

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 diagnosi

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 trasmissione dell'HIV da madre a figlio durante il parto?

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

Qual è la probabilità di avere un mesotelioma fra i lavoratori dell'ENEL?

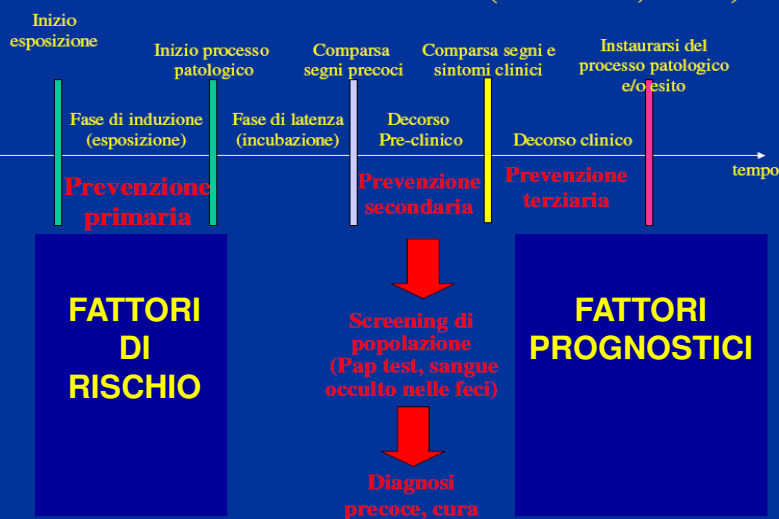
Le convulsioni febbrili nel bambino modificano la probabilità di sviluppare una qualche forma di epilessia?

Vivere nelle vicinanze di un termovalorizzatore modifica la probabilità di avere un cancro?



Che intendiamo per prevenzione?

Storia naturale di una malattia (Rothman, 1981)



La prognosi

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

A livello individuale

- Informare il paziente e i suoi familiari
- Prendere decisioni cliniche
- Pianificare studi di efficacia

A livello di popolazione

- Stimare il carico assistenziale in una popolazione
- Stimare il potenziale impatto della rimozione dei fattori di rischio nella popolazione generale
- Pianificare studi interventistici



Il tempo è un elemento determinante

Quali sono le percentuali di successo della fecondazione assistita ?

in quanti cicli?

Qual è la probabilità di trasmissione dell'HIV da madre a figlio durante il parto?

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

dopo quanto tempo?

Qual è la probabilità di avere un mesotelioma fra i lavoratori dell'ENEL?

dopo quanto tempo?

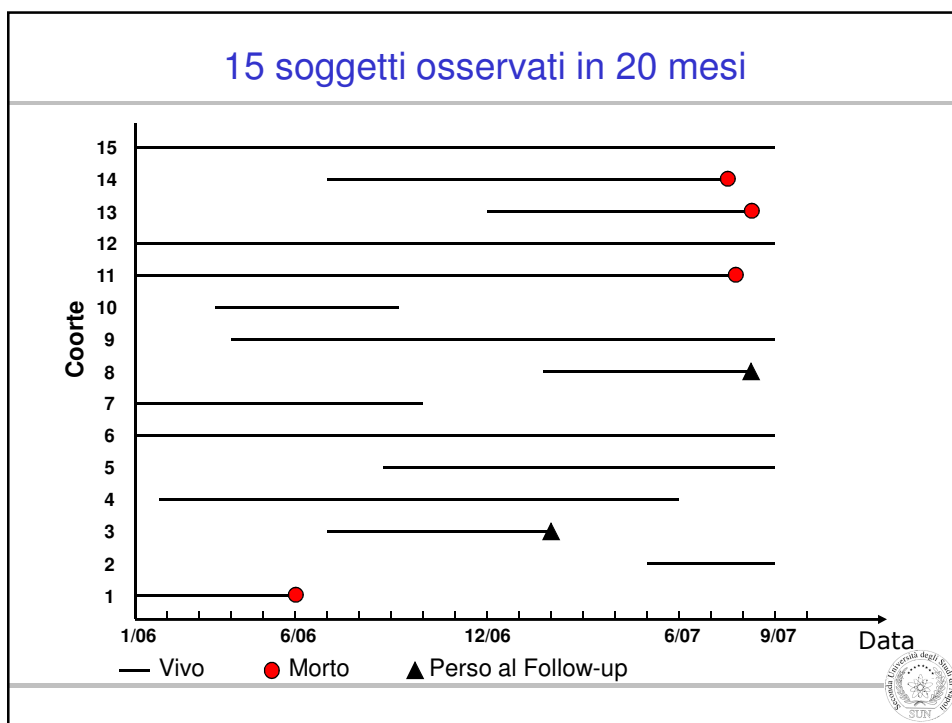
Le convulsioni febbrili nel bambino modificano la probabilità di sviluppare una qualche forma di epilessia?

dopo quanto tempo?

Vivere nelle vicinanze di un termovalorizzatore modifica la probabilità di avere un cancro?

dopo quanto tempo?





Quali domande?

Che rischio c'è di morire?

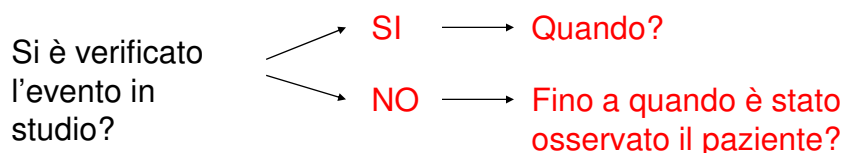
Dopo quanto tempo si muore?

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)



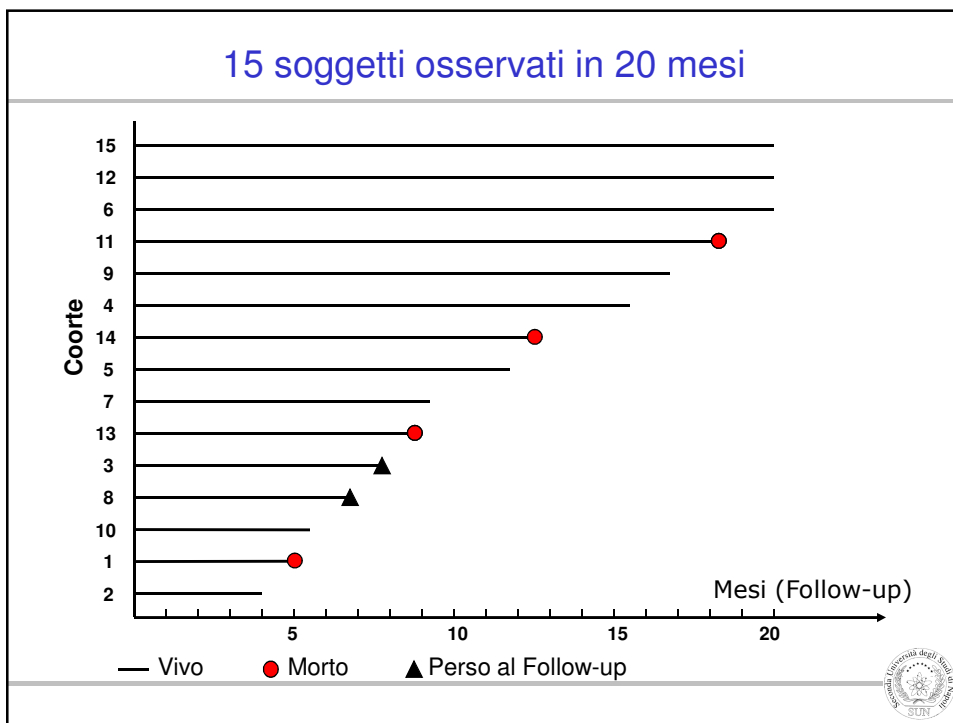
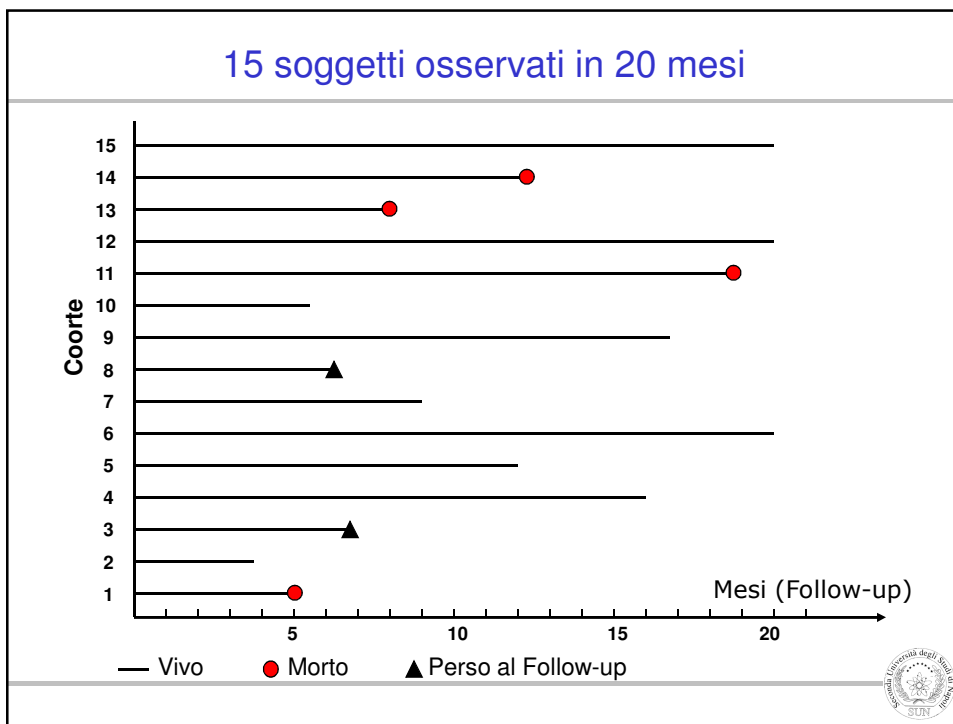
Analisi di dati dipendenti dal tempo

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

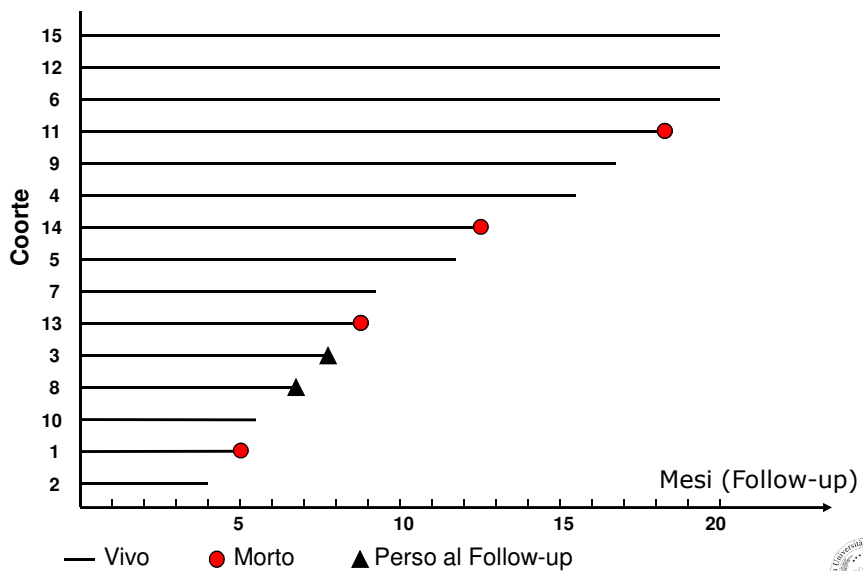
Rischio di mortalità totale

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~~

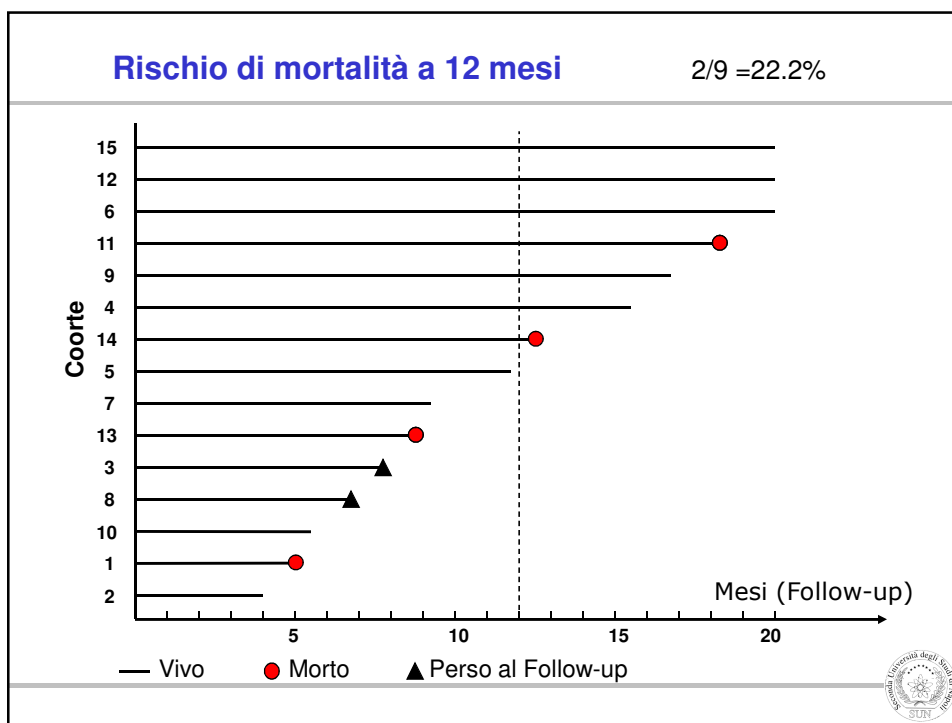


Analisi di dati dipendenti dal tempo

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

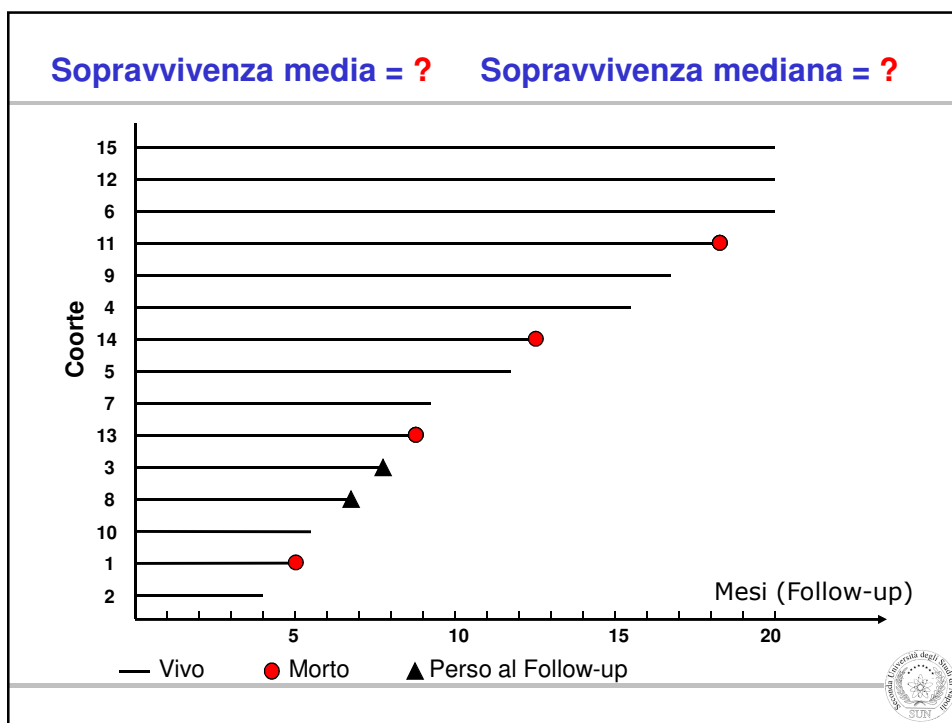
Quoziente di mortalità a un dato tempo t_i

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ eventi entro } t_i}{\text{n}^\circ \text{ casi con } t \geq t_i}$$

- fa perdere informazione
- può indurre errori sistematici
 - selezione dei pazienti da analizzare
 - selezione del tempo t_i più conveniente per l'analisi
- 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

Sopravvivenza media

- ~~**media aritmetica:** $\Sigma t_s / n^\circ \text{ casi}$~~
 - disponibilità dei tempi di sopravvivenza di tutti i soggetti
 - distribuzione simmetrica dei tempi di sopravvivenza
- **media armonica:** $n / \Sigma (1/t_s)$
 - disponibilità dei tempi di sopravvivenza di tutti i soggetti

Sopravvivenza mediana

- disponibilità dei tempi di sopravvivenza in più del 50% dei soggetti



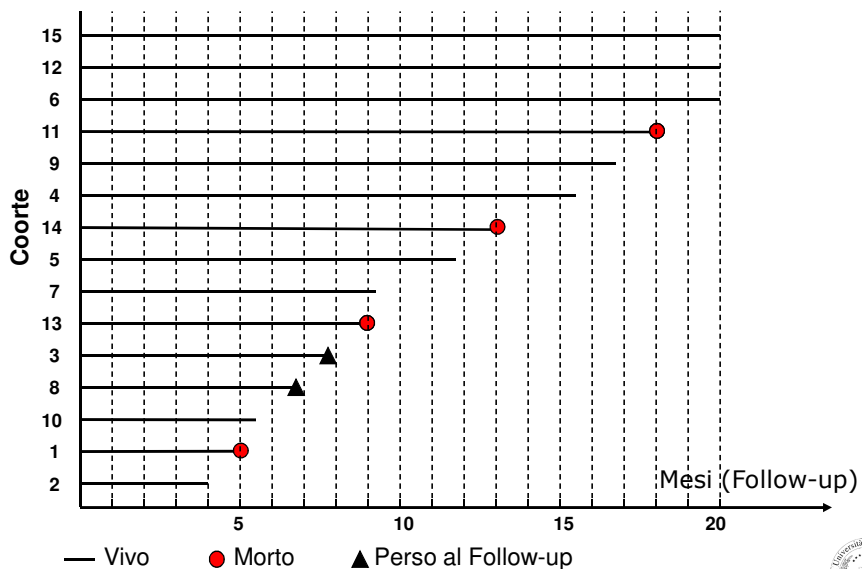
Analisi di dati dipendenti dal tempo

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



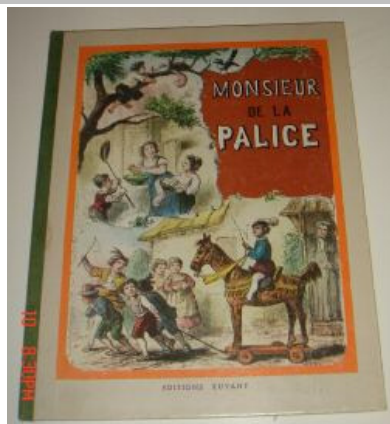
Analisi di dati dipendenti dal tempo

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



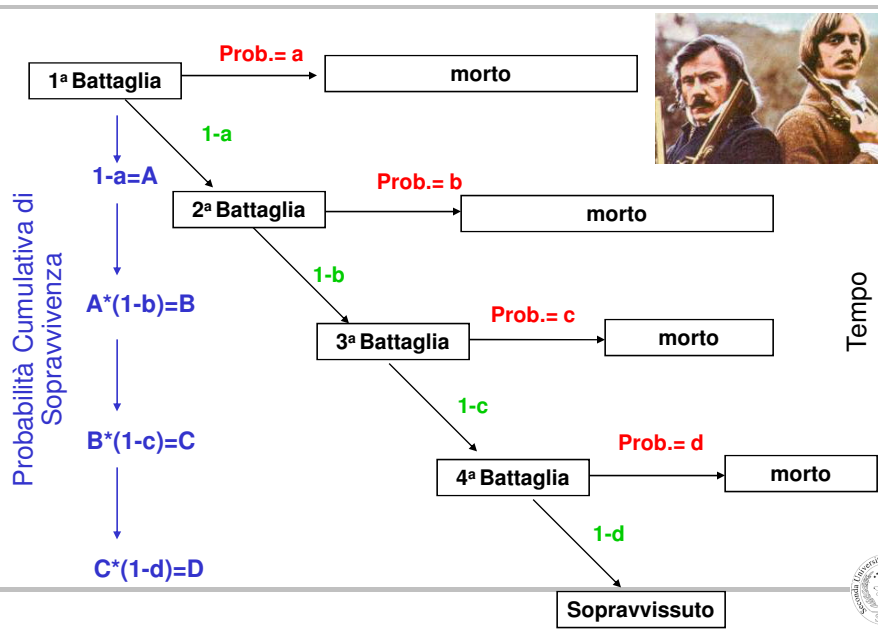


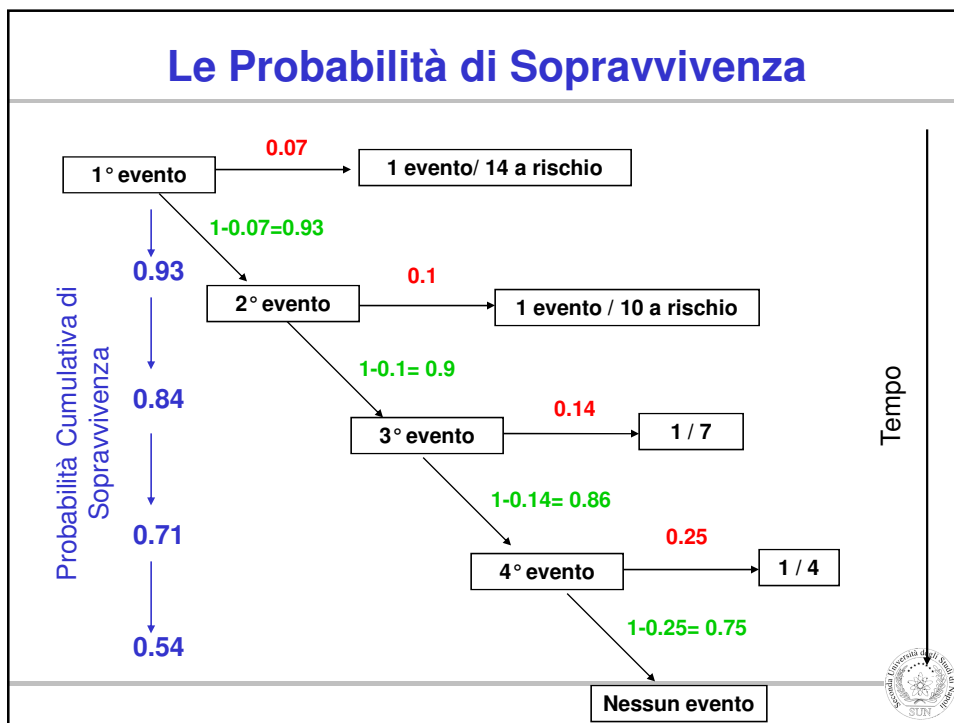
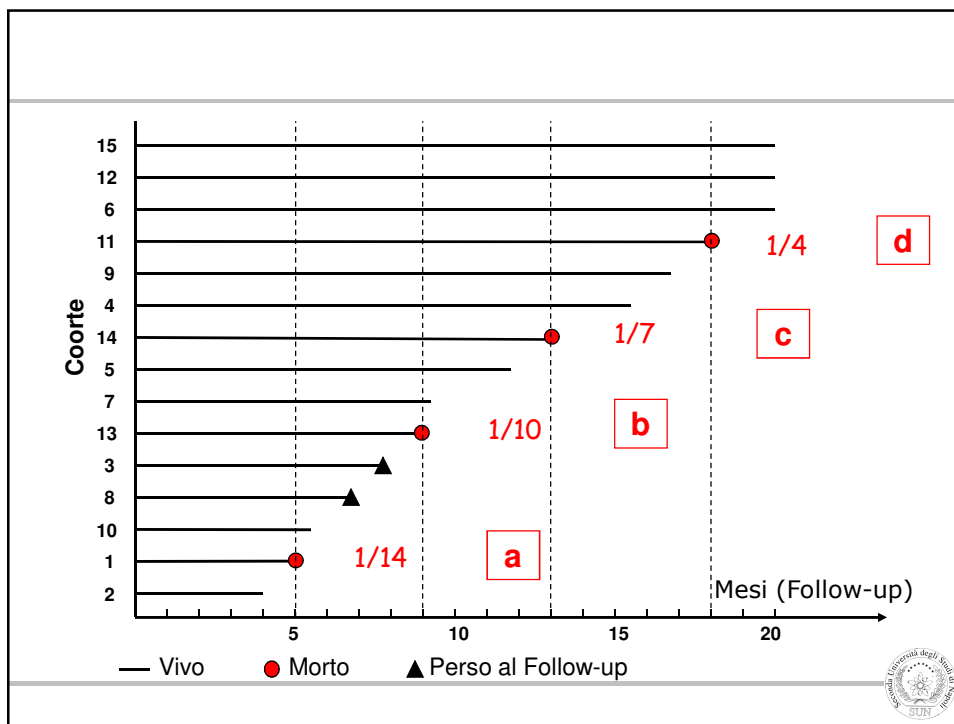
**Monsieur de la Palice est mort,
Est mort devant Pavie,
Un quart d'heure avant sa mort,
Il était ancor vif.**

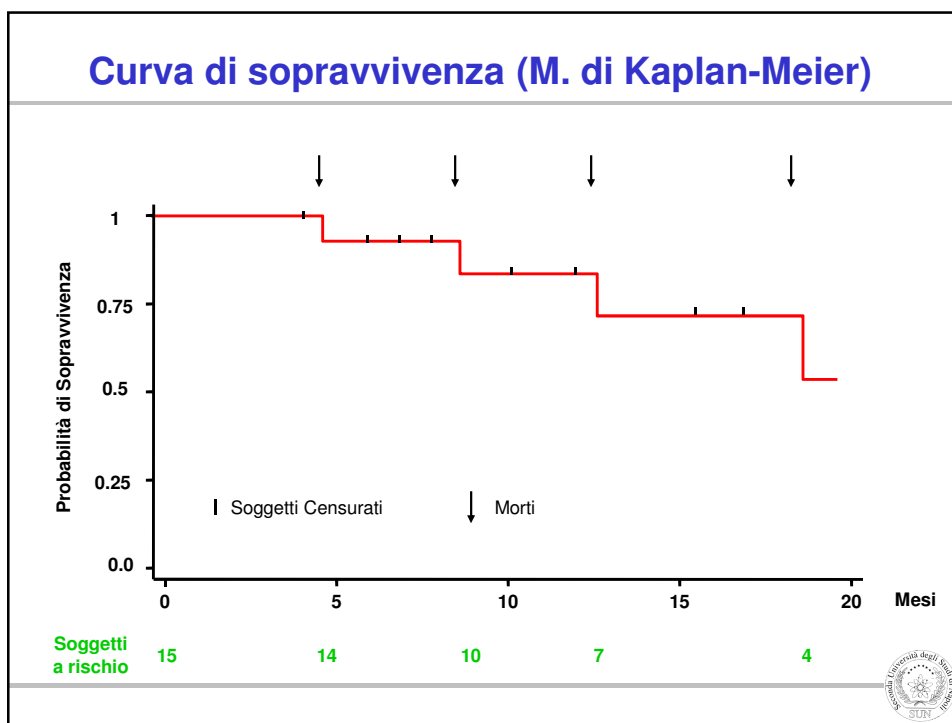
L'idea alla base della curva di sopravvivenza è molto semplice:
per sopravvivere un anno un individuo deve sopravvivere il primo
giorno, il secondo, il terzo ... fino al 365-esimo giorno.



Le Probabilità di Sopravvivenza







Calcolo curva di sopravvivenza (K-M)

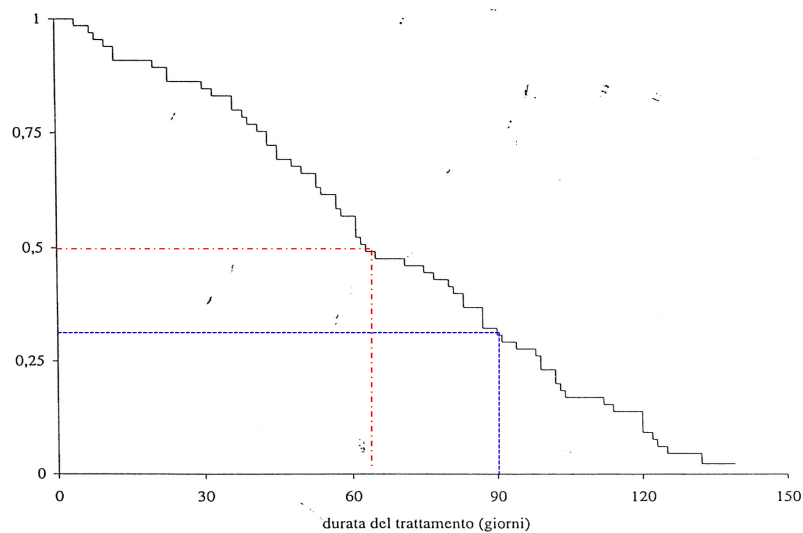
# Pz	mesi	Esito	# a rischio	$P(\text{morte})_t$	$P(\text{vivo})_t$	$P(\text{vivo})_{\text{cum}}$
2	4	no	15	0	1	1
1	5	si	14	0,07	0,93	0,93
10	6	no	13	0	1	0,93
8	7	no	12	0	1	0,93
3	8	no	11	0	1	0,93
13	9	si	10	0,10	0,90	0,84
7	10	no	9	0	1	0,84
5	12	no	8	0	1	0,84
14	13	si	7	0,14	0,86	0,71
4	16	no	6	0	1	0,71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

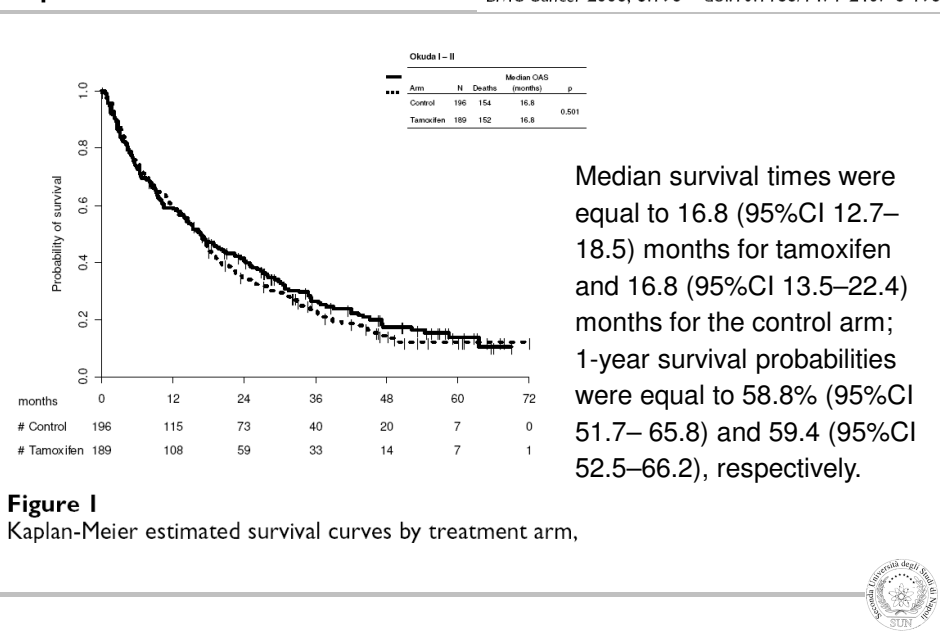


Figura 1A. - Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia). Proporzioni di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



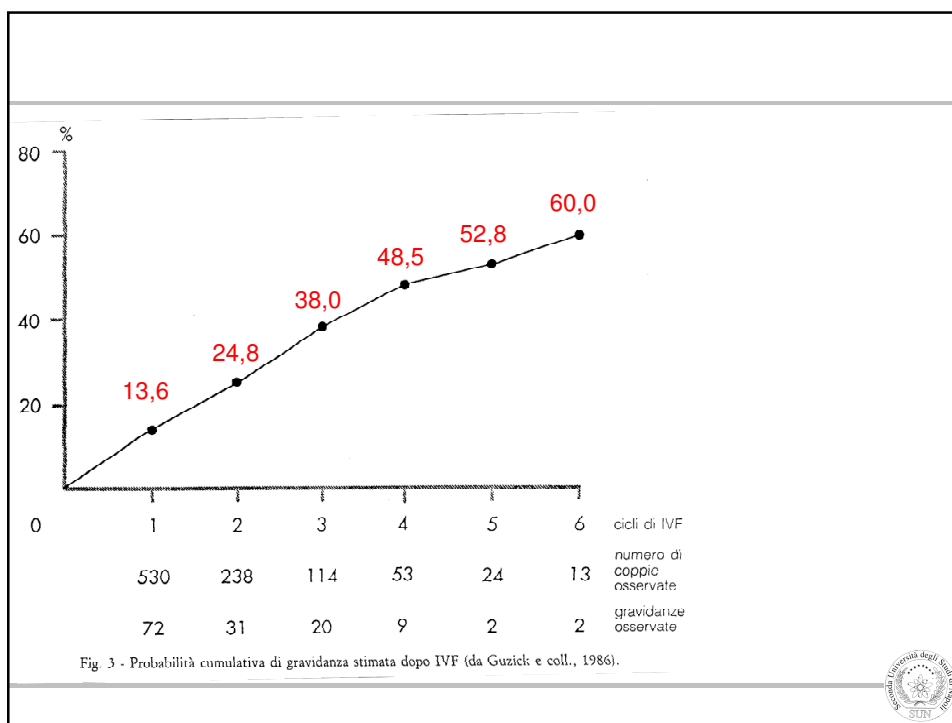
Tamoxifen is not effective in good prognosis patients with hepatocellular carcinoma

BMC Cancer 2006, 6:196 doi:10.1186/1471-2407-6-196



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	31	0,130	0,870	0,752	0,248
3	114	20	0,175	0,825	0,620	0,380
4	53	9	0,170	0,830	0,515	0,485
5	24	2	0,083	0,917	0,472	0,528
6	13	2	0,154	0,846	0,399	0,601

% potenziali



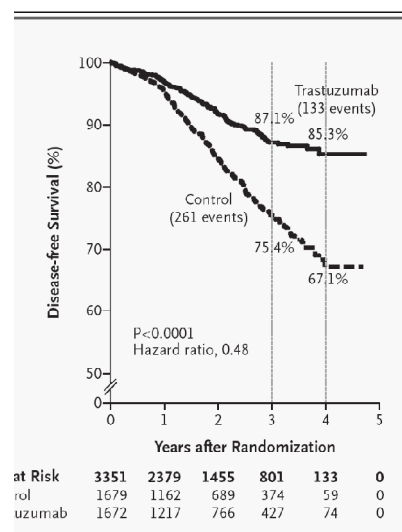
Ciclo IVF	1	2	3	4	5	6
N° di coppie	530	238	114	53	24	13
N° di gravidanze	72	31	20	9	2	2
P_i	0,136 (72/530)	0,130 (31/238)	0,175 (20/114)	0,170 (9/53)	0,083 (2/24)	0,154 (2/13)
$P_i(\%)$	13,6	24,8	38,0	48,5	52,8	60,0

Come leggere una curva di sopravvivenza?

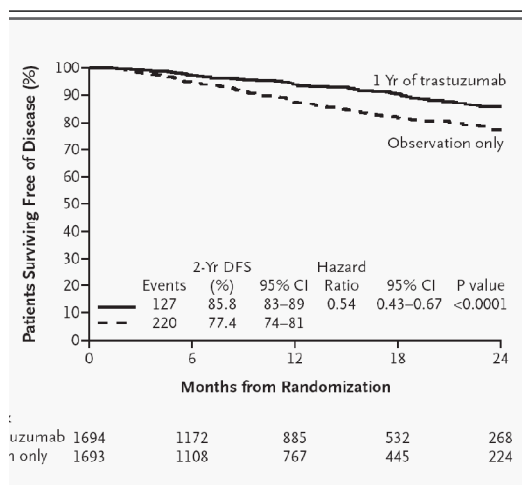
- E' importante osservare la forma della curva, più che i dettagli.
- Di solito si riportano i valori della stima della probabilità di sopravvivenza a punti rilevanti
- E' buona norma riportare il numero dei soggetti a rischio sotto la curva, in corrispondenza dei tempi
- E' buona norma "leggere" la 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.



N Engl J Med 2005;353:1673-84.



N Engl J Med 2005;353:1659-72.



Uguali o diverse?



