

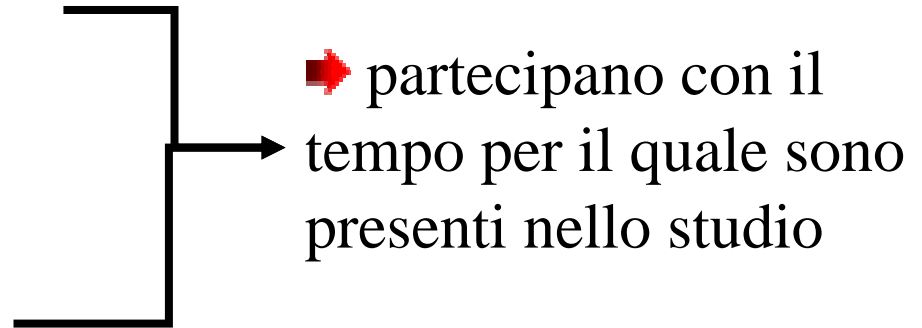
Gli *studi longitudinali* (o di coorte) sono utilizzati:

- + per la stima dell'incidenza delle patologie
- + per la stima della mortalità

L'incidenza in uno studio longitudinale può essere stimata

🕒 con il metodo degli anni persona

I soggetti persi al follow-up non sono esclusi dal denominatore



$$\text{Incidenza} = \frac{\text{Numero di casi}}{\text{Somma dei tempi con cui ciascun paziente partecipa allo studio}}$$

Nell'unità di tempo prescelta

Se l'obiettivo è di studiare la mortalità è indispensabile determinare un dato riassuntivo ad esempio la percentuale di sopravvissuti o il tasso di mortalità

$$\text{Percentuale di sopravvivenza} = \frac{\text{Numero di sopravvissuti al tempo (t)}}{\text{Totale dei soggetti}}$$

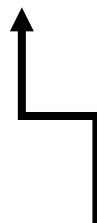
$$\text{Tasso di mortalità} = \frac{\text{Numero di morti}}{\text{Totale dei soggetti}}$$

La percentuale di sopravvissuti può essere più correttamente stimata utilizzando il metodo del tempo persona:

$$\text{Percentuale di sopravvissuti} = \frac{\text{Numero di sopravvissuti}}{\text{Somma dei tempi di sopravvivenza}}$$



Nell'unità di tempo prescelta



Tasso di mortalità

$$\text{Tasso di mortalità} = \frac{\text{Numero di morti}}{\text{Somma dei tempi di sopravvivenza}}$$

| T_1 | n_1 | d_1 | c_1 |
|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 10 | 0 | 1 |
| 3 | 9 | 1 | 0 |
| 4 | 8 | 0 | 1 |
| 5 | 7 | 2 | 0 |
| 6 | 5 | 0 | 1 |
| 7 | 4 | 2 | 1 |
| 8 | 1 | 1 | 0 |

1 persona partecipa per un periodo

1 persona per 3 periodi

1 persona per 4 periodi

2 persone per 5 periodi

1 persona per 6 periodi

3 persone per 7 periodi

1 persona per 8 periodi

Numero di morti = 6

T = tempo; n = # soggetti d = morti c = troncati

Totale periodi di osservazione = $1+3+4+5+5+6+7+7+7+8=52$ periodi

$$\text{Tasso di mortalità} = \frac{\text{Numero di morti}}{\text{Somma dei tempi}} = \frac{6}{52} = 0,11$$

La mortalità è di 11% per periodo

SOPRAVVIVENZA

L'analisi della sopravvivenza in campo bio-medico affronta e risolve i seguenti problemi:

- ⊕ Stima delle funzioni di sopravvivenza
- ⊕ Confronto delle esperienze di vita di due o più gruppi
- ⊕ Valutazione della capacità prognostica di differenti variabili considerate separatamente e/o congiuntamente, di tipo biochimico, istologico, clinico, demografico, etc...

SOPRAVVIVENZA

➤ Definire il momento iniziale di osservazione

- Ⓢ Data della prima diagnosi
- Ⓢ Data di inizio della terapia
- Ⓢ Data ingresso in ospedale
- Ⓢ Data di comparsa dei primi sintomi

Inizio
dell'osservazione



➤ Definire il momento terminale di osservazione

Ⓢ Data in cui si verifica un evento
che faccia terminare il periodo di osservazione

Fine dell'osservazione
con il verificarsi
dell'evento



☑ Un evento è sempre descritto da una variabile dicotomica
(con soli due possibili valori) e può essere:

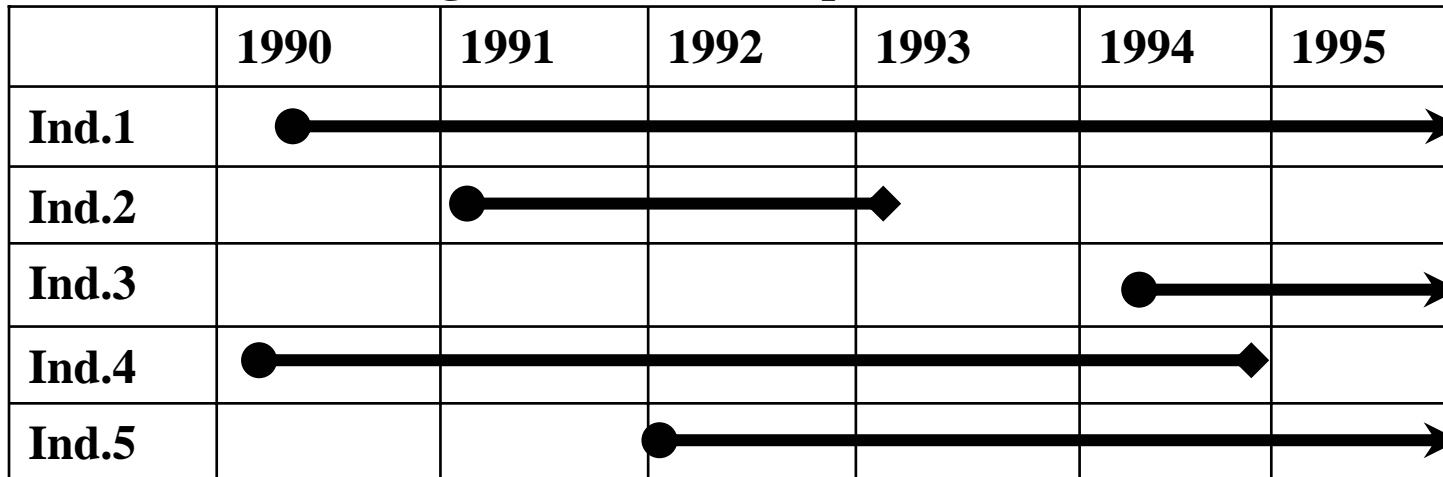
- ❖ La morte (es.: il periodo va dalla diagnosi alla morte)
- ❖ La comparsa di effetti collaterali (es.: il periodo va dall'inizio della terapia alla comparsa degli effetti)
- ❖ La comparsa della malattia (es.: il periodo va dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi)

Fine dell'osservazione
senza il verificarsi
dell'evento

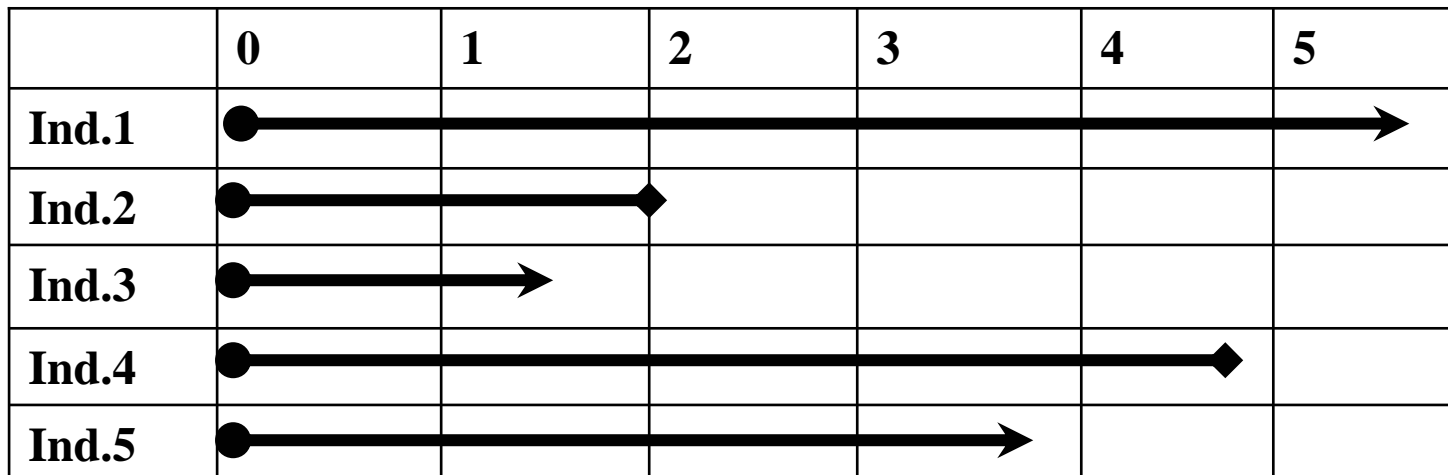


SOPRAVVIVENZA

Date di ingresso e uscita dal periodo di osservazione



Periodi di osservazione per individuo ed esito



Le funzioni di sopravvivenza possono essere studiate con il
☞ *metodo attuariale* ☞ quando:

- ⊕ si conosce *l'intervallo di tempo* in cui avviene l'evento (decesso o altro evento definito terminale)
- ⊕ la funzione di sopravvivenza si determina relativamente al periodo in cui accade l'evento
- ⊕ la curva attuariale cambia alla fine dell'intervallo di tempo considerato
- ⊕ i “persi al follow-up” sono detti “troncati” e partecipano alla determinazione della funzione di sopravvivenza per metà dell'intervallo in cui avviene il ritiro;
 - 📄 l'individuo si considera presente all'inizio dell'intervallo anche se non ne raggiunge la fine pertanto si considera presente per metà intervallo

SOPRAVVIVENZA

Morti durante l'intervallo = d_x

Usciti vivi durante l'intervallo = w_x

Numero di pazienti in osservazione (a rischio) = o_x

Tasso di mortalità o Hazard = q_x

Il pedice x indica l'intervallo di tempo

Probabilità di morire per un soggetto in osservazione nell'intervallo x è:

$$q_x = \frac{d_x + (w_x) \left(\frac{q_x}{2} \right)}{o_x} = \frac{d_x}{o_x - \left(\frac{w_x}{2} \right)}$$

Probabilità di sopravvivenza nell'intervallo x $p_x = 1 - q_x$

Probabilità cumulativa di sopravvivenza

(probabilità di sopravvivere fino al tempo x)

$$p_x = p_x * p_{x-1} * p_{x-2} * \dots$$

Le funzioni di sopravvivenza possono essere studiate con il
metodo di Kaplan-Meier quando:

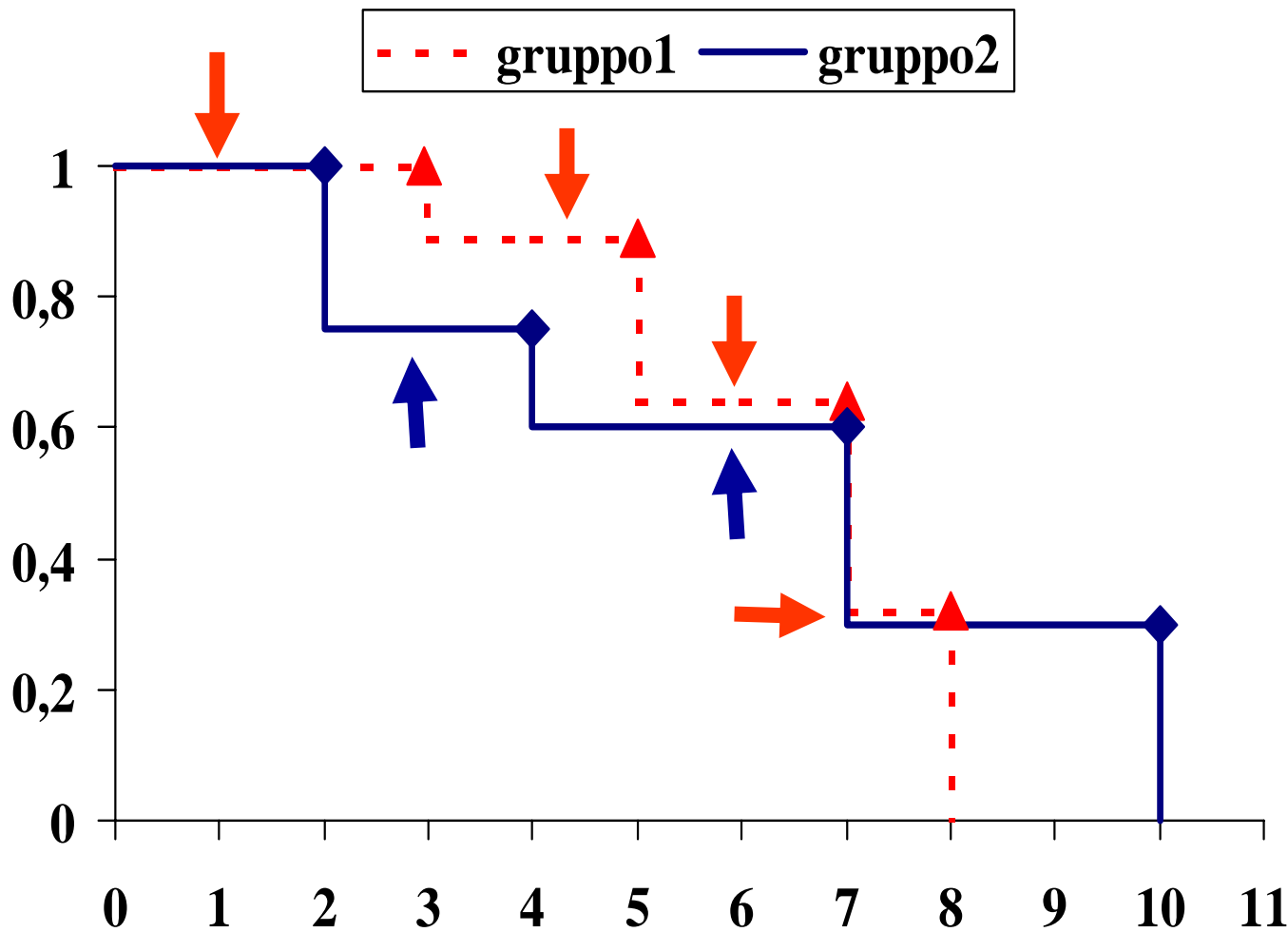
- ⊕ si conosce il tempo esatto in cui avviene l'evento (decesso o altro evento definito terminale)
- ⊕ la funzione di sopravvivenza si determina al momento esatto in cui accade l'evento
- ⊕ la curva di Kaplan-Meier cambia ogni volta che accade l'evento
- ⊕ i “persi al follow-up” sono detti “troncati” e partecipano alla determinazione della funzione di sopravvivenza fino al momento del ritiro perché sono considerati a “rischio” sino a quel momento

| T1 | n1 | d1 | c1 | q1 | p1 | P1 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 10 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 9 | 1 | 0 | 0,11 | 0,89 | 0,89 |
| 4 | 8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,89 |
| 5 | 7 | 2 | 0 | 0,28 | 0,72 | 0,64 |
| 6 | 5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,64 |
| 7 | 4 | 2 | 1 | 0,5 | 0,5 | 0,32 |
| 8 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| T2 | n2 | d2 | c2 | q2 | p2 | P2 |
| 2 | 8 | 2 | 0 | 0,25 | 0,75 | 0,75 |
| 3 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,75 |
| 4 | 5 | 1 | 0 | 0,2 | 0,8 | 0,6 |
| 6 | 4 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0,6 |
| 7 | 2 | 1 | | 0,5 | 0,5 | 0,3 |
| 10 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | |

VALUTARE LA SOPRAVVIVENZA

Supponiamo di valutare la sopravvivenza dopo due diversi trattamenti per un tumore

LE CURVE DI KAPLAN E MEIER



| T1 | P1 |
|----|------|
| 1 | 1 |
| 3 | 0,89 |
| 4 | 0,89 |
| 5 | 0,64 |
| 6 | 0,64 |
| 7 | 0,32 |
| 8 | |

| T2 | P2 |
|----|------|
| 2 | 0,75 |
| 3 | 0,75 |
| 4 | 0,6 |
| 6 | 0,6 |
| 7 | 0,3 |
| 10 | |

Confronto curve di sopravvivenza

Il test per verificare l' H_0 di uguaglianza delle due funzioni di sopravvivenza è dovuto a Mantel-Cox ed è anche detto log-rank test;

- Dati i Decessi osservati O_i del gruppo i al tempo t
- Calcolati i Decessi attesi E_i del gruppo i al tempo t :

$$\text{Decessi attesi } E_i = \frac{\text{Numero di decessi totali}}{\text{Totale viventi}} \times \frac{\text{Vivi nel gruppo } i}{\text{Totale viventi}}$$

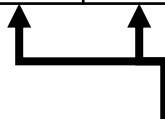
- La statistica test è:

$$X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

che segue una distribuzione X^2 con $k-1$ gradi di libertà, dove k è il numero dei gruppi:

VALUTARE LA SOPRAVVIVENZA

| T | N | n1 | n2 | D | d1 | d2 | c1 | c2 | Morti attese1 | Morti attese2 |
|-----|----|----|----|---|----|----|----|----|----------------|---------------|
| 1 | 18 | 10 | 8 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | $0*10/18=0,00$ | $0*8/18=0,00$ |
| 2 | 17 | 9 | 8 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | $2*9/17=1,06$ | $2*8/17=0,94$ |
| 3 | 15 | 9 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | $1*9/15=0,60$ | $1*6/15=0,40$ |
| 4 | 13 | 8 | 5 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | $1*8/13=0,62$ | $1*5/13=0,38$ |
| 5 | 11 | 7 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | $2*7/11=1,27$ | $2*4/11=0,73$ |
| 6 | 9 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | $0*5/9=0,00$ | $0*4/9=0,00$ |
| 7 | 6 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | $3*4/6=2,00$ | $3*2/6=1,00$ |
| 8 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | $1*1/2=0,50$ | $1*1/2=0,50$ |
| Tot | | | | | 6 | 4 | | | 6,05 | 3,95 |



d1 e d2 indicano le morti osservate nei due gruppi, la somma delle morti osservate è utilizzata nel calcolo del log-rank

Nel caso del nostro esempio:

$$\begin{aligned} X^2 &= \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} = \frac{(6 - 6,05)^2}{6,05} + \frac{(4 - 3,95)^2}{3,95} = \\ &= 0,000413 + 0,000633 = 0,001 \end{aligned}$$

$p=0,97$ non posso rifiutare l'ipotesi nulla, le funzioni di sopravvivenza non sono differenti

E' anche possibile determinare il rischio relativo globale di un gruppo rispetto all'altro:

$$RR = \frac{O_1 / E_1}{O_2 / E_2} = (6/6,05) / (4/3,95) = 0,99 / 1,01 = 0,97$$

Il rischio di morte del gruppo 1 è sovrapponibile a quello del gruppo 2

Di solito negli studi clinici esiste

✘ un gruppo con un nuovo trattamento

✘ un gruppo con un trattamento “standard” \Rightarrow controllo

• pertanto il RR indica qual è il rischio di morte nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo