade dece godišnje.

# Biostatistika: juče

Statistika je obogatila biomedicinu i oblast javnog zdravlja.

*“The role of statistics in the top public health achievements of the 20<sup>th</sup> century”*

1. Rutinska imunizacija dece
2. Bezbednost upotrebe motornih vozila
3. Pad smrtnosti od srčanih i moždanih udara
4. Važnost zdrave ishrane
5. Duvan kao opasnost po zdravlje
6. Pad broja povreda na radu
7. Kontrola zaraznih bolesti
8. Zdravije majke i bebe
9. Planiranje porodice
10. Fluorisanje vode za piće

# Biostatistika: juče

Raznovrsnost biomedicinskih problema na koje je trebalo pružiti odgovore, obogatilo je statističku metodologiju.

Tri rada koja su imala veliki uticaj na razvoj moderne biostatistike:

## 1951. Cornfield

rad o izračunavanju komparativnih odnosa za kliničke podatke

## 1959. Mantel & Haenszel

rad o sumarizaciji mera relativnog rizika u odnosu na faktore stratifikacije kod epidemioloških studija

## 1972. D. R. Cox

rad u kome je razvijen model proporcionalnih hazarda (rizika) za evaluaciju efekata kovarijansi u analizi preživljavanja



# Biostatistika: juče



**Jerome (Jerry) Cornfield**  
**(1912–1979)**

*Cornfield, J. A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast, and cervix; J Natl Cancer Inst. 1951 Jun; 11(6) :1269-75;*

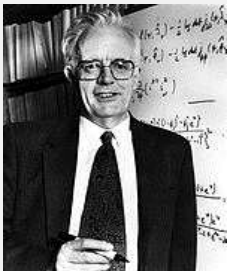


**Nathan Mantel**  
**(1919 – 2002)**

**William M. Haenszel**  
**(1910-1998)**



*Mantel, N. and Haenszel, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959, 22, 719*



**Sir David Roxbee Cox**  
**(1924 - )**

*Cox, D.R. "Regression Models and Life-Tables (with Discussion)". Journal of the Royal Statistical Society 1972, Series B 34 (2): 187–220*

# Biostatistika: danas

**Biostatistika konstantno koristi nova znanja iz statistike i revnosno ih primenjuje na nove probleme**

## **Oblasti statistike koje se poslednjih decenija naročito koriste u biostatistici:**

- Generalizovani linearni modeli (Generalized linear models)
- Analiza preživljavanja (Survival analysis)
- Analiza kategornih podataka (Categorical data analysis)
- Bajesovske metode (Bayesian methods )

## **Nove statističke metode koje se koriste u biostatistici poslednjih godina:**

- Generalizovani aditivni modeli (Generalized additive models)
- Classification and regression trees (CART);
- Modeli za longitudinalne podatke (ponovljena merenja)
- Hijerarhijski modeli
- Neuralne mreze

# Biostatistika: danas

- **Fakulteti**
- **Instituti za javno zdravlje i drugi**
- **Farmaceutske kompanije**
- **Biotehnološke kompanije**
- ***Contract Research Organisations (CRO)***
  - ✓ privatne firme koje se bave planiranjem istraživanja i statističkom analizom podataka
  - ✓ za potrebe farmaceutskih / biotehnoloških kompanija
  - ✓ Poznatije CRO: *Quintiles, Covance, Icon, Parexel, PPD*
- **Centri za molekularnu biologiju i genetiku**
- **Centri za kliničke trajale pri bolnicama**
- **Onkološki centri**



## Donald A. Berry

- professor of biostatistics at The University of Texas
- chair of the Biostatistics department MD Anderson Cancer Center (until 2011)
- from 2011, head of the Division of Quantitative Sciences (DQS); chair of the department of biostatistics.

- I moved to MD Anderson in 1999 to found a **department of biostatistics**.
- MD Anderson is the **biggest cancer center** in the United States,
- **with an annual budget of more than \$3 billion**
- and more than **1,500 faculty members**,
- a number that has approximately **doubled in the last 10 years**.
- More than **10,000 patients per year** participate in our clinical research.
- **Our statisticians work with our clinicians to design and run hundreds of clinical trials each year.**

<http://magazine.amstat.org/blog/2012/02/01/collaborationpolic/>

(preuzeto: 18.4.2013)



## Donald A. Berry

- professor of biostatistics at The University of Texas
- chair of the Biostatistics department MD Anderson Cancer Center (until 2011)
- from 2011, head of the Division of Quantitative Sciences (DQS); chair of the department of biostatistics.

- The department of biostatistics expanded into a **division of quantitative sciences (DQS)** - including a department of **bioinformatics** and **computational biology**
- with more than **40 faculty members**
- and about **45 statistical analysts.**
- Most of our analysts have **master's degrees; some have PhDs.**
- **The analysts are organized into about 10 teams**
- Analysts work closely with division faculty **on all projects.**

<http://magazine.amstat.org/blog/2012/02/01/collaborationpolic/>

(preuzeto: 18.4.2013)



## Donald A. Berry

- professor of biostatistics at The University of Texas
- chair of the Biostatistics department MD Anderson Cancer Center (until 2011)
- from 2011, head of the Division of Quantitative Sciences (DQS); chair of the department of biostatistics.

- **Our statisticians become specialists** in the diseases within which they collaborate.
- **A statistician** might be responsible for a single, large department.
- More typically, they are assigned **several departments** that focus on related diseases.
- They **learn** about the standard treatments, depending on disease and disease subtype.
- They **learn** about the biology of the disease, the role of biomarkers, etc.

# Karakteristike biostatističara

To znači da **biostatističari** moraju da poseduju:

- znanja tradicionalne teorije verovatnoće i statistike
- znanja specifične metodologije  
(epidemiologija, klinički trajali, analiza preživljavanja)
- znanja osnova biologije, medicinskih disciplina...
- znanja iz oblasti informatike
- veštine u komunikaciji i rukovođenju

# Biostatistika: sutra

Potrebe za **veštinom komunikacije i rukovođenja** verovatno će biti još veće nego ranije, s obzirom na centralnu ulogu koju biostatistika i bioinformatika sada imaju u biomedicinskim istraživanjima.

Kako su problemi biomedicine veoma različiti, biostatistika se (pored domena statistike, verovatnoće i informatike) oslanja i na druge oblasti koje obezbeđuju nove kvantitativne metode:

- operaciona istraživanja
- ekonometriju
- epidemiologiju
- genetiku i populaciona genetiku
- ekologiju, medicinu
- kompjutersku biologiju (*computational biology*)...





**Tek jedna  
preporuka...**

**Ne koristite  
statistiku kao  
pijanac banderu:  
više za potporu  
nego za  
osvetljenje!**

*Andrew Lang (1844-1912)*

# Statistika

Najmoćniji saveznik i prijatelj  
na naučnoistraživačkom putu!

**Signifikantan pozdrav!**