

C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della prognosi

Obiettivo

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



I metodi per la misura della prognosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere i problemi legati ai dati dipendenti dal tempo
- Interpretare i grafici di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier



La prognosi

Quali sono le percentuali di successo della fecondazione assistita ?

Qual è la probabilità di essere guarita dopo un intervento chirurgico di mastectomia per Ca della mammella?

Quanto può aspettarsi di sopravvivere un paziente con carcinoma del pancreas?

La prognosi è la predizione della durata, del decorso e dell'esito di una malattia nelle persone malate



Il tempo è un elemento determinante

Quali sono le percentuali di successo della fecondazione assistita ?

in quanti cicli?

Qual è la probabilità di essere guarita dopo un intervento chirurgico di mastectomia per Ca della mammella?

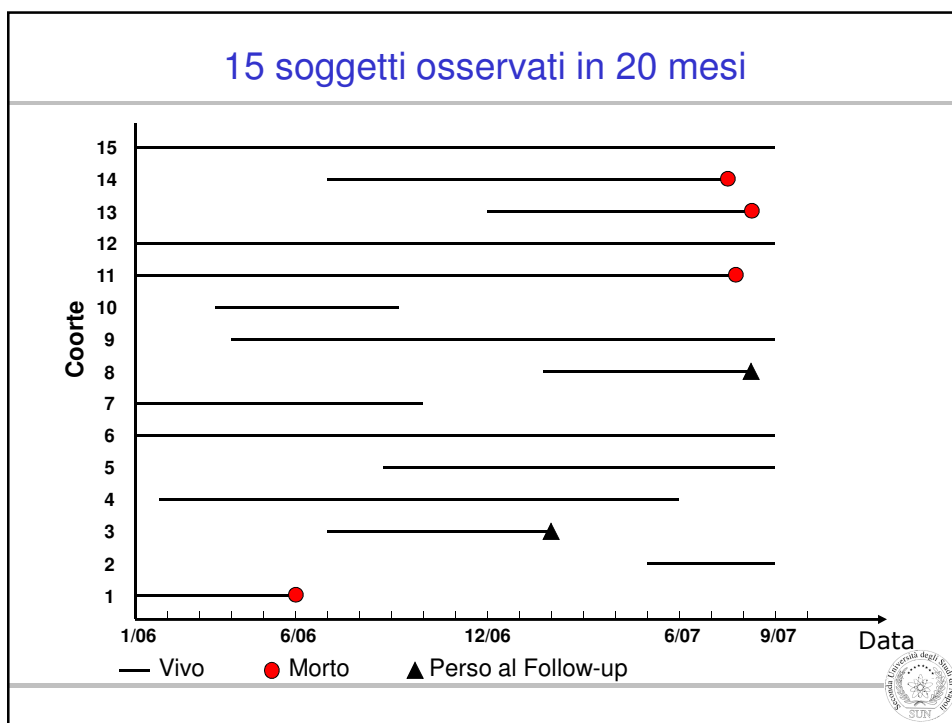
dopo quanto tempo?

Quanto può aspettarsi di sopravvivere un paziente con carcinoma del pancreas?

dopo quanto tempo?

La prognosi è la predizione della durata, del decorso e dell'esito di una malattia nelle persone malate





Quali domande?

Che rischio c'è di morire?

Dopo quanto tempo si muore?

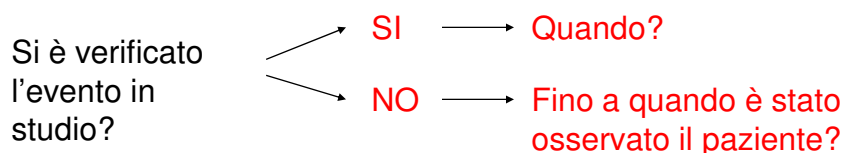
Quali caratteristiche aumentano la probabilità di morire?

L'obiettivo dell'analisi è valutare non solo se si è osservato l'esito in studio, ma anche quando esso si è verificato e, nel caso di confronto, se questo tempo è sostanzialmente diverso fra i gruppi confrontati.



Analisi di dati dipendenti dal tempo

Una **variabile di risposta dipendente dal tempo** misura il tempo intercorrente fra l'inizio dell'osservazione (la diagnosi, la randomizzazione, il trattamento) e il momento in cui l'evento si verifica (la morte, la recidiva)



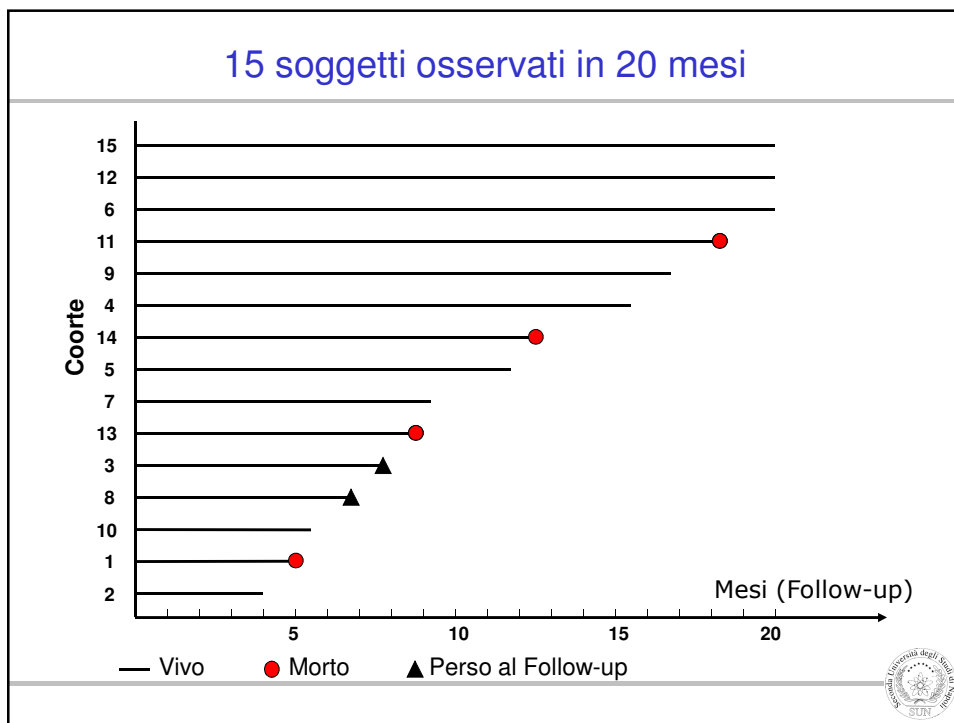
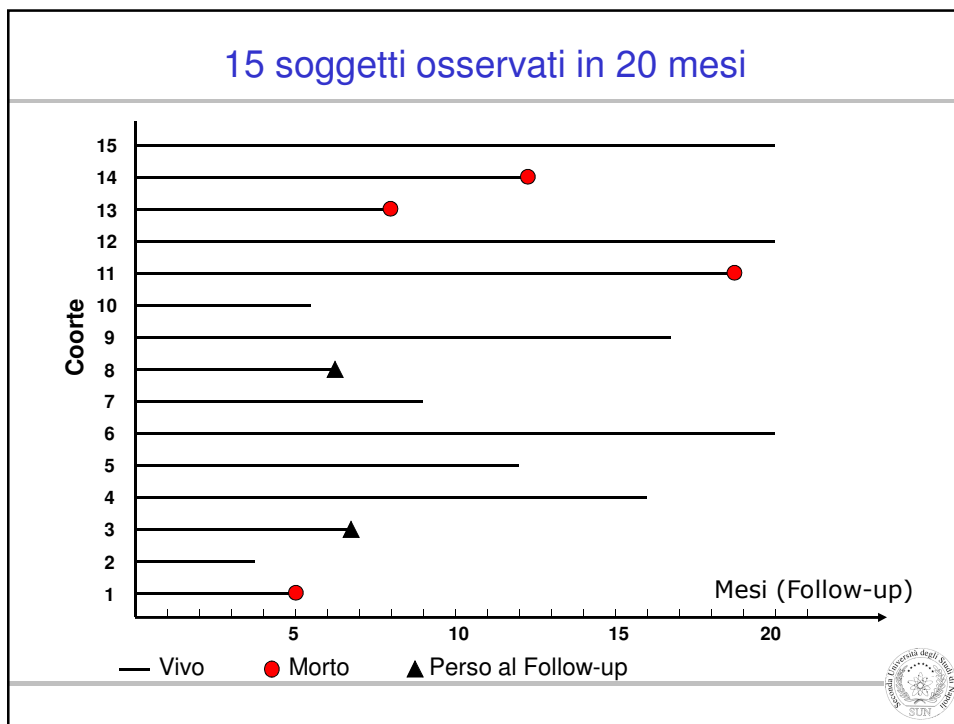
Analisi di dati dipendenti dal tempo

Problemi

- I pazienti entrano nello studio in momenti differenti e, quindi, sono seguiti per periodi di tempo differenti.
- Il tempo fra l'inizio dell'osservazione e l'esito (**tempo all'evento**) è noto solo per i pazienti che presentano l'esito.
- Per altri pazienti l'esito in studio non si presenta (**dati censurati**):
 - ❑ Coloro che non vanno incontro all'evento
 - ❑ Coloro che sono persi al follow-up
 - ❑ Coloro che non sono più a rischio
- Per questi soggetti abbiamo un'informazione solo parziale: sappiamo che il loro tempo di sopravvivenza è almeno pari al tempo di osservazione, ma non sappiamo quanto sia effettivamente.

Come analizzare questi dati?





Analisi di dati dipendenti dal tempo

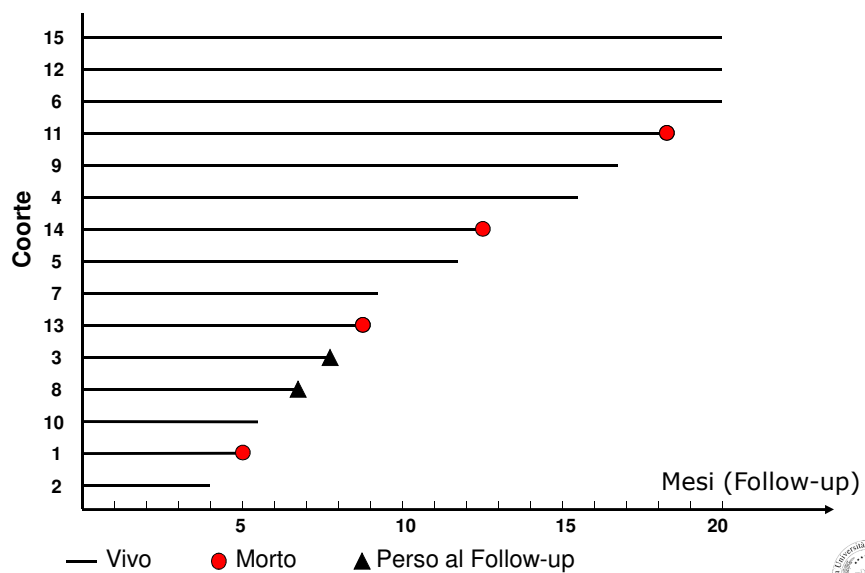
Rischio di mortalità totale

n° di eventi totali / n° casi



Rischio di mortalità totale

4/15 = 26.7%



Analisi di dati dipendenti dal tempo

Quoziente di mortalità totale

~~n° di eventi totali / n° casi~~

- ~~□ dipende dalla durata del periodo di osservazione~~
- ~~□ periodi di osservazione diversi per i diversi soggetti~~

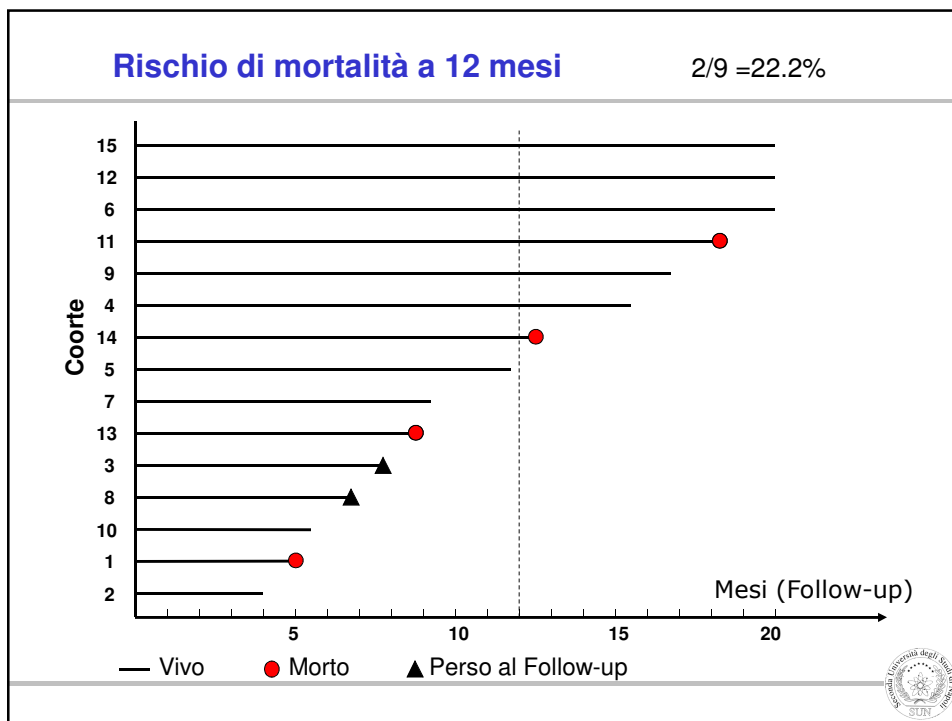


Analisi di dati dipendenti dal tempo

Quoziente di mortalità a un dato tempo t_i

n° eventi entro t_i / n° casi con $t \geq t_i$





Analisi di dati dipendenti dal tempo

Quoziente di mortalità a un dato tempo t_i

n° eventi entro t_i / n° casi con $t \geq t_i$

- fa perdere informazione
- non tiene conto del tempo effettivo di osservazione di ogni soggetto

Come tenere conto del tempo effettivo di osservazione di ogni soggetto?

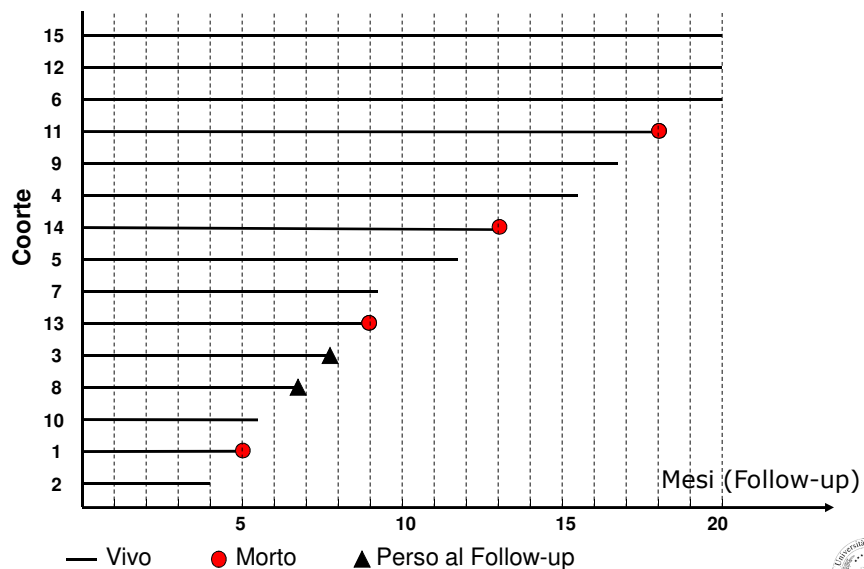
Analisi di dati dipendenti dal tempo

Tasso di mortalità (incidenza)

n° di eventi totali / Σ tempi di osservazione



Tasso di mortalità = 4 casi/186 mesi = 0.021/mese
= 0,25/anno



Analisi di dati dipendenti dal tempo

Tasso di mortalità (incidenza)

n° di eventi totali / Σ tempi di osservazione

- Mortalità (incidenza) costante per tutto il periodo di osservazione

Tab. 2 - Tassi di gravidanze per ciclo ottenuti con inseminazione artificiale eterologa (Cecos, 1989)

Numero di cicli	21.466
Numero di gravidanze	1.839
Tassi di gravidanze per ciclo (%)	8,5



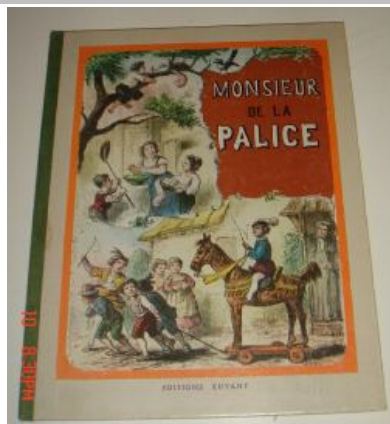
Analisi di dati dipendenti dal tempo

Curva di sopravvivenza

Descrive la probabilità di sopravvivere nel corso del tempo

- include tutti i soggetti
- valuta l'intero periodo di studio
- tiene conto del tempo effettivo di osservazione di ogni soggetto
- tiene conto di tassi di mortalità variabili nel tempo



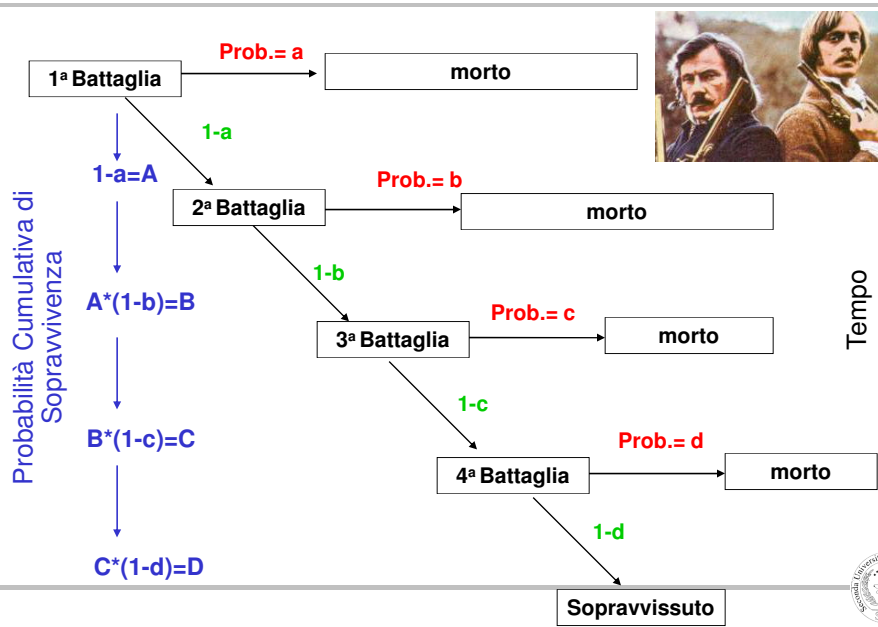


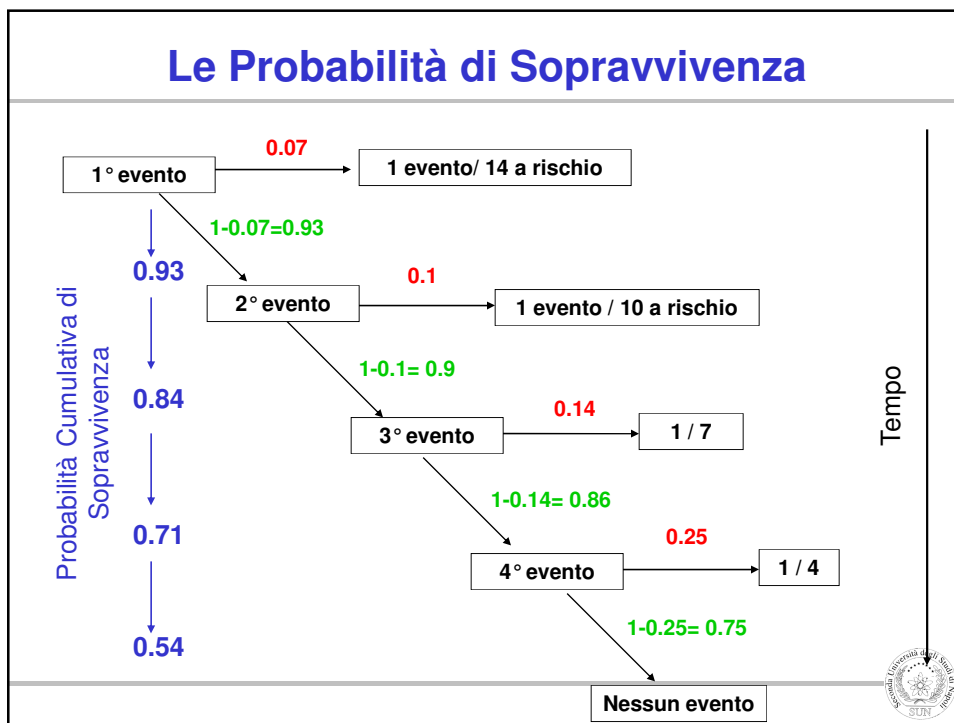
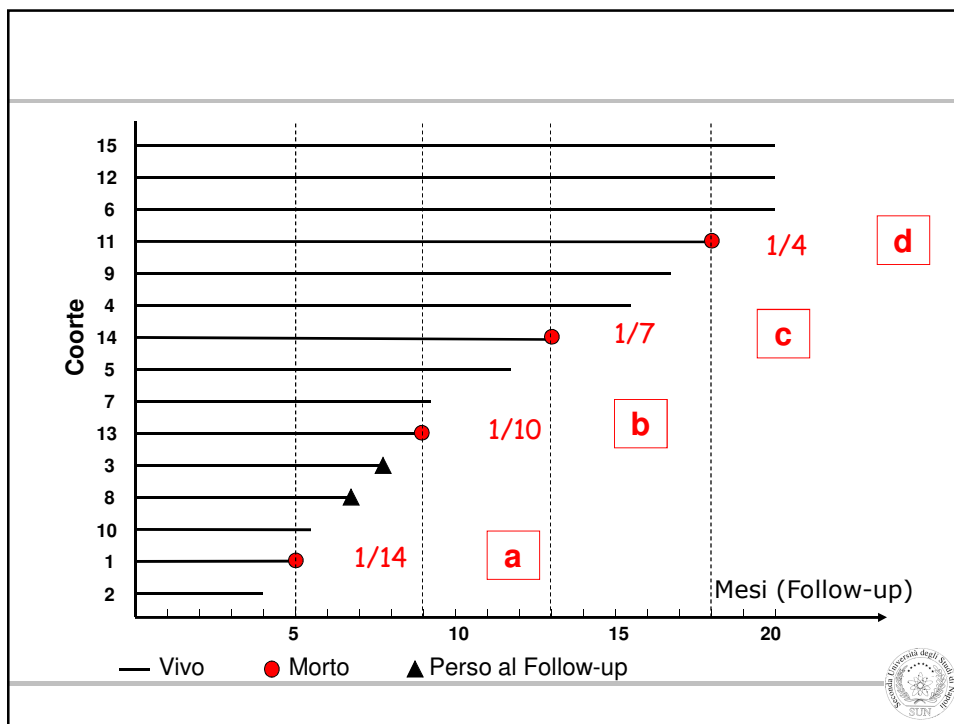
**Monsieur de la Palice est mort,
Est mort devant Pavie,
Un quart d'heure avant sa mort,
Il était ancor vif.**

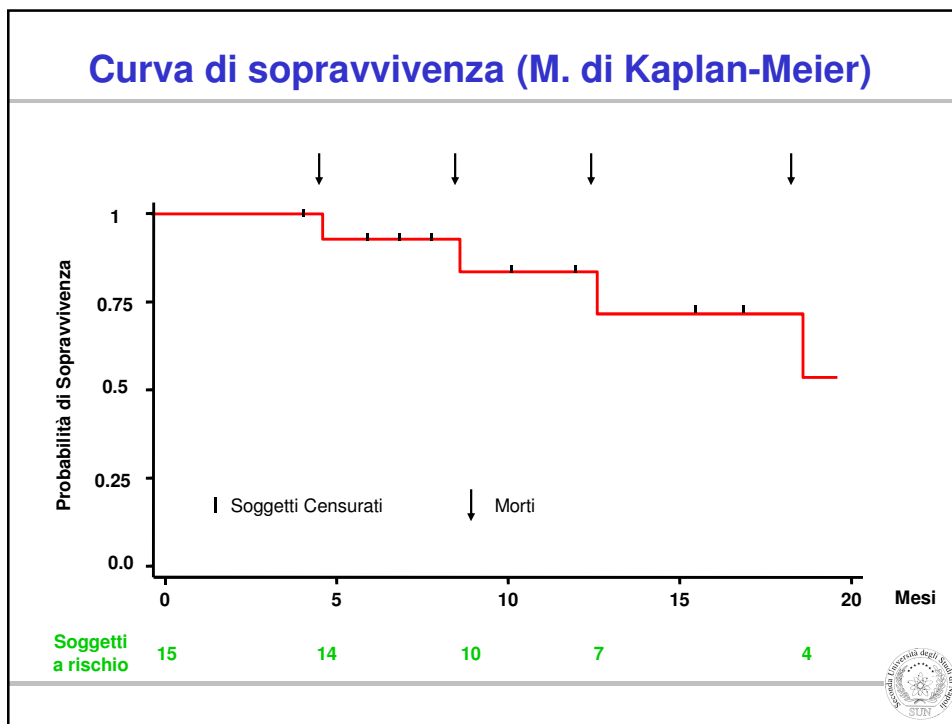
L'idea alla base della curva di sopravvivenza è molto semplice:
per sopravvivere un anno un individuo deve sopravvivere il primo
giorno, il secondo, il terzo ... fino al 365-esimo giorno.



Le Probabilità di Sopravvivenza







Calcolo curva di sopravvivenza (K-M)

# Pz	mesi	Esito	# a rischio	$P(\text{morte})_t$	$P(\text{vivo})_t$	$P(\text{vivo})_{\text{cum}}$
2	4	no	15	0	1	1
1	5	si	14	0,07	0,93	0,93
10	6	no	13	0	1	0,93
8	7	no	12	0	1	0,93
3	8	no	11	0	1	0,93
13	9	si	10	0,10	0,90	0,84
7	10	no	9	0	1	0,84
5	12	no	8	0	1	0,84
14	13	si	7	0,14	0,86	0,71
4	16	no	6	0	1	0,71
9	17	no	5	0	1	0,71
11	18	si	4	0,25	0,75	0,54
6-12-15	20	no	3	0	1	0,54

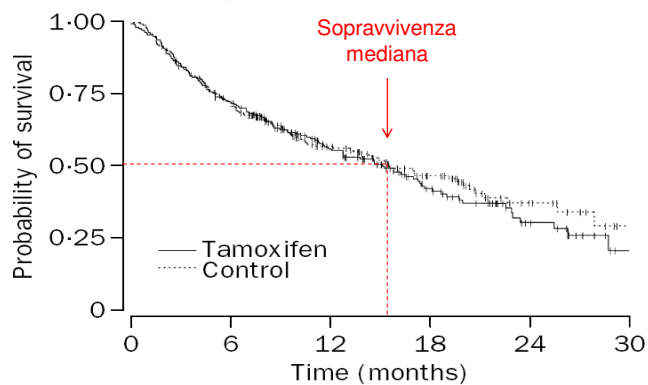
Calcolo curva di sopravvivenza (K-M)

# Pz	mesi	Esito	# a rischio	$P(\text{morte})_t$	$P(\text{vivo})_t$	$P(\text{vivo})_{\text{cum}}$
2	4	no	15	0	1	1
1	5	si	14	0,07	0,93	0,93
10	6	no	13	0	1	0,93
8	7	no	12	0	1	0,93
3	8	no	11	0	1	0,93
13	9	si	10	0,10	0,90	0,84
7	10	no	9	0	1	0,84
5	12	no	8	0	1	0,84
14	13	si	7	0,14	0,86	0,71
4	16	no	6	0	1	0,71
9	17	no	5	0	1	0,71
11	18	si	4	0,25	0,75	0,54
6-12-15	20	no	3	0	1	0,54



L'analisi dei dati di sopravvivenza (dipendenti dal tempo)

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

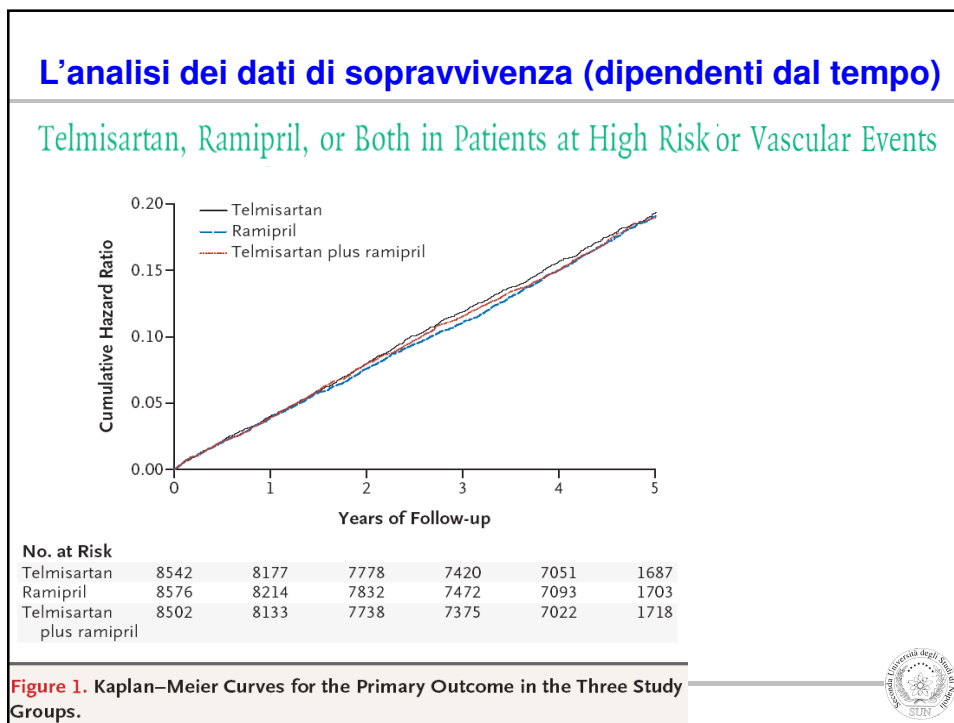
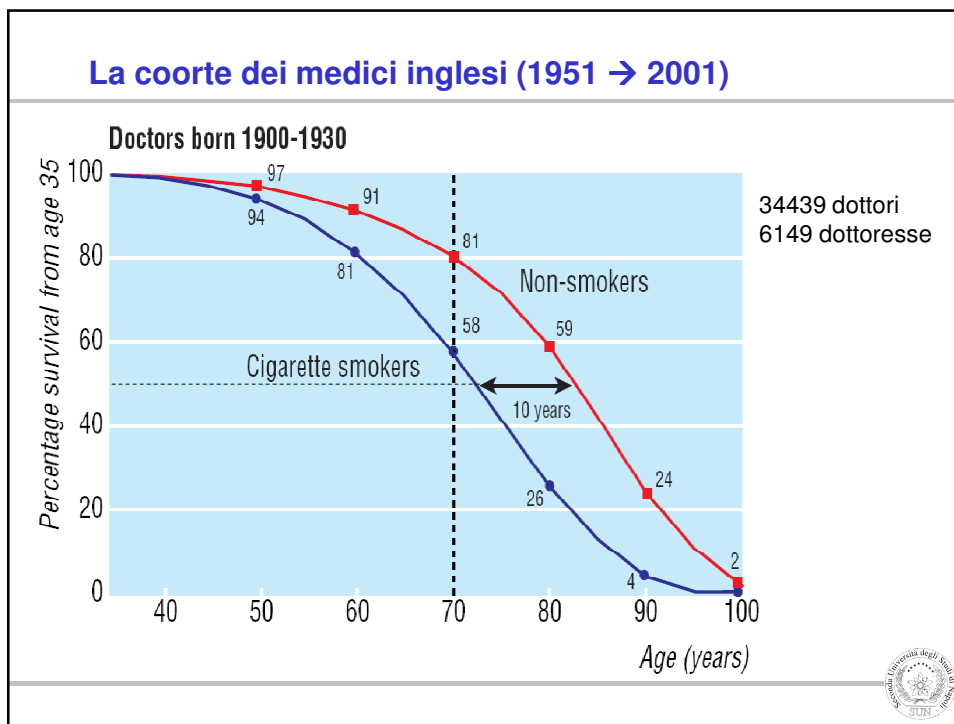


Number at risk

Tamoxifen	237	167	97	47	16	2
Control	240	167	91	51	16	2

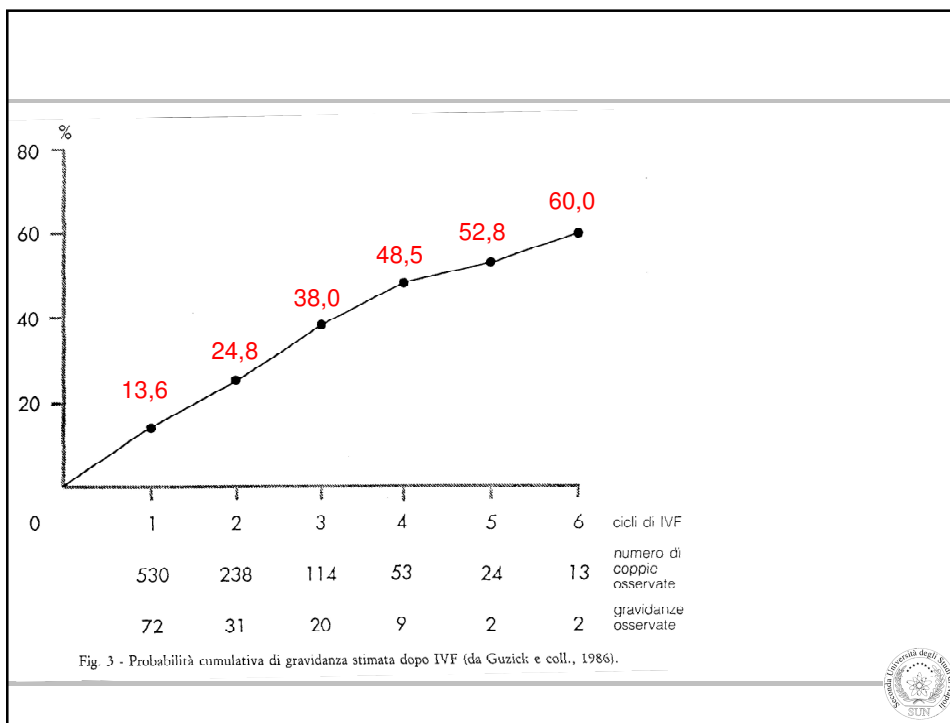
Figure 2: **Kaplan-Meier estimated probability of survival**





La curva di sopravvivenza

- parte sempre da 1 (per definizione tutti i soggetti sono vivi al tempo 0)
- decresce nel tempo
- cambia valore solo in corrispondenza dei tempi in cui si osserva almeno un evento
- l'altezza dei gradini dipende sia dal numero di eventi che dal numero di soggetti a rischio. Anche un solo evento su pochi soggetti a rischio può modificare fortemente la stima della sopravvivenza.
- presuppone che i soggetti censurati non "nascondano" un'esperienza di sopravvivenza diversa da quella degli altri pazienti.



Calcolo curva di sopravvivenza (K-M)

cicli	# a rischio	gravidanze	$P(\text{grav})_i$	$P(\text{nograv})_i$	$P(\text{no grav})_{\text{cum}}$	$P(\text{grav})_{\text{cum}}$
1	530	72	0,136	0,864	0,864	0,136
2	238	52% 31	0,130	0,870	0,752	0,248
3	114	55% 20	0,175	0,825	0,620	0,380
4	53	56% 9	0,170	0,830	0,515	0,485
5	24	55% 2	0,083	0,917	0,472	0,528
6	13	59% 2	0,154	0,846	0,399	0,601

% potenziali



Ciclo IVF	1	2	3	4	5	6
N° di coppie	530	238	114	53	24	13
N° di gravidanze	72	31	20	9	2	2
P_i	0.136 (72/530)	0.130 (31/238)	0.175 (20/114)	0.170 (9/53)	0.083 (2/24)	0.154 (2/13)
$p_i(\%)$	13.6	24.8	38.0	48.5	52.8	60.0



Come leggere una curva di sopravvivenza?

- E' importante osservare la forma della curva, più che i dettagli.
- Di solito si riportano i valori della stima della probabilità di sopravvivenza a punti rilevanti
- E' buona norma riportare il numero dei soggetti a rischio sotto la curva, in corrispondenza dei tempi
- E' buona norma "leggere" la curva sino a quando vi siano almeno 10-20 soggetti a rischio.
- E' importante conoscere la percentuale dei soggetti con dati censurati perché persi al follow-up.



