



**GRASP**

APPROFONDIMENTO

---

## **Hazard ratio**

---

Paolo Bruzzi, Genova

# Indicatore riassuntivo

Numero (o numeri) che permette di valutare **SINTETICAMENTE**

- ▶ l'outcome in una popolazione di pazienti
- ▶ gli effetti di un trattamento



# Indicatore riassuntivo

## Dovrebbe essere scelto in base a

- ▶ tipo di endpoint
- ▶ storia della malattia in assenza del trattamento
- ▶ effetto atteso dal trattamento



# Tipi di endpoint

**A****BINARIO****B****TEMPO A EVENTO****C****DISCRETO****D****CONTINUO**

# Tipi di endpoint

A

BINARIO

B

TEMPO A EVENTO



C

DISCRETO

D

CONTINUO

- Tempo a evento, decesso, recidiva, progressione, ecc.
- Indicatori di outcome: EFS, OS, PFS, RFS, ecc.
- **Indicatori riassuntivi**
  - Incremento tempo mediano
  - Differenza nella proporzione event-free a un dato tempo
  - **Hazard ratio**



# Indicatori riassuntivi

## **HAZARD RATIO** il più usato, in tutte le situazioni

- ▶ Molti clinici non sanno cosa significa e quali assunzioni richiede
- ▶ Non tiene conto del tempo in cui (quando) avvengono gli eventi, ma solo del loro ordine
- ▶ **Per calcolarlo è necessario utilizzare un complesso modello statistico (Cox regression)**



# Modelli statistici

---

Equazioni che si propongono di descrivere matematicamente il rapporto tra una serie di variabili dette **COVARIATE** (che rappresentano attributi del paziente) e una variabile dipendente

---



# Utilità dei modelli statistici

## Permettono di

- ▶ “rimuovere” sbilanciamenti nella distribuzione di molte covariate in un'unica operazione (**ANALISI ADJUSTED**)
- ▶ stimare l'effetto “puro” di molte covariate sulla variabile dipendente (**STUDIO DEI FATTORI PROGNOSTICI**)
- ▶ stimare il valore atteso della variabile dipendente (es. prognosi) in un soggetto con una combinazione di covariate (**MODELLI PROGNOSTICI**)
- ▶ valutare il sinergismo (interazione) tra covariate (**ANALISI PER SOTTOGRUPPI**)
- ▶ valutare le modificazioni nel tempo dell'effetto di covariate



# Modelli di sopravvivenza

**QUASI TUTTI MODELLANO L'HAZARD**

(e non il tempo)



# Hazard

**HAZARD = VELOCITÀ (DI TRASFORMAZIONE)**  
(istantanea–media)



# Hazard

- ▶ **HAZARD:** limite dell'incidenza quando l'intervallo di tempo in cui viene calcolata tende a 0
- ▶ **NON È CALCOLABILE**
- ▶ **È UTILIZZATO COME FUNZIONE MATEMATICA** in molte equazioni che descrivono il comportamento di incidenza/sopravvivenza
- ▶ È stimabile come media in un certo periodo (simile all'incidenza)
- ▶ È stimabile come hazard cumulativo



# Modelli di sopravvivenza

## Quasi tutti modellano l'hazard

- Modelli parametrici: si assume che l'hazard segua una certa legge matematica

## Esempi

- **Hazard costante:** modello esponenziale
- **Hazard variabile nel tempo:** modello di Weibull



# Modello di Cox (proportional hazard)

- ▶ Modello semiparametrico: **NON IMPONE ALCUNA ASSUNZIONE SULL'ANDAMENTO DELL'HAZARD NEL TEMPO**
- ▶ L'unica assunzione che impone è la costanza nel tempo dell'effetto (proporzionale) delle covariate sull'hazard (**HAZARD RATIO COSTANTE**)
- ▶ Molto robusto e maneggevole
- ▶ **HA FORTI ANALOGIE CON IL LOG-RANK TEST** (p univariate molto simili)



# Hazard ratio

- ▶ **HAZARD RATIO: RAPPORTO TRA HAZARD ISTANTANEI**
- ▶ **NON È CALCOLABILE**
- ▶ È utilizzato come funzione matematica in molte equazioni che descrivono l'effetto di un fattore su incidenza/sopravvivenza
- ▶ **È STIMABILE COME MEDIA DEGLI HAZARD RATIO ISTANTANEI**  
in un certo periodo  $\neq$  incidence rate ratio
- ▶ È più sensibile, in presenza di incidenza variabile, a differenze costanti tra i due gruppi



## Hazard ratio - *esempio*

Braccio	Sperimentale		Standard		HR
Tempo	Osservati	Attesi	Osservati	Attesi	
0-1 anni	4	6	8	6	0.5



## Hazard ratio - *esempio*

Braccio	Sperimentale		Standard		HR
Tempo	Osservati	Attesi	Osservati	Attesi	
0-1 anni	4	6	8	6	0.5
1-2 anni	4	5	5	4	0.64
2-3 anni	2	3	3	2	0.44



## Hazard ratio - *esempio*

Braccio	Sperimentale		Standard		HR
Tempo	Osservati	Attesi	Osservati	Attesi	
0-1 anni	4	6	8	6	0.5
1-2 anni	4	5	5	4	0.64
2-3 anni	2	3	3	2	0.44

Hazard ratio = Media pesata degli hazard ratio =  $0.5 \cdot \text{eventi 1 (12)} + 0.64 \cdot \text{eventi 2 (9)} + 0.44 \cdot \text{eventi 3 (5)} = \mathbf{0.54 \cdot NB}$



# Hazard ratio

HAZARD RATIO = **RAPPORTO TRA VELOCITÀ**

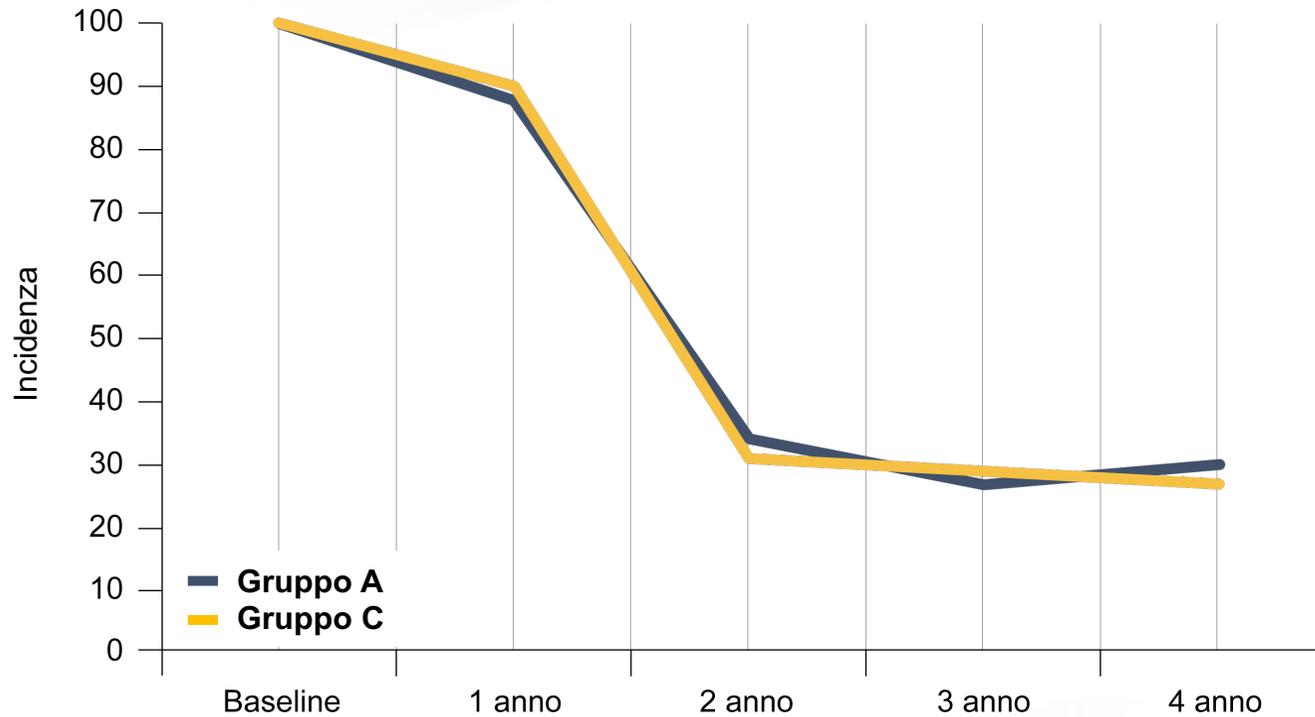
- ▶ Se questo rapporto è costante, l'hazard ratio ha un senso

**Sia quando tu andavi piano sia quando andavi forte, ho tenuto sempre...**

- ▶ La tua stessa velocità:  $HR=1$
- ▶ Il doppio della tua velocità:  $HR=2$



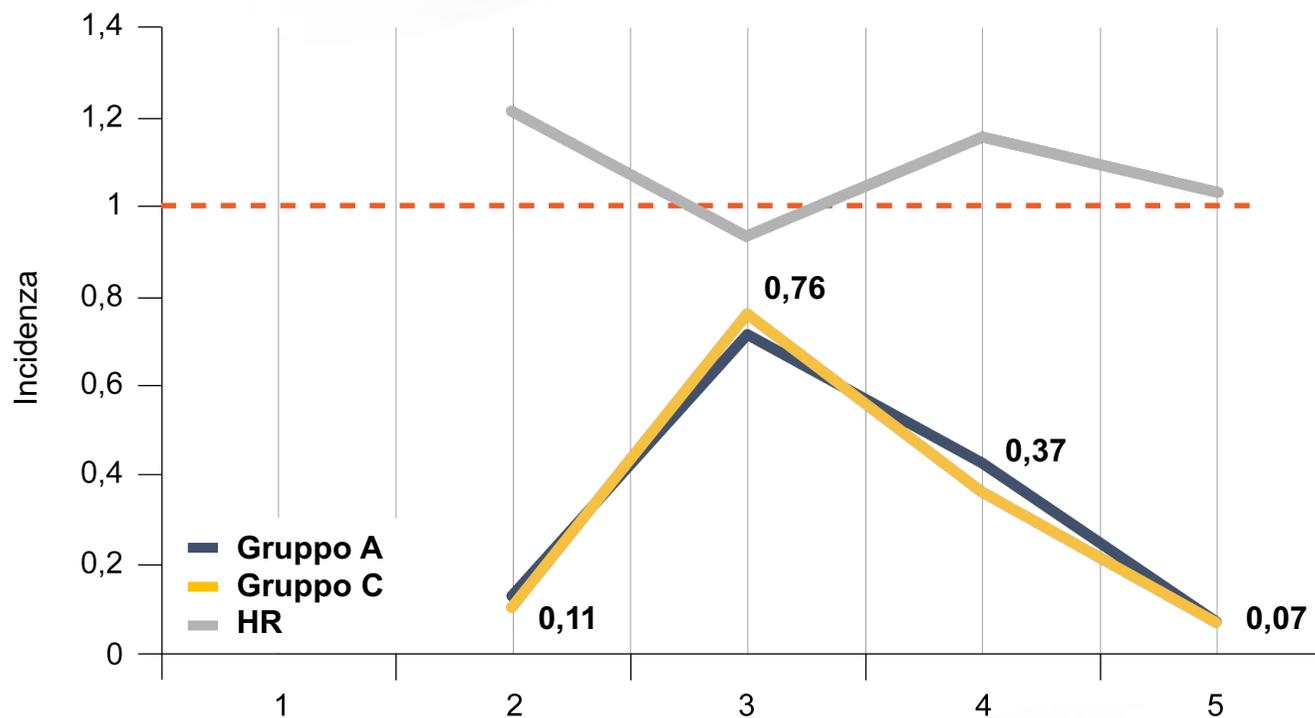
# Sopravvivenza



<b>A</b>	100	50	5	2
<b>C</b>	100	90	80	70



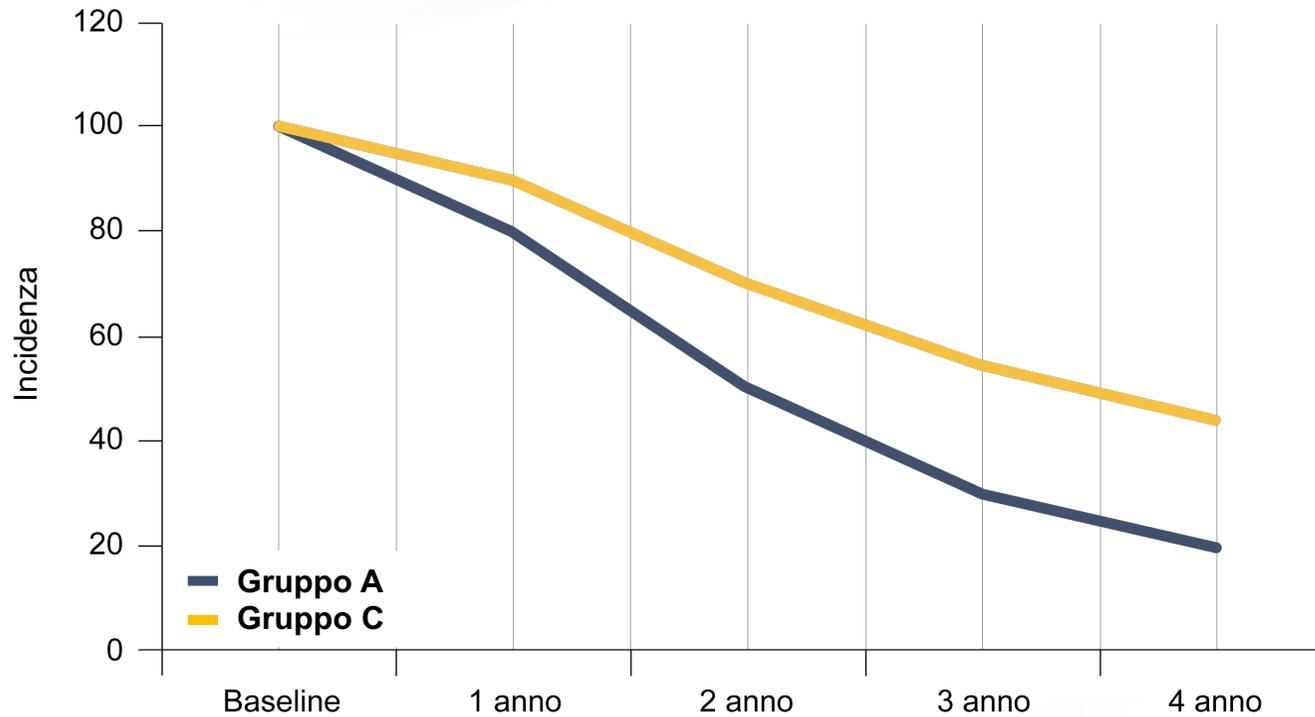
# Hazard e hazard ratio



<b>A</b>	100	50	5	2
<b>C</b>	100	90	80	70



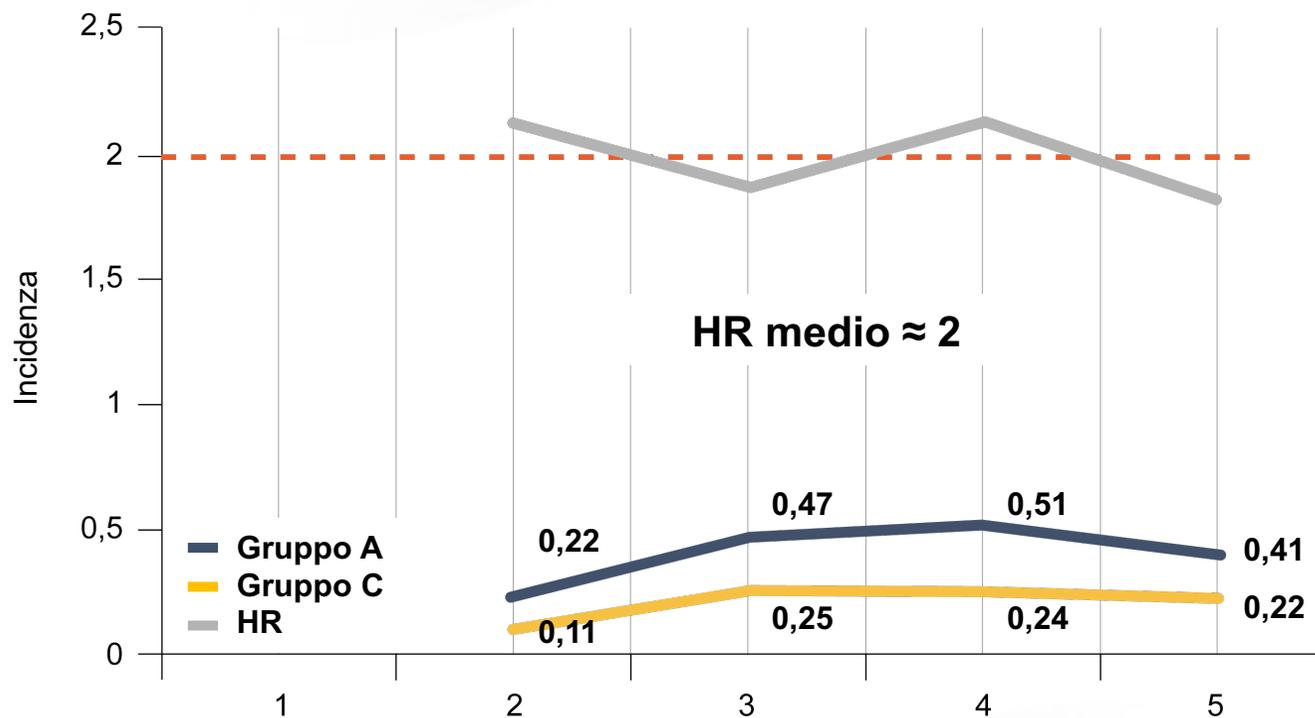
# Sopravvivenza



<b>A</b>	100	50	5	2
<b>C</b>	100	90	80	70



# Hazard e hazard ratio



<b>A</b>	100	50	5	2
<b>C</b>	100	90	80	70



# Hazard ratio

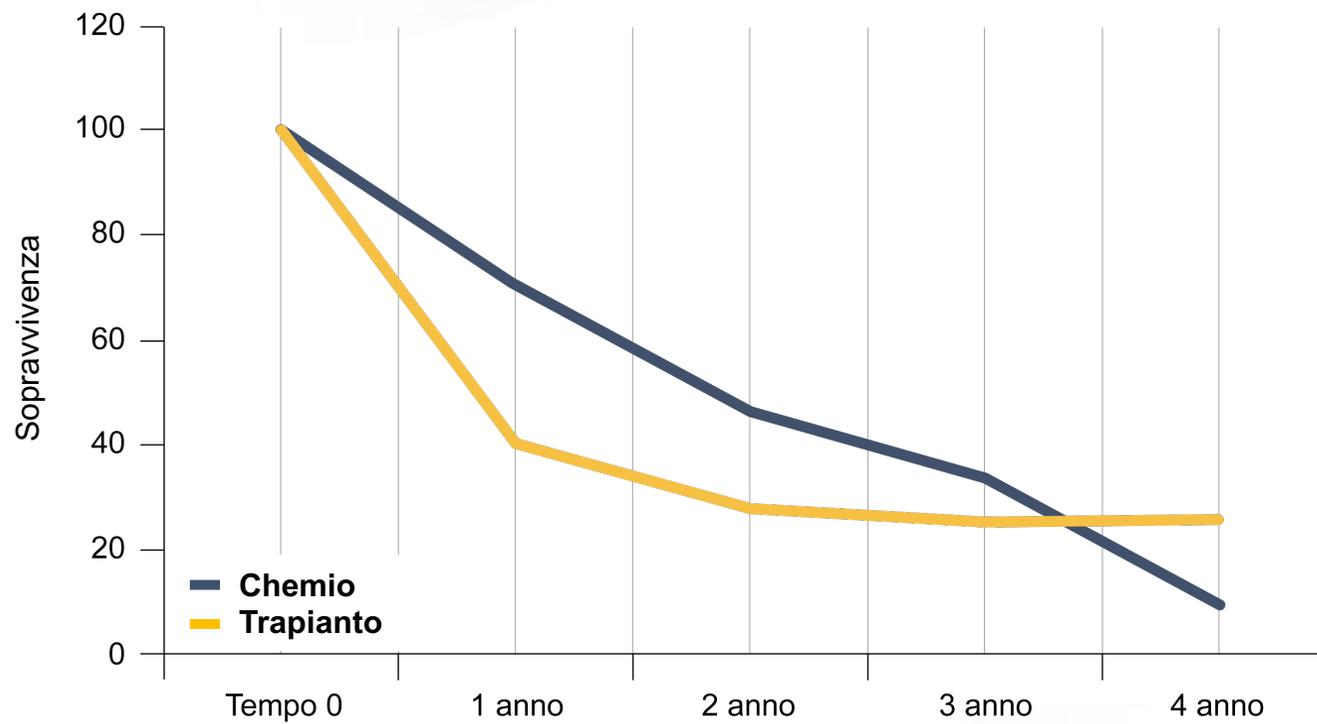
HAZARD RATIO = **RAPPORTO TRA VELOCITÀ**

- ▶ Se questo rapporto non è costante, l'hazard ratio non ha nessun senso

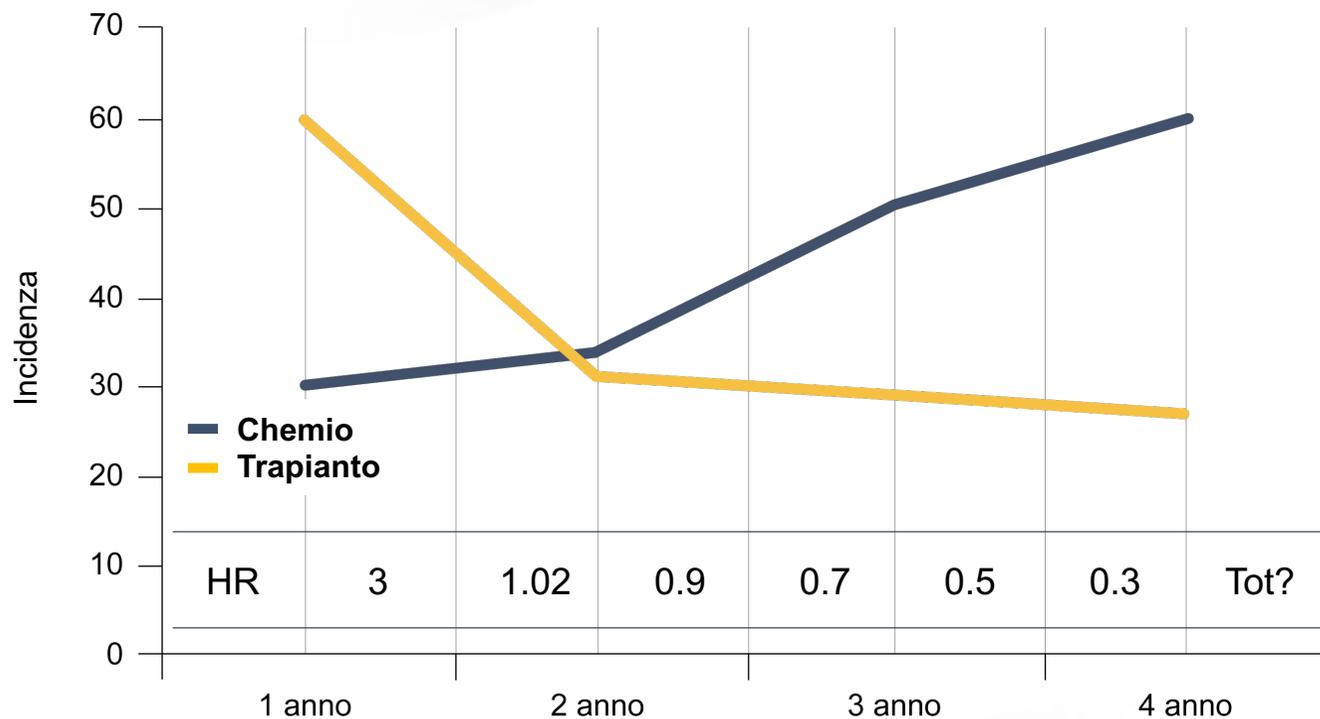
In certi tratti sono andato più veloce di te, in altri sono andato più lentamente:  
hazard ratio = ?



# Sopravvivenza cumulativa



# Hazard ratio



L'hazard ratio medio non ha alcun senso



# Modello di Cox

- ▶ Modello multivariato per dati di sopravvivenza molto simile alla regressione logistica
- ▶ Fornisce stime dell'hazard ratio che sono una media pesata degli hazard ratio istantanei (ogni volta che si verifica un evento)
- ▶ Assunzione di proporzionalità:  
**Non permette di stimare probabilità o tempi di sopravvivenza individuali o di costruire (se non indirettamente) curve di sopravvivenza**
- ▶  $\ln(\text{hazard}) = b_0 + (b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n)$

$$e^{b_i} = \text{HR}$$



# Modello di Cox

## Permette di

- ▶ correggere («aggiustare per») sbilanciamenti in fattori prognostici
- ▶ studiare interazioni tra fattori (analisi per sottogruppi)
- ▶ valutare l'effetto di modificazioni di variabili nel tempo (time-dependent covariate)
- ▶ valutare se l'effetto di un fattore è costante nel tempo
- ▶ costruire score prognostici multivariati

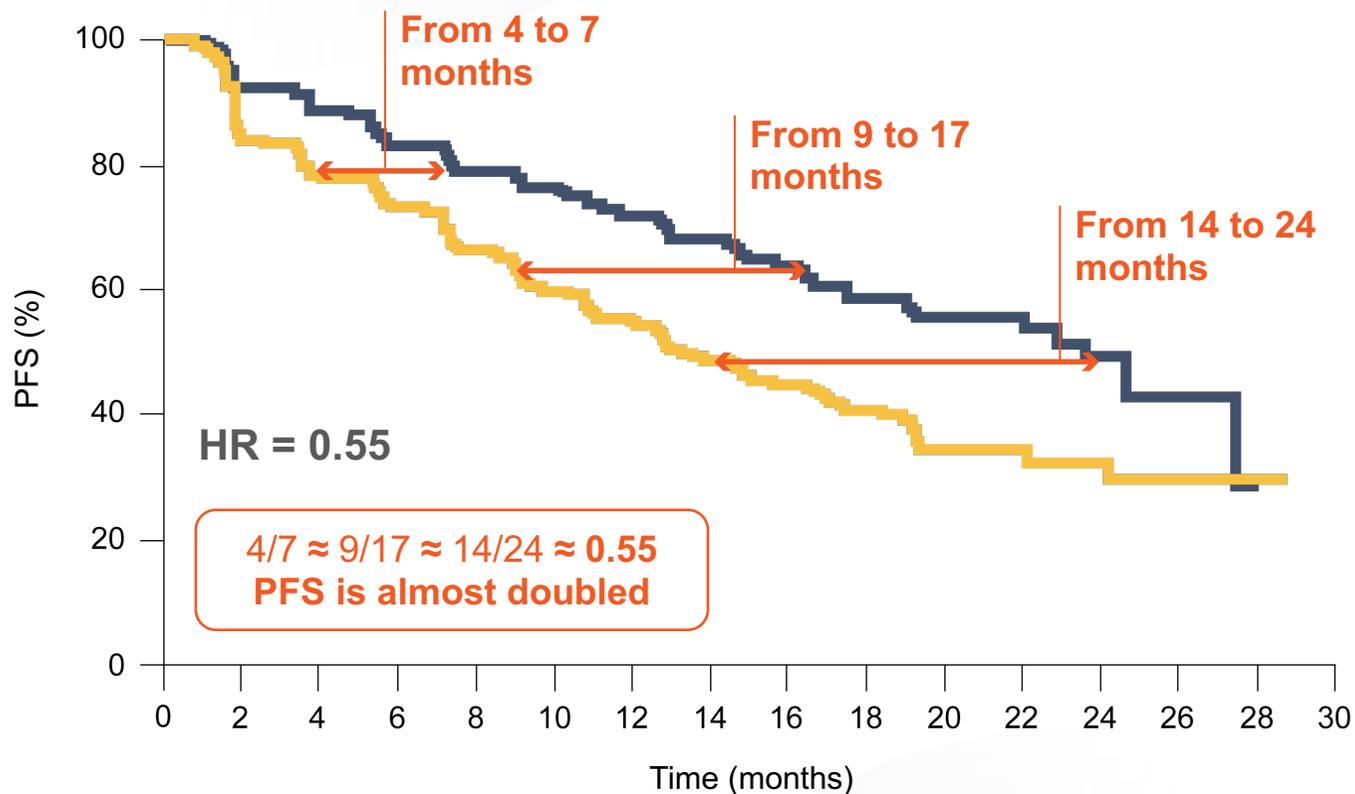


# Modello di Cox e hazard ratio

- ▶ Il modello di Cox è molto «robusto» (permette di utilizzare covariate binarie, continue, discrete ordinate e non ordinate)
- ▶ L'assunzione di proporzionalità non è molto rigida (a meno di incroci tra gli hazard)
- ▶ In presenza di rapporto costante tra gli hazard,  $1/HR$  rappresenta l'incremento proporzionale medio nella sopravvivenza
  - $HR=0.5 \rightarrow$  sopravvivenza raddoppiata
  - $HR=0.66 \rightarrow OS * 1/0.66 = 1.5$ , incrementata del 50%
  - $HR=1.5 \rightarrow OS * 1/1.5 = 0.66$ , ridotta di un terzo



# PFS: hazard ratio vs gain in time to P?



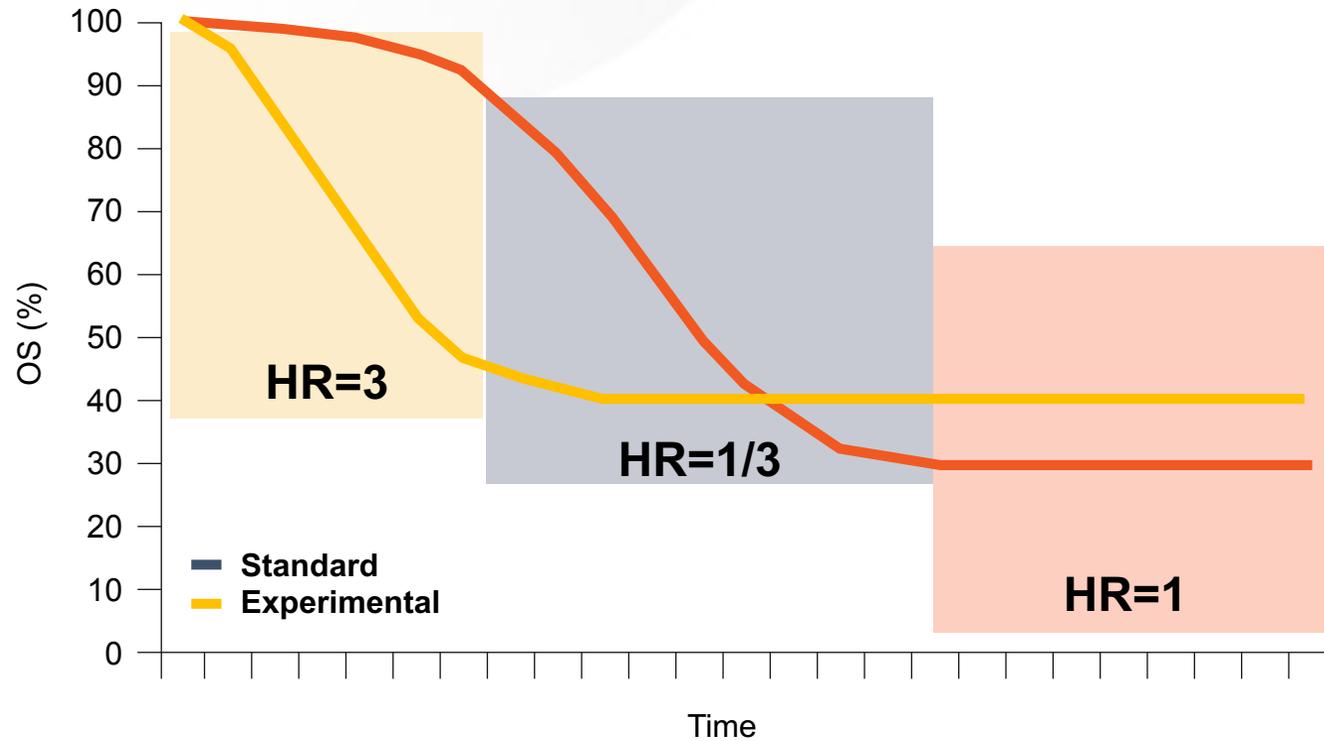
Number at risk  
(number censored)

335 (0)	301 (9)	264 (12)	264 (15)	245 (20)	235 (23)	219 (25)	178 (55)	136 (88)	90 (124)	54 (156)	40 (170)	20 (187)	3 (202)	1 (203)	0 (204)
337 (0)	273 (12)	248 (15)	230 (19)	207 (21)	183 (25)	165 (27)	124 (50)	94 (72)	62 (97)	31 (121)	24 (128)	13 (138)	3 (147)	1 (149)	0 (150)

# Modello di Cox e hazard ratio

- ▶ Quando il rapporto tra gli hazard ratio mostra forti variazioni, l'hazard ratio può essere molto ingannevole
- ▶ Quando i risultati di analisi con modelli molto complessi sono in contrasto con quelli delle analisi più semplici (es. univariate) conviene fidarsi di più di queste ultime





HR=1.3 (P?)

Increase in %  
patients "cured"



# Conclusioni

- ▶ Se si vogliono utilizzare tecniche statistiche avanzate, sarebbe meglio affidarsi ad “esperti”
- ▶ Sarebbe meglio diffidare di analisi statistiche “black box” (che non si conoscono a fondo)
- ▶ Quasi sempre, gli stessi risultati ottenuti con analisi statistiche complesse si possono derivare da un esame attento dei dati e dei grafici
- ▶ **L'INDICATORE RIASSUNTIVO APPROPRIATO VA SCELTO DI VOLTA IN VOLTA, ANCHE A POSTERIORI**

