

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA

L'analisi statistica dei cosiddetti tempi di sopravvivenza o tempi di fallimento ha una lunga tradizione nelle scienze biomediche

L'elemento essenziale per cui un problema è ammissibile nell'ambito di tale analisi è costituito dalla presenza di una misura aleatoria non negativa legata al tempo di accadimento di uno o più eventi di interesse

L'evento in questione può essere il decesso di un paziente, l'apprendimento di una certa operazione, la ricaduta per una certa malattia, il tempo di rigetto nei trapianti di organo e così via

Gli strumenti essenziali per l'analisi di dati di sopravvivenza sono:

- ❖ La funzione cumulativa $F(t)$ o la funzione di densità $f(t)$ (quando esiste) della variabile casuale T =tempo di sopravvivenza
- ❖ La funzione di sopravvivenza $S(t)=1-F(t)=P(T>t)$ = probabilità che il tempo di sopravvivenza T sia maggiore del tempo t
- ❖ La funzione di rischio istantaneo $h(t)=f(t) / S(t)$
- ❖ La funzione cumulativa di rischio $H(t) = \int_0^t h(x)dx$

Il legame tra le singole funzioni è dato da:

$$h(t) = - \frac{d}{dt} \log S(t)$$

$$S(t)=\exp[-H(t)]$$

$$f(t)=h(t)\exp[-H(t)]$$

MODELLI PARAMETRICI PER LA SOPRAVVIVENZA

Modelli parametrici più comuni nell'analisi dei tempi di sopravvivenza prevedono le seguenti funzioni di densità :

Esponenziale (con funzione di rischio costante)

a) Gamma b) Weibull c) Gompertz
(con funzione di rischio decrescente, crescente o costante)

Log-normale (con funzione di rischio crescente sino ad un massimo e poi decrescente)

Ciascun modello ha i suoi parametri caratteristici

Si possono stimare: i parametri del modello
e individuare il ruolo delle variabili esplicative
(fattori prognostici)

IL MODELLO DI COX

L'interesse del ricercatore che si occupa dell'analisi dei tempi di sopravvivenza non è solo rivolto alla stima della funzione di sopravvivenza o della funzione rischio, ma anche al confronto dell'esperienza di vita di due o più insiemi di individui che differiscono tra loro per una certa caratteristica.

In campo medico si è in generale interessati alla individuazione di fattori prognostici che spieghino nel modo più adeguato eventuali differenze significative nell'esperienza di vita di diversi gruppi di pazienti

In campo biomedico è spesso molto difficile conoscere “a priori” la forma delle funzioni di sopravvivenza più adatte al problema e quindi si ricorre spesso a metodi di stima e test non parametrici

La sopravvivenza può essere influenzata da variabili “esplicative”
(covariate \mathbf{x})

Esempio: la sopravvivenza per tumore del fegato può essere influenzata da:

stadio di Child

tipo di epatotopia sottostante

invasione della vena porta

...

Se conoscessimo la funzione di sopravvivenza $S(t)$ potremmo valutare il ruolo delle variabili esplicative stimando i parametri della funzione $S(t)$

È possibile stimare il ruolo delle variabili esplicative trascurando la funzione di sopravvivenza e ipotizzando che il rapporto di rischio tra chi ha presente il fattore e in chi non ha il fattore sia costante nel tempo

Il modello di Cox

$$\lambda(t, \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}' \cdot \mathbf{x}_i)$$

$$\mathbf{HR} = \exp(\boldsymbol{\beta}' \cdot \mathbf{x}) = \frac{\lambda(t, \mathbf{x})}{\lambda(t, 0)}$$

Il modello di Cox

- Non viene stimato il tasso dell'evento nel gruppo di riferimento, ma solo il rapporto di tassi di mortalità (hazard ratio) tra il gruppo che ha la covariata di interesse (es. il trattamento) e quello che non l'ha.
- Il modello può essere applicato anche come analisi multivariata, stimando il rapporto di tassi di mortalità determinato da una covariata, tenendo conto anche dell'effetto delle altre covariate inserite nel modello

Intervallo di confidenza

$$\Theta : \exp[\hat{\beta} \pm SE(\hat{\beta})]$$

Rapporto di tassi di mortalità
Hazard rate ratio

$$\text{RRR} : 1 - \exp[\hat{\beta} \pm SE(\hat{\beta})]$$

Riduzione relativa del tasso
Relative rate reduction