

Misure di effetto II: Endpoint tempo all'evento (analisi della sopravvivenza)

***CENTRO DI RICERCA IN BIOSTATISTICA PER
L'EPIDEMIOLOGIA CLINICA***

Dipartimento di Medicina e Chirurgia



Esempio - descrizione

Obiettivo dello studio:

Valutazione dell'effetto di due diversi regimi di condizionamento sulla mortalità nei primi 100 giorni post-trapianto di midollo osseo (TMO).

End-point primario:

Mortalità nei primi 100 giorni post -TMO.



L'evento

Ritornando alle domande dello studio :
l'obiettivo non era solo la mortalità acuta dopo TMO



... si voleva valutare anche la mortalità dopo TMO
a più lungo termine, ad esempio a 1 anno, a 3 anni ...

L'evento nel tempo

Problema:

Studiare il tempo che intercorre fra un evento iniziale (origine) e quello di interesse.



Studi clinici	<ul style="list-style-type: none">- Diagnosi di malattia- Inizio trt/randomizzazione	<ul style="list-style-type: none">- Progressione di malattia- Morte
Studi epidemiologici	<ul style="list-style-type: none">- Nascita- Inizio esposizione	<ul style="list-style-type: none">- Morte- Diagnosi di malattia

Per metodi di analisi della sopravvivenza si intendono tutti quegli strumenti utili all'analisi del tempo all'evento, comunque esso sia definito (eventi fatali e non).

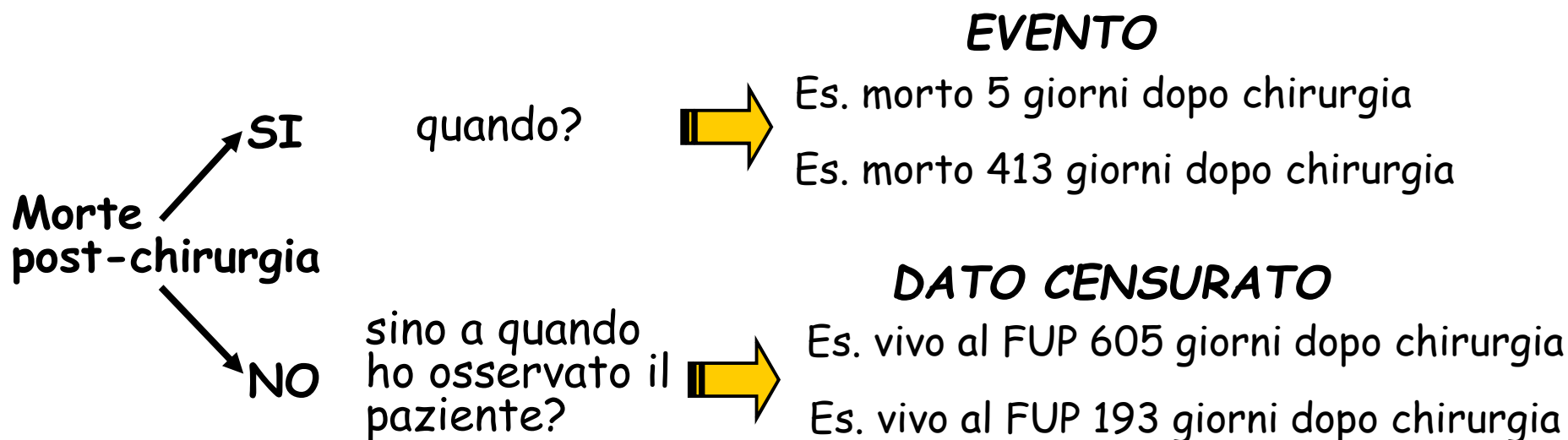
Esempio - descrizione

Obiettivo dello studio:

Valutare l'effetto di due diversi trattamenti (A e B) sulla mortalità post-chirurgica in pazienti affetti da epatocarcinoma

End-point primario:

Mortalità post-chirurgia (a tre anni)



L'evento nel tempo

Per ogni soggetto che compone il campione osserviamo:

(tempo, status)

Esempio:

- 5 giorni + morto
- 605 giorni + vivo

realizzazioni di una coppia di v.c.:

(T , δ)

con δ variabile indicatrice che può valere:

$\delta = 1$ se l'evento si è verificato

$\delta = 0$ altrimenti

Il tempo all'evento, detto tempo di sopravvivenza, è una v.c. $T \geq 0$ (con distribuzione non necessariamente simmetrica)

Dati Censurati

I dati censurati sono relativi a quei dei soggetti su cui non si è osservato l'evento di interesse.

La presenza dei dati censurati può essere dovuta:

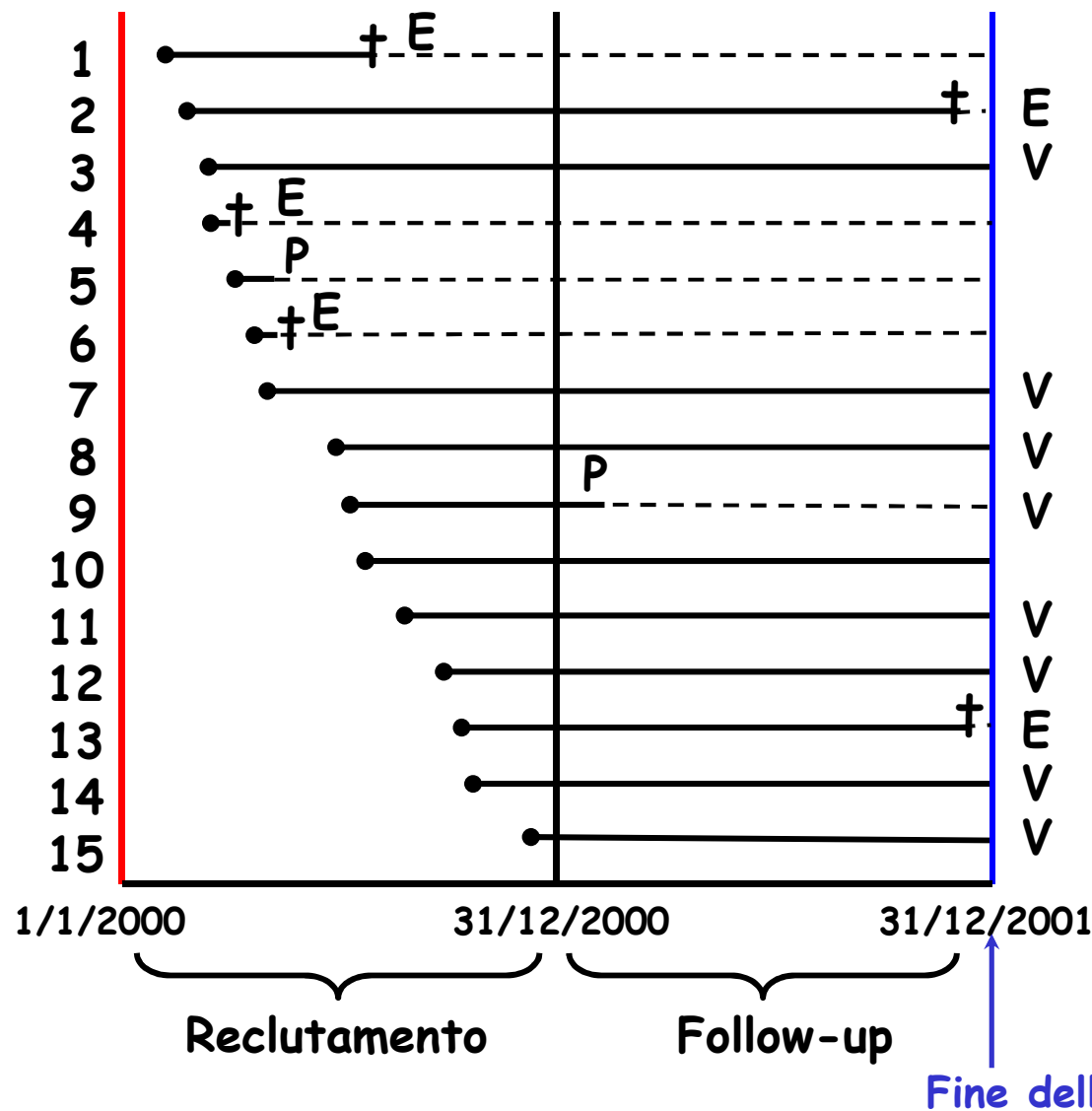
- 1) ad una limitazione della finestra temporale considerata
 - censura amministrativa alla fine dello studio (alcuni pazienti non hanno l'evento nel periodo di osservazione considerato dallo studio);



- 2) ad altre limitazioni
 - pazienti persi al follow-up,
 - migrazioni.

Un tipico studio di sopravvivenza...

(i primi 15 pazienti)



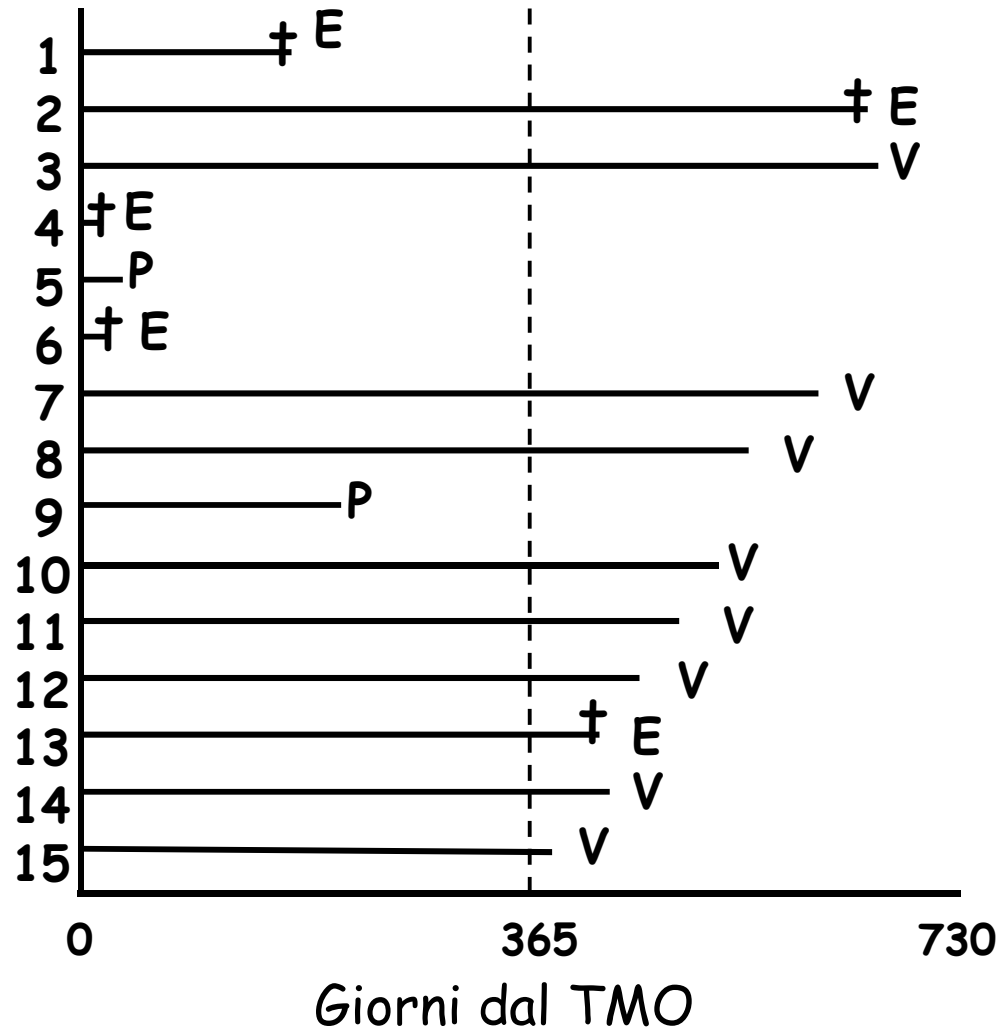
- Data di entrata (chirurgia)
- E Evento (morte: †)
- P Perso di vista
- V Vivo

Periodo di osservazione

- Potenziale
- Effettivo

Minimo fup = 1 anno
potenziale

Le osservazioni



L'origine è l'entrata nello studio (TMO)

id	Tempo (giorni)	status
1	151	1
2	630	1
3	590	0
4	15	1
5	30	0
6	17	1
7	540	0
8	489	0
9	190	0
10	465	0
11	440	0
12	410	0
13	460	1
14	399	0
15	370	0

La Curva di Sopravvivenza

Come valutare l'effetto di A e B sulla mortalità nel tempo?

Gli indicatori tradizionali non possono essere utilizzati per la sintesi dei dati.

- ✓ Le medie o mediane dei tempi forniscono risultati distorti (sottostimati) per via dei dati censurati.

$$\text{Tempo medio all'evento} = \frac{\sum \text{tempi}}{\# \text{ soggetti in studio}}$$

- ✓ Le proporzioni (rischi) non tengono conto dei differenti periodi di osservazioni

$$\text{RISCHIO di evento} = \frac{\# \text{ eventi}}{\# \text{ soggetti in studio}}$$

- ✓ I tassi assumono che la "velocità" di evento sia costante sull'intero periodo di osservazione

$$\text{TASSO di evento} = \frac{\# \text{ eventi}}{\# \text{ tempo soggetti a rischio}}$$

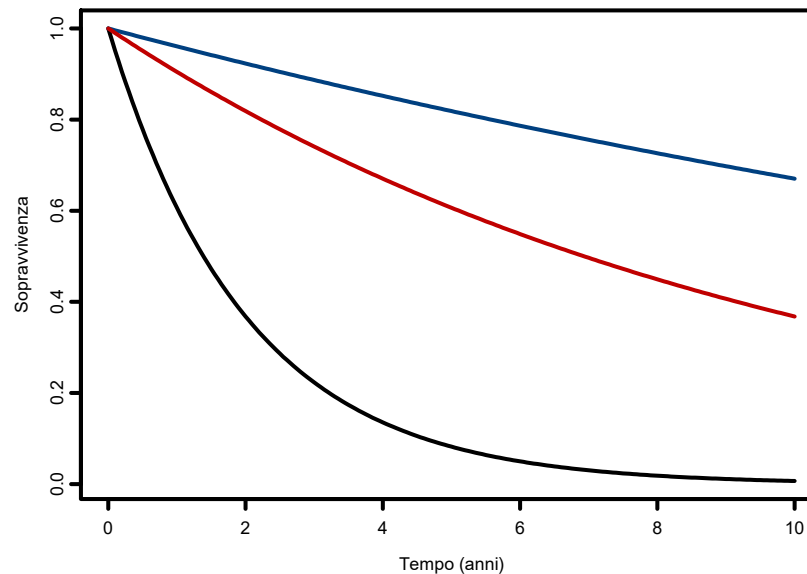
Si considera il tempo di osservazione (anno, mese...)

Ad esempio: $182/12030=0.0153$
15.3 morti per 1000 anni-uomo rischio

La Curva di Sopravvivenza

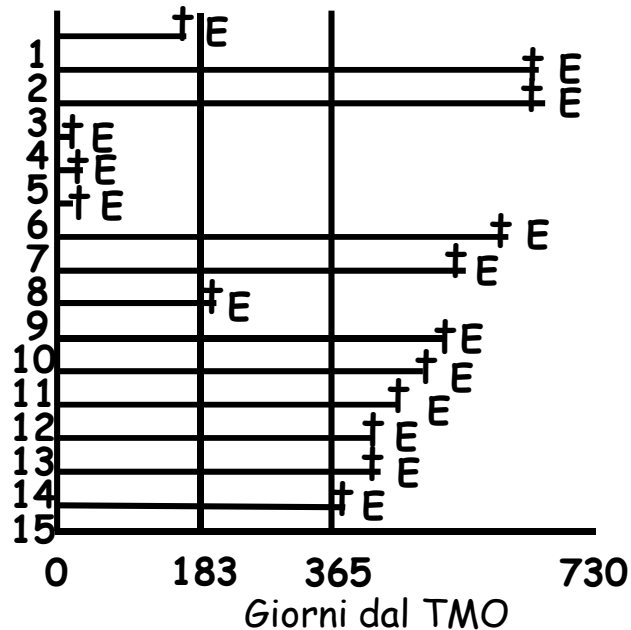
La curva di sopravvivenza $S(t)$ descrive la probabilità di sopravvivere nel tempo a partire da una determinata origine.

$$S(t) = \Pr\{T > t\}$$



$S(t)$ fornisce informazioni sul RISCHIO nel tempo

...se NON ci fossero dati censurati

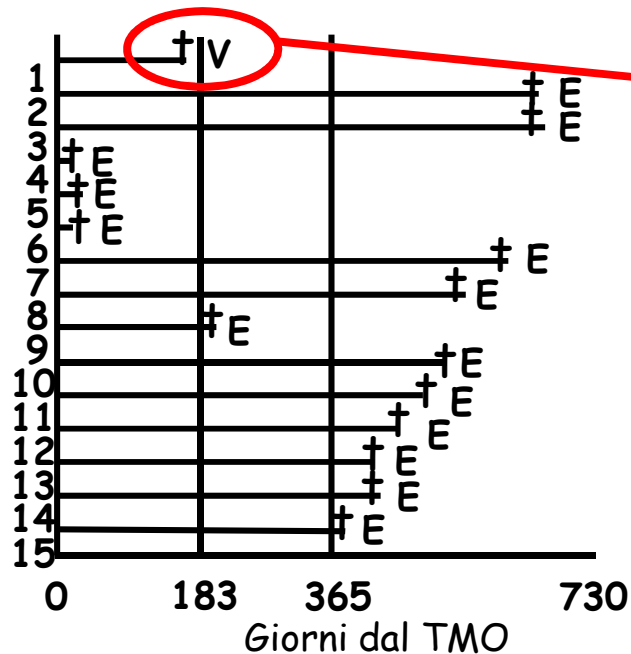


Ad ogni tempo t , la **probabilità di sopravvivenza**, sarebbe stimata dalla **percentuale dei soggetti ancora vivi** a quel tempo.

Sopravvivenza a 6 mesi: $11/15 = 73.3\%$

12 mesi: $10/15 = 66.6\%$

...se invece ci fossero dati censurati



dato censurato

La stima della sopravvivenza a 6 mesi rimane la stessa?

Sopravvivenza a 6 mesi: $11/15 = 73.3\%$

Se è vero che sono 11 i soggetti ancora vivi a 6 mesi, non è però vero che i rimanenti 4 sono tutti morti!

Si tende a sottostimare la sopravvivenza.

Alla base della stima

Per stimare la probabilità di sopravvivenza si deve tenere conto:

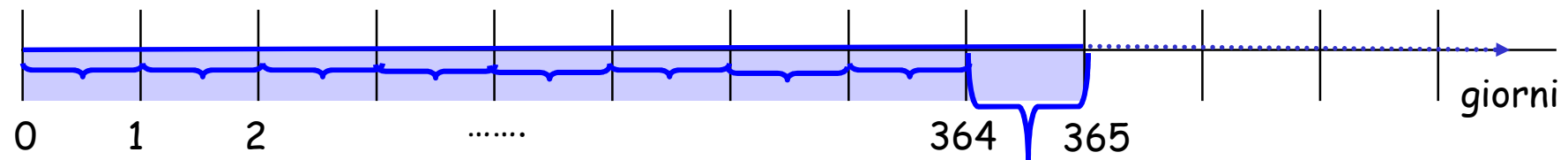
- ✓ degli **eventi** e di **quando** essi si verificano;
- ✓ del fatto che i soggetti hanno **durate di osservazione diverse** poiché entrano nello studio in momenti diversi;
- ✓ dei **dati censurati**.

Lo stimatore di K-M

Stimatore (non parametrico) della curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier

Idea alla base dello stimatore di K-M:

per sopravvivere un anno un individuo deve sopravvivere il primo giorno, il secondo, il terzo.....
.....sino al 365-esimo giorno



Si considerano gli eventi che accadono in piccole unità di tempo di osservazione.

Lo stimatore di K-M

Si stima la probabilità di sopravvivere ogni singolo giorno, dato che si è vissuti sino alla fine del giorno precedente:

PROBABILITA' CONDIZIONATA DI SOPRAVVIVENZA

La stima di sopravvivere il primo giorno è:

$$p_1 = \frac{\# \text{ pazienti entrati} - \# \text{ eventi nel primo giorno}}{\# \text{ pazienti entrati}}$$

La stima relativa al secondo giorno* è:

$$p_2 = \frac{\# \text{ pazienti vivi il 2ndo giorno} - \# \text{ eventi nel 2ndo giorno}}{\# \text{ pazienti vivi il 2ndo giorno}}$$

**probabilità di sopravvivere il secondo giorno, dato che il paziente è sopravvissuto il primo*

Lo stimatore di K-M

La stima relativa al generico i -esimo giorno è:

$$p_i = \frac{(\# \text{ paz "a rischio" al giorno } i) - (\# \text{ morti al giorno } i)}{(\# \text{ paz "a rischio" al giorno } i)}$$

Per pazienti "a rischio" al giorno i , si intendono i soggetti che potrebbero ancora presentare l'evento: sono i soggetti ancora vivi e sotto osservazione all'inizio dell' i -esimo giorno

Al giorno 0 sono a rischio N soggetti e il numero diminuisce nel tempo.

Lo stimatore di K-M

Una volta stimate le probabilità condizionate di sopravvivenza nei piccoli intervalli, esse vengono combinate in modo moltiplicativo.

La probabilità di sopravvivere i primi sei mesi sarà :

$$S(180) = p_1 \times p_2 \times p_3 \dots p_{179} \times p_{180}$$

quella di sopravvivere un intero anno sarà :

$$S(365) = S(180) \times p_{181} \times p_{182} \dots p_{364} \times p_{365}$$

..... e così via.

Tutti i p_i corrispondenti ai giorni in cui non si presenta almeno un evento sono uguali ad 1.

La formula

Per applicare lo stimatore di Kaplan-Meier è necessario:

1) ordinare in senso crescente i J tempi all'evento

$$t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(j)} < \dots < t_{(J)}$$

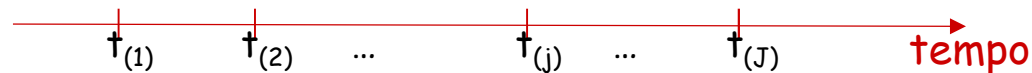
2) calcolare, in corrispondenza di ogni tempo all'evento, "gli ingredienti" necessari:

- il numero di eventi

$$d_1 \quad d_2 \quad \dots \quad d_j \quad \dots \quad d_J$$

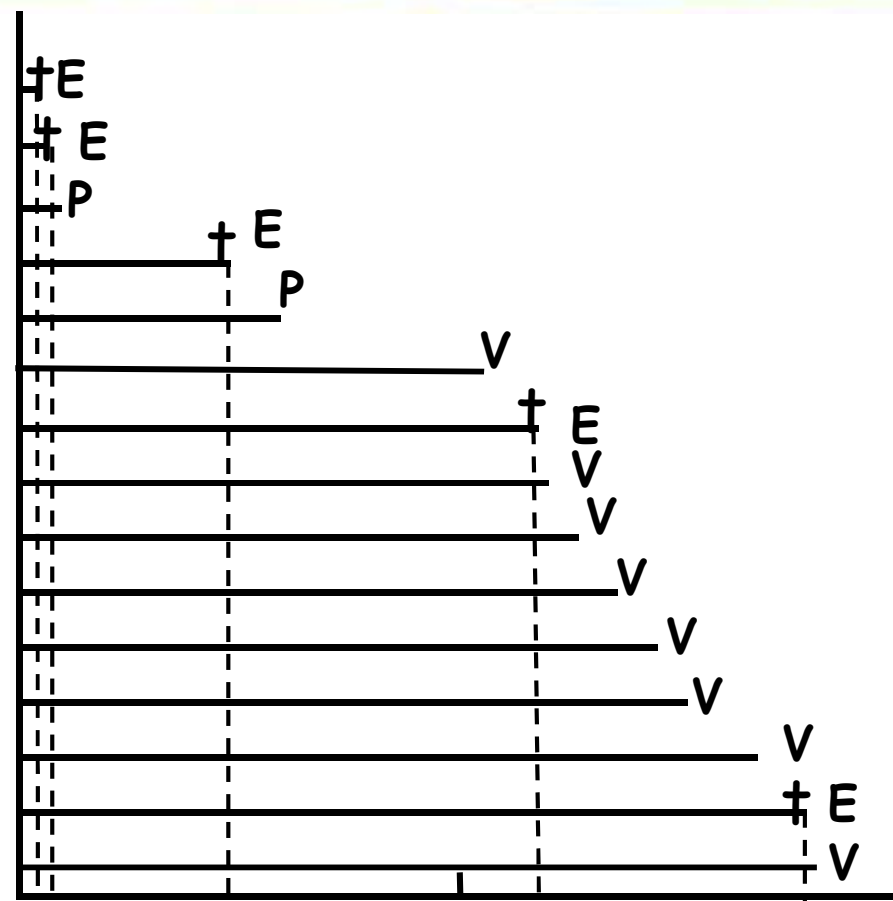
- il numero dei soggetti a rischio

$$n_1 \quad n_2 \quad \dots \quad n_j \quad \dots \quad n_J$$



$$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right) \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, J \\ J \leq N \end{array}$$

Il concetto e il calcolo



$$\hat{S}(15) = \frac{14}{15} = 0.933$$

$$\hat{S}(17) = \frac{14}{15} \frac{13}{14} = 0.933 * 0.929 = 0.867$$

$$\hat{S}(151) = \frac{14}{15} \frac{13}{14} \frac{11}{12} = 0.794$$

$$\hat{S}(460) = \frac{14}{15} \frac{13}{14} \frac{11}{12} \frac{8}{9} = 0.706$$

$$\hat{S}(630) = \frac{14}{15} \frac{13}{14} \frac{11}{12} \frac{8}{9} \frac{1}{2} = 0.355$$

	0	15	17	151	365	460	630	730
n° di eventi		1	1	1		1		1
n° a rischio	15	14		12		9		2
p _j		$\frac{14}{15}$	$\frac{13}{14}$	$\frac{11}{12}$		$\frac{8}{9}$		$\frac{1}{2}$
S(t _j) (%)		93.3	86.7	79.4		70.6		35.3

Giorni dal TMO

L'errore standard e gli IC

- ✓ La precisione della stima della probabilità di sopravvivenza è indicata dal suo **errore standard (es)** che è inversamente proporzionale (ancorché in modo complesso) al numero di soggetti a rischio ai tempi t_j :

$$es[S(t_j)] = S(t_j) \sqrt{\sum_{i=1}^{j-1} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}} \quad \text{formula di Greenwood}$$

- ✓ Gli Intervallo di Confidenza (IC) al 95% per la stima della sopravvivenza al tempo t_j è pari a:

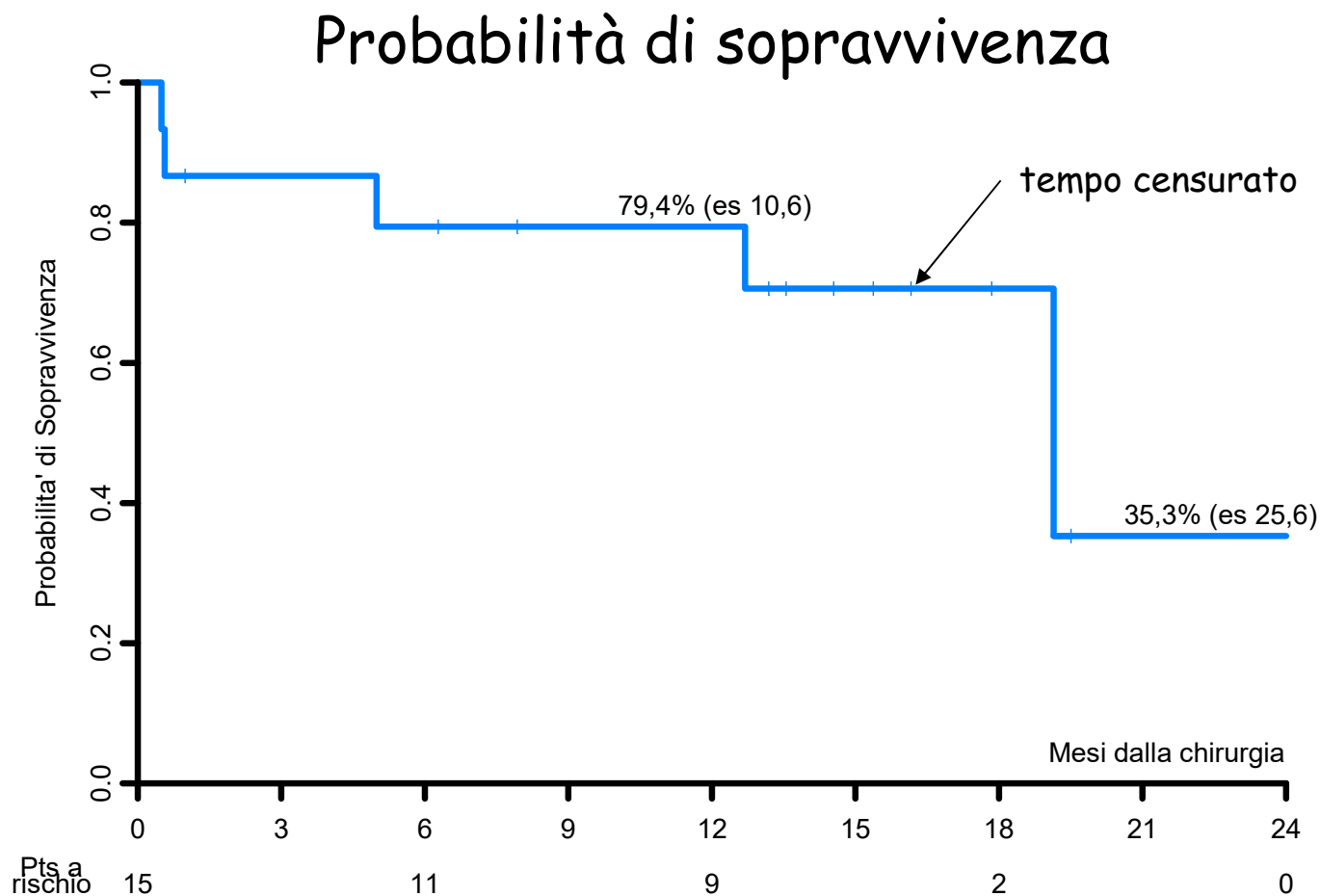
$$S(t_j) \pm 1.96 \times es[S(t_j)]$$

La rappresentazione grafica

La stima di K-M della probabilità di sopravvivenza viene rappresentata con una **curva a gradini** che:

- ✓ parte 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 (i.e. anche dal numero di censurati)

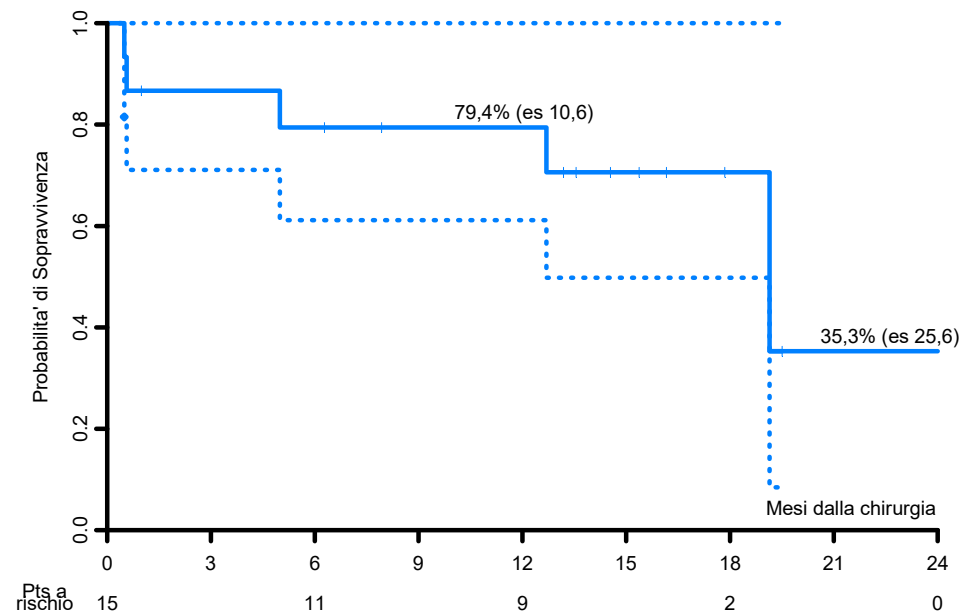
La rappresentazione grafica



La rappresentazione grafica

✓ E' buona norma riportare sulla curva:

- 1) i valori della stima a punti rilevanti
- 2) i valori dell'errore standard o gli IC
- 3) il numero dei soggetti a rischio



Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

Aspetti da considerare:

- 1) la definizione dell'origine
- 2) la definizione dell'evento/i di interesse (end-point)
- 3) la natura della censura
- 4) le modalità di follow-up

Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

1) Definizione dell'origine

Influenza il numero dei soggetti a rischio e degli eventi.

E' diversa a seconda della natura degli studi:

-studi randomizzati: randomizzazione

-studi non randomizzati: diagnosi, inizio del trattamento,... - la scelta dipende dallo scopo dello studio.

Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

2) Definizione dell'evento/i di interesse

Lo stimatore di Kaplan-Meier è in grado di considerare **un solo evento** su ogni soggetto (l'evento infatti determina l'uscita del soggetto dal set a rischio).

Se vi fossero più eventi di interesse, Kaplan-Meier può essere usato solo per descrivere il primo degli eventi che si verifica.

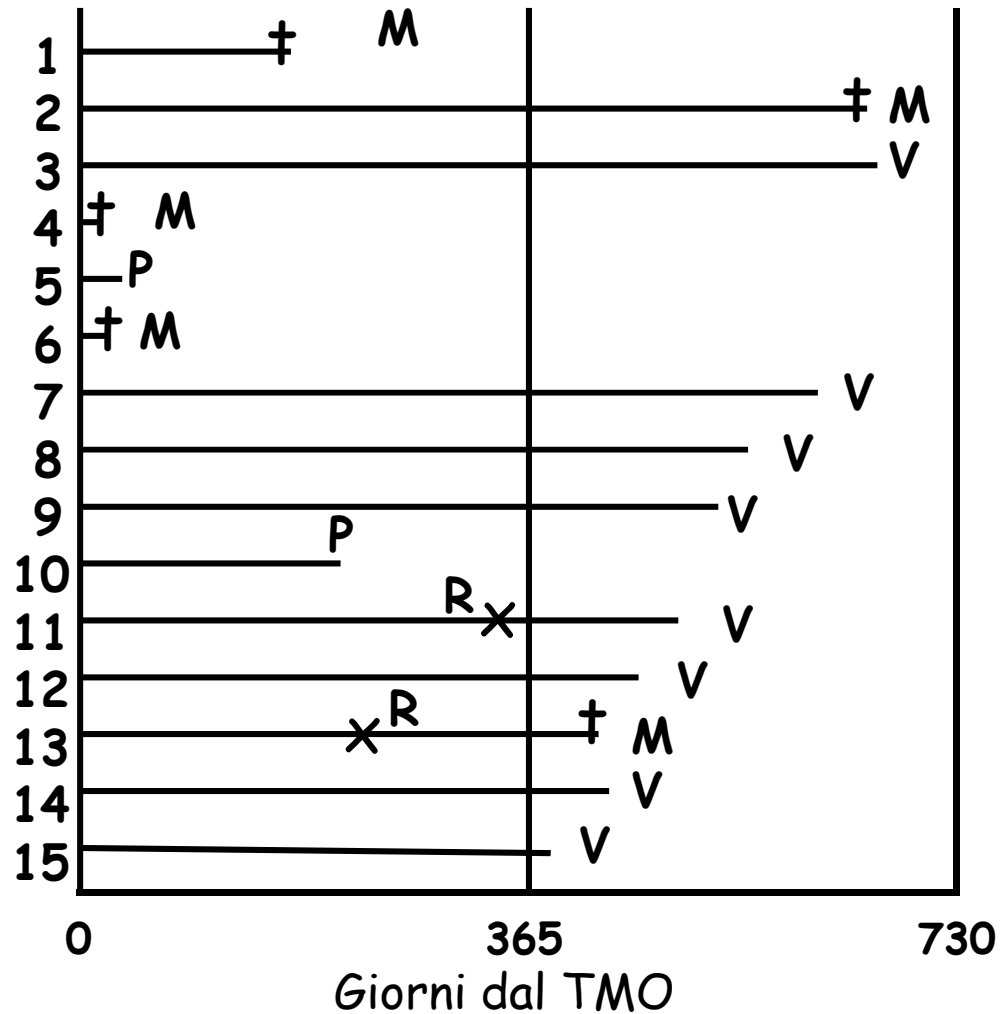
Un end-point combinato

Se si fosse interessati a valutare il fallimento del trattamento, sia in termini di:

- 1) ricaduta di malattia
- 2) morte in remissione completa (RC).

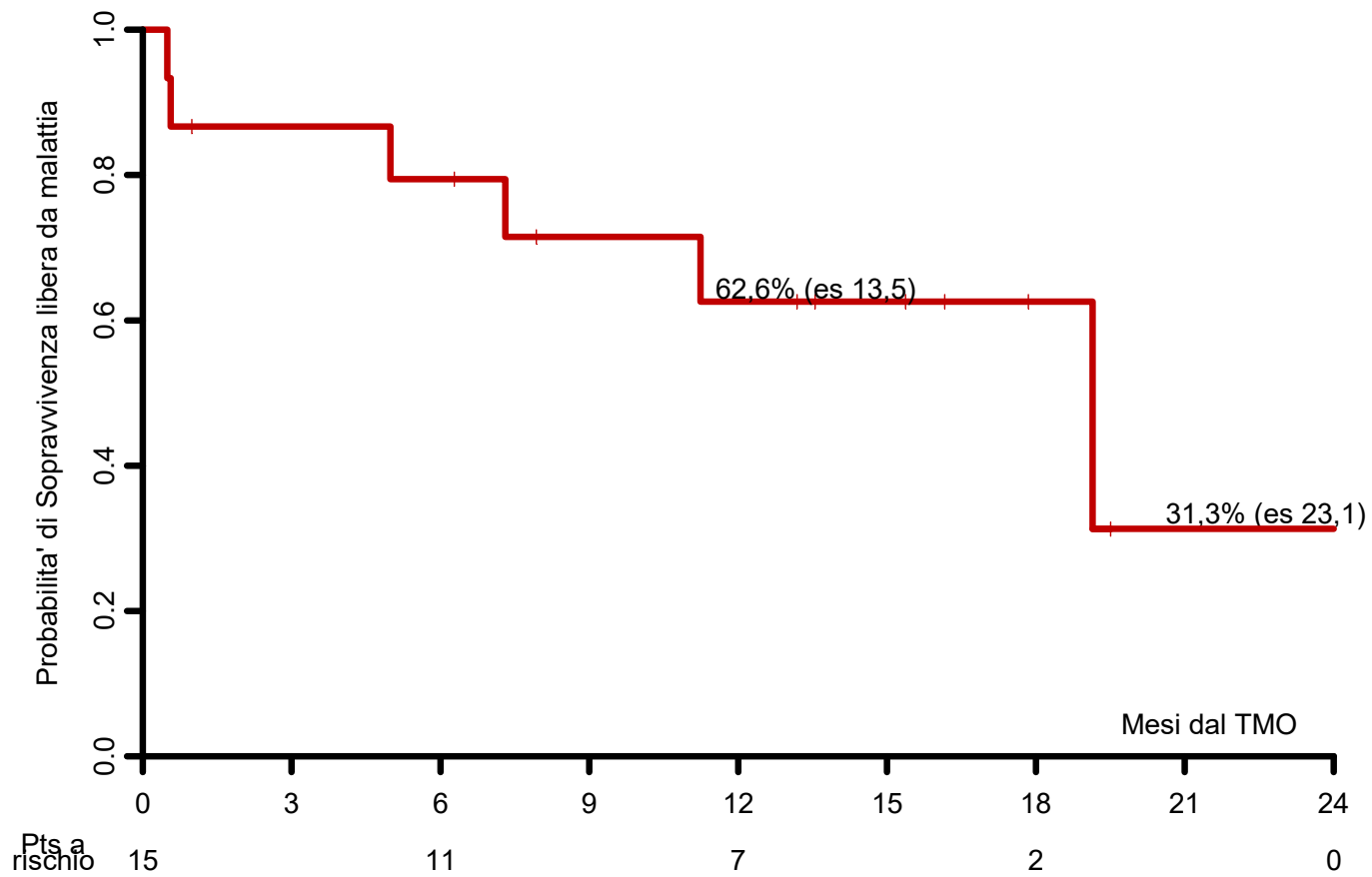
il metodo di Kaplan-Meier potrebbe essere utilizzato per stimare la "sopravvivenza libera da malattia" (Disease Free Survival - DFS), considerando il tempo al primo dei due eventi che si manifesta: ricaduta o morte in RC.

Le osservazioni

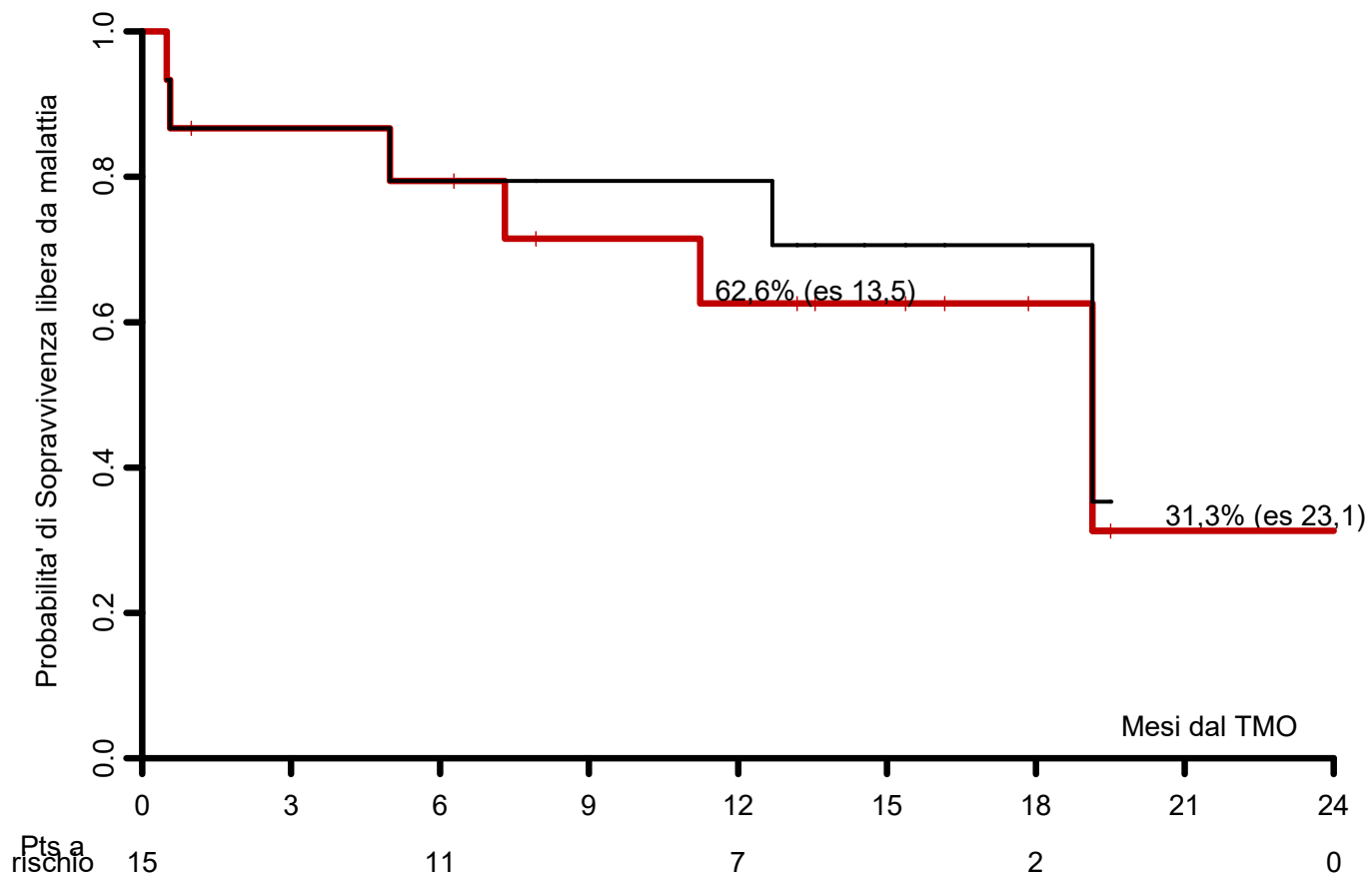


M	Morte
R	Ricaduta
P	Perso di vista
V	Vivo

La curva di DFS



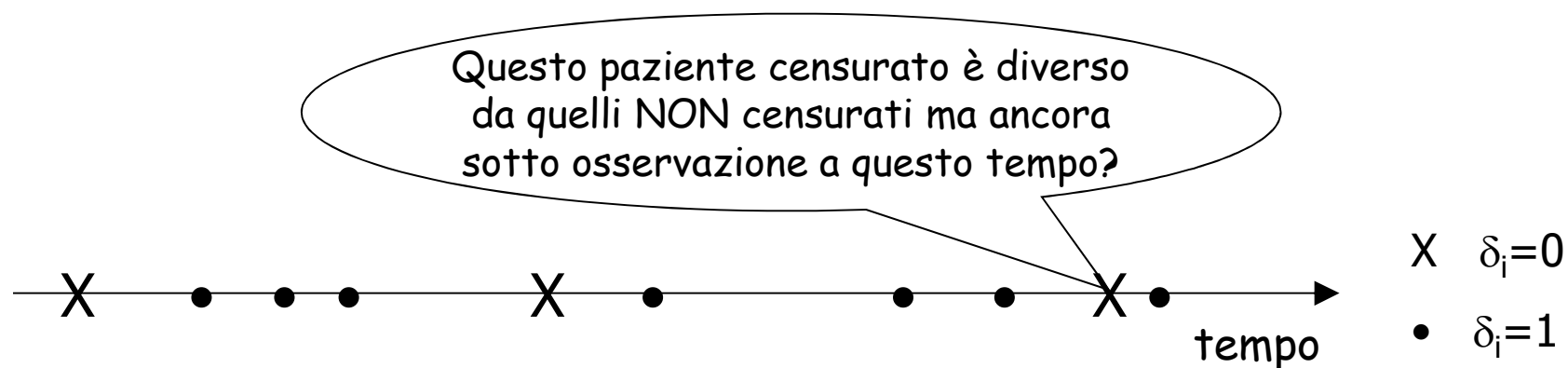
La curva di DFS



Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

3) Natura della censura

Lo stimatore di K-M assume che la censura sia **non informativa**: i soggetti censurati non devono "nascondere" un'esperienza diversa da quella degli altri (i.e. la censura non deve selezionare "pazienti particolari"),



Esempio di censura dipendente:

studio clinico in cui tutti i pazienti escono dallo studio perchè si manifesta un evento avverso o perchè le condizioni peggiorano (migliorano).

Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

4) Modalità di follow-up

Esempio:

- studio multicentrico che ha reclutato 25 nuove diagnosi di leucemia linfoblastica acuta con esordio tra: 1/8/1989 - 31/7/1990
- fine dello studio: 31 Luglio 1991 (data limite analisi)

Due possibili modalità di follow-up:

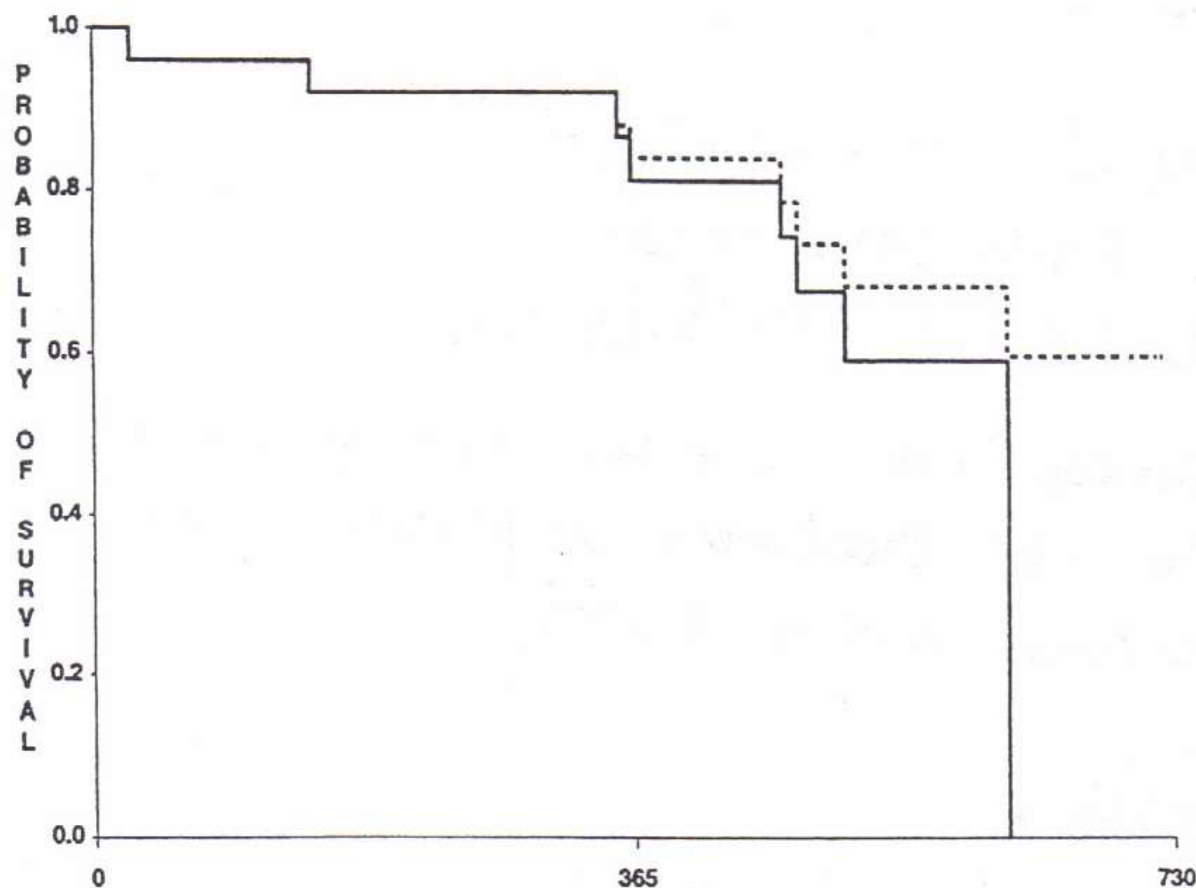
- 1) Follow-up disponibile alla data limite + notifica di ricadute e morti appena possibile (\Rightarrow "*bad news come first*")
- 2) Follow-up uniformemente aggiornato alla data limite

Stime di KM basata sui dati disponibili vs dati aggiornati uniformemente

Paziente n°	Data ingresso in studio	Tempo di osservazione e stato del paziente			
		Dati disponibili al 31/07/91 (a)		Dati aggiornati (b)	
1	4/08/89	18/12/90	vivo	18/07/91	vivo
2	5/08/89	15/04/91	morto	15/04/91	morto
3	11/08/89	3/01/91	vivo	25/08/91	vivo
4	25/08/89	19/09/89	morto	19/09/89	morto
5	8/09/89	25/01/91	vivo	20/07/91	vivo
6	15/09/89	5/02/91	morto	5/02/91	morto
7	29/09/89	18/04/91	vivo	8/08/91	vivo
8	12/10/89	25/03/91	vivo	10/08/91	vivo
9	30/10/89	15/04/91	vivo	31/07/91	vivo
10	5/11/89	10/05/91	vivo	18/08/91	vivo
11	11/12/89	1/04/91	morto	1/04/91	morto
12	27/12/89	31/01/91	vivo	31/01/91	perso
13	30/12/89	18/07/91	vivo	18/07/91	vivo
14	21/01/90	18/03/91	vivo	30/07/91	vivo
15	30/01/90	18/07/90	vivo	20/07/91	vivo
16	22/02/90	3/01/91	vivo	25/08/91	vivo
17	7/03/90	29/12/90	vivo	29/07/91	vivo
18	7/04/90	16/07/91	morto	16/07/91	morto
19	11/05/90	21/03/91	vivo	20/08/91	vivo
20	26/05/90	15/05/91	morto	15/05/91	morto
21	3/06/90	29/10/90	morto	29/10/90	morto
22	29/06/90	17/07/91	vivo	17/07/91	vivo
23	6/07/90	29/03/91	vivo	23/06/91	vivo
24	13/07/90	11/07/91	morto	11/07/91	morto
25	24/07/90	10/03/91	vivo	25/07/91	vivo

Cautele nell'utilizzo dello stimatore di KM

Stime di KM basata sui dati disponibili al 31/7/1991(—) VS dati aggiornati uniformemente alla data limite del 31/7/1991 (---)



I dati disponibili al 31 luglio 1991 forniscono stime distorte.

Quali informazioni comunicare

E' dunque indispensabile esplicitare:

- ✓ la definizione dell'evento iniziale (origine) e dell'evento finale,
- ✓ le date di inizio e fine reclutamento,
- ✓ la data di aggiornamento del follow-up,
- ✓ la percentuale di censura, specificando la percentuale dei persi al follow-up (con descrizione delle cause)

Queste informazioni sono utili al lettore per giudicare:

- **"MATURITA'" dei DATI** (minimo follow-up potenziale e mediana di follow-up)
- **QUALITA' dello STUDIO**

La "lettura" della curva di sopravvivenza

- ✓ E' importante osservare la forma della curva, più che i dettagli.
- ✓ E' utile riferirsi ai valori della stima della probabilità di sopravvivenza a punti clinicamente rilevanti.
- ✓ E' buona norma "leggere" la curva sino a quando vi siano almeno una decina-ventina di soggetti a rischio.

"Leggere" la curva a 2 anni dal TMO sarebbe pericoloso: non potremmo certamente fidarci della stima a due anni poiché è estremamente imprecisa: e.s. 25.6% !

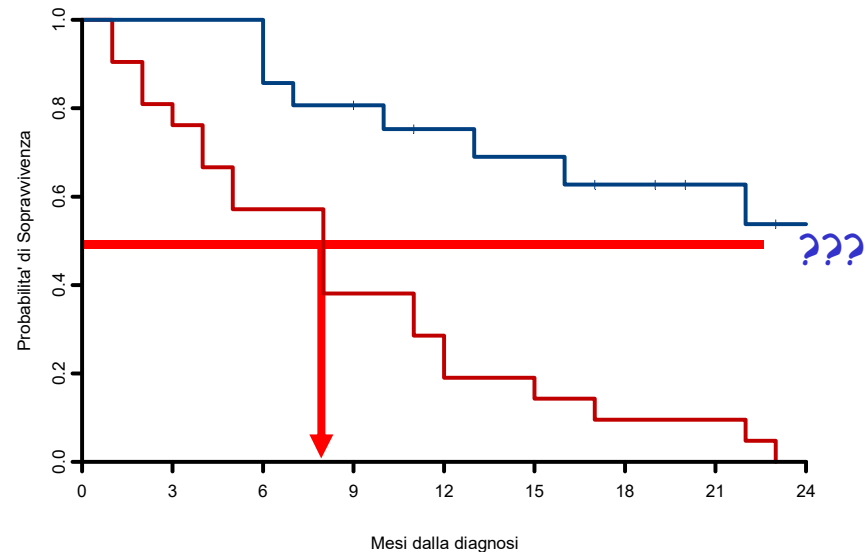
Stima del tempo di sopravvivenza mediano

- ✓ Il tempo di sopravvivenza mediano è quel tempo tale per cui vale la relazione:

$$\hat{S}(Me) = 0.5$$

Mediana: ~ 8 mesi

Mediana: non esiste

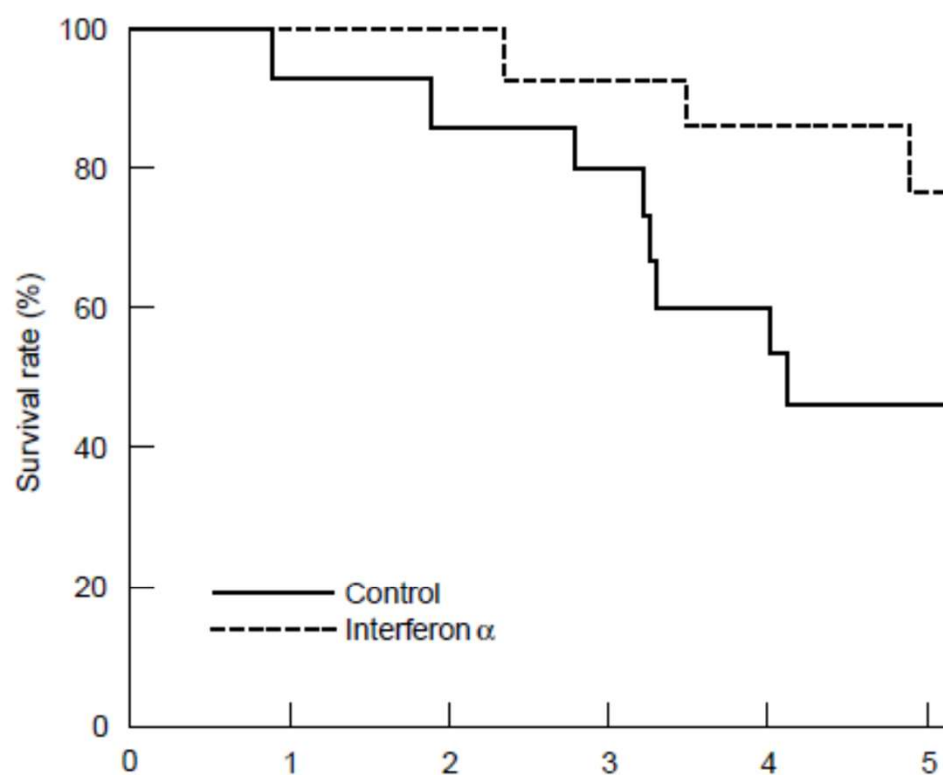


- ✓ Può non esistere quando la curva di sopravvivenza non scende sotto lo 0.5

Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy

British Journal of Surgery 2002, 89, 418–422

S. Kubo, S. Nishiguchi*, K. Hirohashi, H. Tanaka, T. Shuto and H. Kinoshita



No. at risk		Time after surgery (years)					
	0	1	2	3	4	5	
Control	15	14	13	12	9	5	
Interferon	15	15	15	14	12	7	

Survival Outcomes in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma, Comparing Impact of Hepatitis C Versus Other Etiology of Cirrhosis

Adel Bozorgzadeh,¹ Mark Orloff,¹ Peter Abt,¹ Georgios Tsoulfas,¹ Durald Younan,¹ Randeep Kashyap,¹ Ashok Jain,¹ Parvez Mantry,² Benedict Maliakkal,² Alok Khorana,² and Seymour Schwartz¹

¹Departments of ¹Surgery and ²Medicine, ³University of Rochester Medical Center, Rochester, NY

LIVER TRANSPLANTATION 13:807-813, 2007

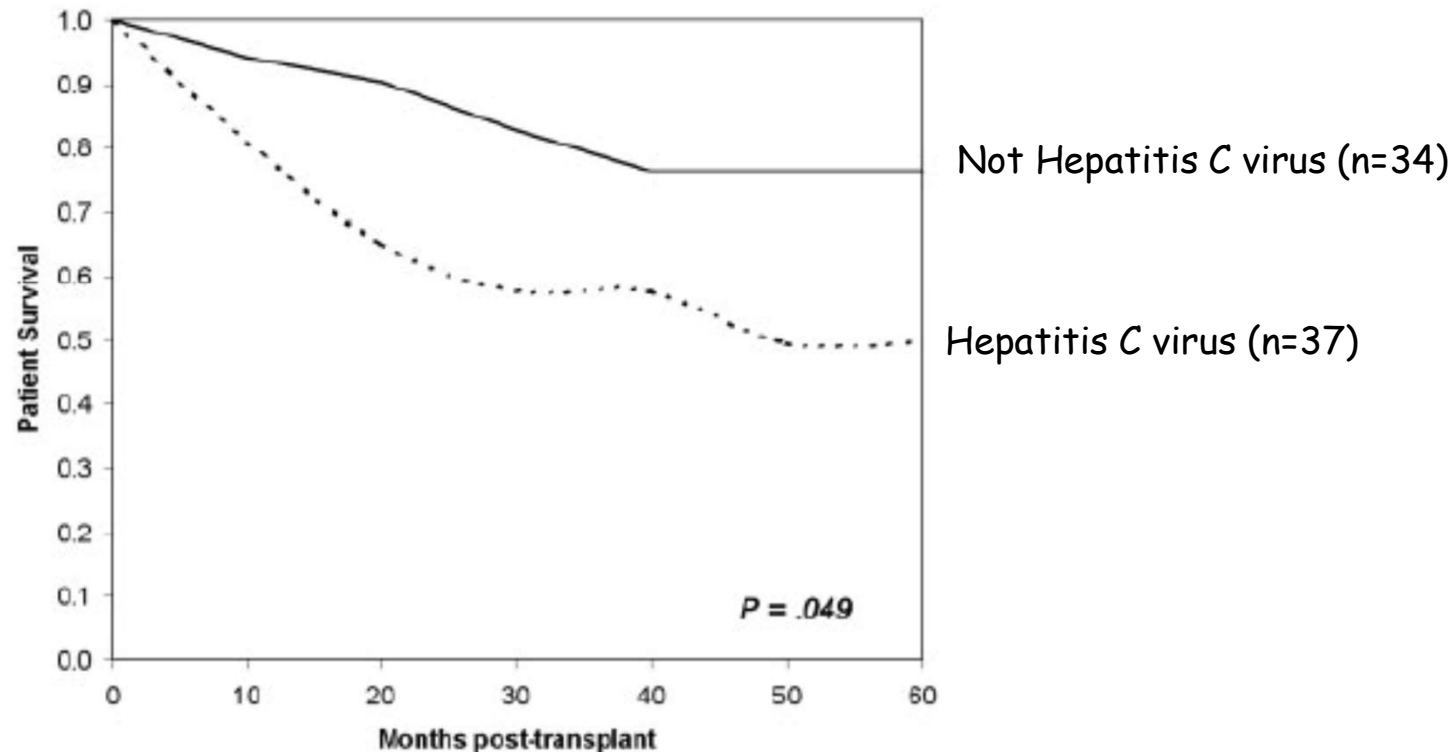


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of the survival of patients after transplantation for HCC according to HCV status. All deaths were defined as events. HCV-positive patients had significantly worse prognosis. Median survival in this group (dashed line) was 18.6 months, compared with 32 months in HCV-negative patients (straight line) ($P = 0.05$).

Oltre alla stima ...ci sono i test di ipotesi

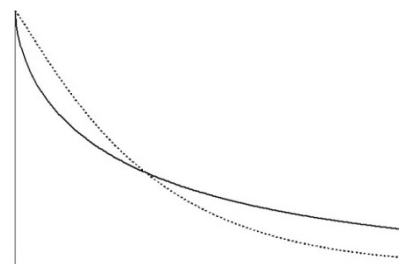
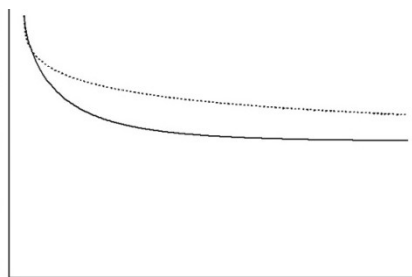
L'adozione del nuovo regime di condizionamento A migliora la mortalità post-TMO?

1) test non parametrici: log-rank

2) vari test parametrici

Si potrebbero confrontare le curve di sopravvivenza in un singolo punto nel tempo, ma....

- si perderebbe in efficienza
- la scelta del punto sarebbe arbitraria



Il confronto deve invece tenere conto del:
tasso di evento nel tempo nei due gruppi