



# METODI STATISTICI PER LA BIOINGEGNERIA (B)

## PARTE 15: IL MODELLO DI COX

A.A. 2024-2025

Prof. Martina Vettoretti

- Funzione sopravvivenza:  $S(t) = 1 - F(t) = \int_t^{+\infty} f(u)du$
- Densità del tempo di sopravvivenza:  $f(t) = -\frac{dS(t)}{dt}$
- Hazard function:  $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$
- Cumulative hazard function:  $H(t) = \int_0^t h(u)du$
- $H(t) = -\log(S(t))$
- $h(t) = -\frac{d}{dt}(\log(S(t)))$
- $S(t) = e^{-H(t)}$
- $f(t) = h(t) e^{-H(t)}$

# OBIETTIVI DELL'ANALISI DI SOPRAVVIVENZA



- Se vogliamo studiare il tempo ad un evento di interesse pertanto abbiamo bisogno di altri metodi statistici → metodi dell'analisi di sopravvivenza
- Tre principali obiettivi dell'analisi di sopravvivenza:
  1. Stimare il tempo ad un evento per un gruppo di individui
  2. Confrontare il tempo ad un evento per due o più gruppi di individui
  3. Studiare la relazione tra una o più variabili esplicative e il tempo all'evento

**Proportional hazards models** (modelli di rischio proporzionale): descrivono la relazione tra un set di variabili indipendenti e la **hazard function** che caratterizza il tempo ad un evento di interesse.

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m} = h_0(t) \cdot e^{\beta^T X}$$

- $\mathbf{X}^T = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_m]$  → vettore contenente i valori delle variabili indipendenti
- $\boldsymbol{\beta}^T = [\beta_1 \ \beta_2 \ \dots \ \beta_m]$  → vettore dei coefficienti
- $h_0(t)$  → **baseline hazard function** → la hazard function per gli individui per cui le variabili indipendenti sono tutte nulle.

➤ Formulazione logaritmica:

$$\log(h(t)) = \log(h_0(t)) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m$$

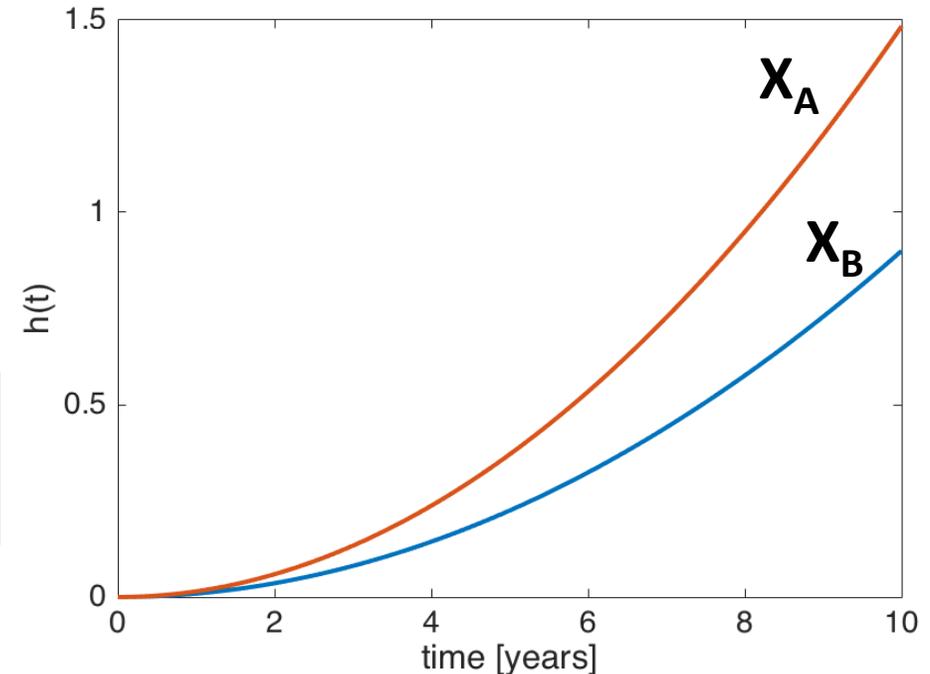
- Il modello può essere visto come una regressione lineare multipla avente come outcome il logaritmo della hazard function, come variabili indipendenti  $X_1, X_2, \dots, X_m$ , e come intercetta il logaritmo della baseline hazard function.

# ASSUNZIONE DI PROPORZIONALITA' DEI RISCHI

- Assunzione: la hazard function di un qualsiasi individuo è data dalla baseline hazard function ( $h_0(t)$ ) moltiplicata per una costante ( $e^{\beta^T X}$ ).
- Il rapporto tra i valori di  $h(t)$  per due individui, A e B, aventi variabili indipendenti  $X_A$  e  $X_B$  è costante e pari a  $e^{\beta^T (X_A - X_B)}$ .

$$\frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \frac{\cancel{h_0(t)} \cdot e^{\beta^T X_A}}{\cancel{h_0(t)} \cdot e^{\beta^T X_B}} = \underbrace{e^{\beta^T (X_A - X_B)}}_{\text{costante}}$$

Le funzioni di hazard per qualsiasi diverso valore di  $X$  non possono mai intersecarsi tra loro.



# RISK SCORE

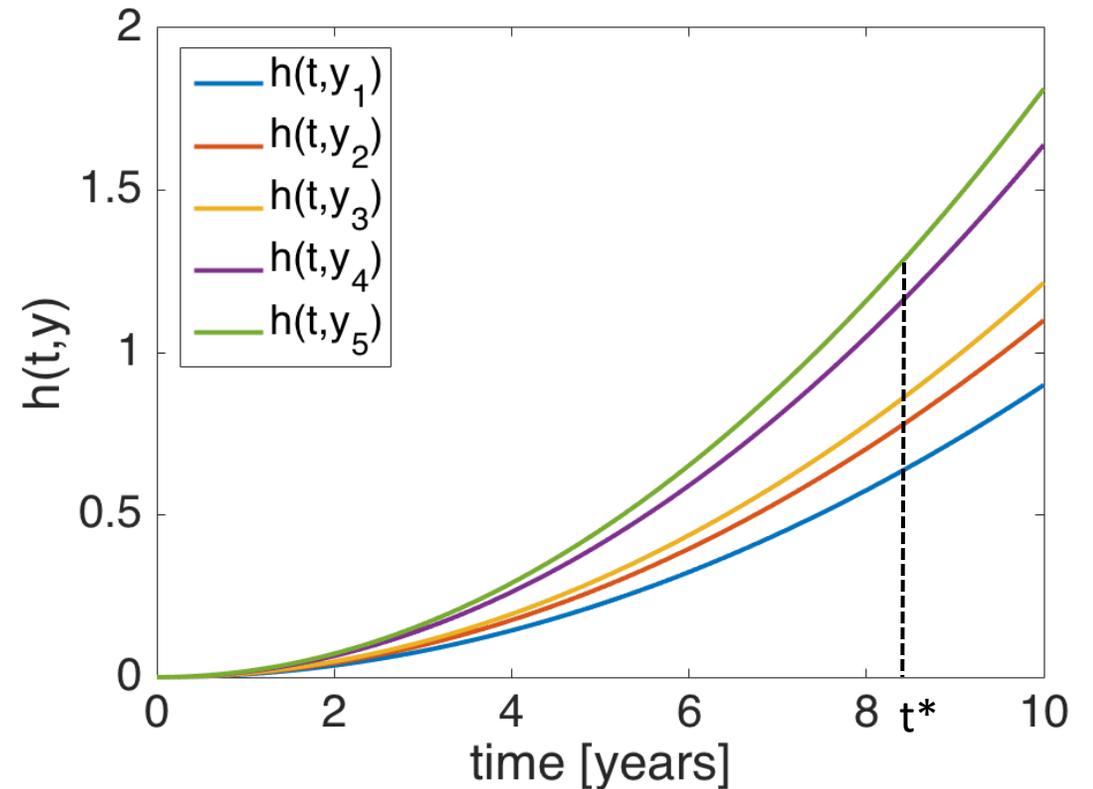


➤ Il valore  $y = \beta^T X$  viene chiamato **risk score**, o score di rischio → quantità che consente di ordinare diversi individui in base al loro rischio di sperimentare l'evento di interesse.

➤ Per ogni istante temporale  $t^*$  si ha che:

$y_1 < y_2 < y_3 < y_4 < y_5$

$h(t^*, y_1) < h(t^*, y_2) < h(t^*, y_3) < h(t^*, y_4) < h(t^*, y_5)$



# EQUAZIONE ALTERNATIVA DEL MODELLO



- Sfruttando la relazione tra  $S(t)$  e  $h(t)$  si può derivare anche questa formulazione alternativa del modello:

$$S(t) = S_0(t)e^{\beta^T X}$$

- Dimostrazione (bonus):

$$\begin{aligned} h(t) &= -\frac{d(\log(S(t)))}{dt} \\ &= -\frac{d}{dt} \left( e^{\beta^T X} \log(S_0(t)) \right) \\ &= -\frac{d}{dt} (\log(S_0(t))) e^{\beta^T X} \\ &= h_0(t) e^{\beta^T X} \end{aligned}$$



# MODELLO DI COX

- Il modello di Cox (Cox 1972) è un modello di tipo proportional hazard **semi-parametrico**:

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m}$$



## Parte non parametrica

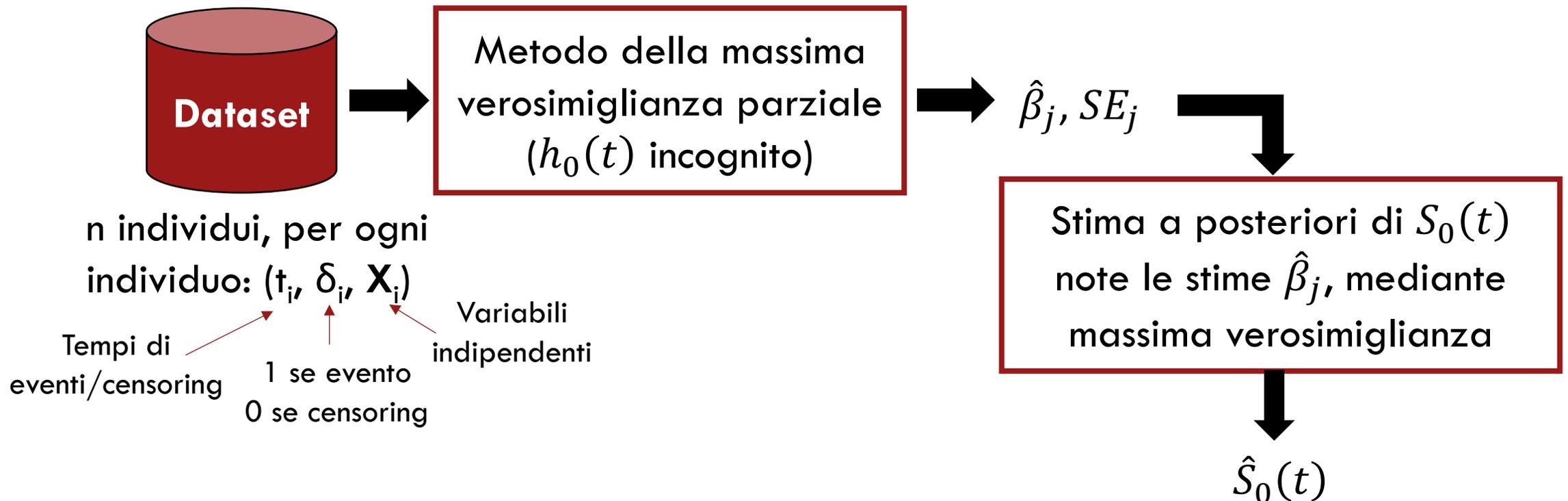
Non si fanno assunzioni sulla forma della baseline hazard function

## Parte parametrica

Funzione parametrica delle variabili indipendenti

- Incognite del modello:  $h_0(t), \beta_1, \dots, \beta_m \rightarrow$  come le stimiamo a partire dai dati?

- **Metodo della massima verosimiglianza parziale** (*partial maximum likelihood*) → consente di stimare i coefficienti  $\beta_j, j = 1, \dots, m$  senza conoscere  $h_0(t)$



- **Hazard ratio:**  $e^{\hat{\beta}_j} \rightarrow$  indica di quanto un aumento di una unità della variabile  $X_j$ , tenendo costanti tutte le altre variabili indipendenti, amplifica o attenua  $h_0(t)$ .
- Se  $\hat{\beta}_j > 0$  o  $e^{\hat{\beta}_j} > 1 \rightarrow$  se  $X_j$  aumenta, anche  $h(t)$  aumenta
- Se  $\hat{\beta}_j < 0$  o  $e^{\hat{\beta}_j} < 1 \rightarrow$  se  $X_j$  aumenta,  $h(t)$  diminuisce
- Se  $\hat{\beta}_j = 0 \rightarrow$  la variabile  $X_j$  non ha un impatto su  $h(t)$
- **Wald test** per determinare se i coefficienti  $\beta_j$  sono significativamente diversi da 0 (analogamente alla regressione logistica).

# ESEMPIO



- Modello di Cox per la predizione del tempo all'insorgenza di diabete di tipo 2 negli adulti.

<b>Variabile</b>	<b>Stime dei coefficienti</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>Standard error delle stime dei coefficienti</b>	<b>P-value (Wald test)</b>
Sesso maschile	-0.3453	0.71	0.0646	<0.0001
BMI	0.0971	1.10	0.0051	<0.0001
Ipertensione	0.3232	1.38	0.0665	<0.0001
Malattia cardiaca	0.1968	1.22	0.0969	0.0422
Fumatore	0.0101	1.11	0.0789	0.2001
Non caucasico	0.2207	1.27	0.0739	0.0011
Livello di istruzione medio	-0.2323	0.79	0.0795	0.0035
Livello di istruzione alto	-0.3344	0.72	0.0803	<0.0001

# DOMANDE SUI RISULTATI DELL'ESEMPIO



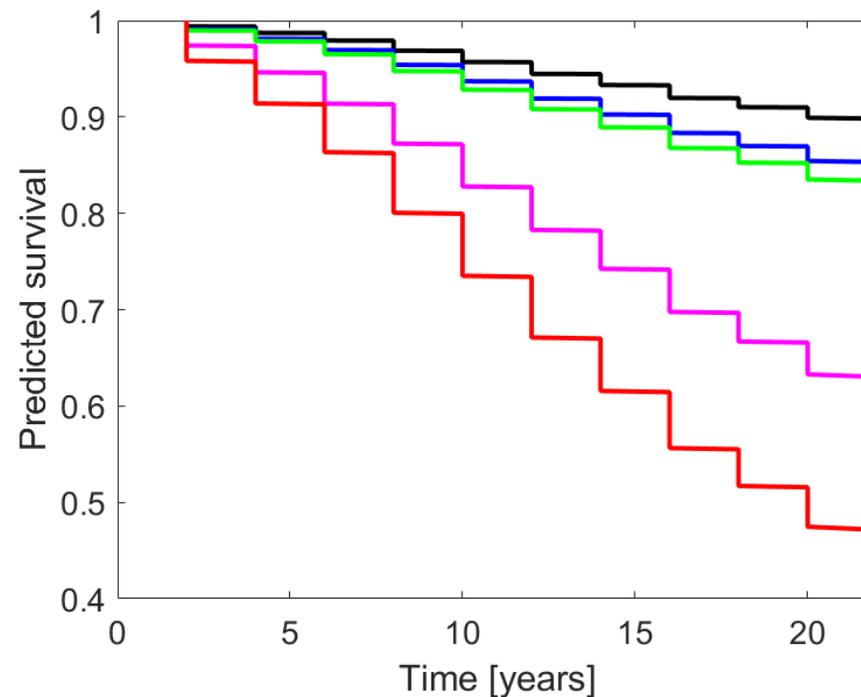
- Quali variabili hanno un impatto significativo sul rischio di insorgenza di diabete considerando un livello di significatività al 5%?
  - Tutte tranne fumatore.
  
- Quali variabili influenzano positivamente il rischio di insorgenza di diabete?
  - BMI, ipertensione, malattia cardiaca, non caucasico
  
- Quali variabili influenzano negativamente il rischio di insorgenza di diabete?
  - Sesso maschile, livello di istruzione medio, livello di istruzione alto.

# CURVE DI SOPRAVVIVENZA PREDETTE



- Una volta ottenute le stime  $\hat{\beta}_j$  e  $\hat{S}_0(t)$ , è possibile predire la curva di sopravvivenza di un individuo noti i suoi valori delle variabili indipendenti.

$$\hat{S}(t) = \hat{S}_0(t)e^{\beta^T X}$$



Curve di sopravvivenza stimate per diversi individui caratterizzati da diversi valori delle variabili indipendenti.



- **Concordance index o C-index:** principale metrica per valutare la capacità predittiva del modello di Cox.
- Definito come la probabilità che il modello assegni risk score maggiori agli individui aventi tempi di sopravvivenza minori:

$$C := P(Y_j > Y_i | T_j < T_i)$$

- $Y_i, Y_j$ : variabili aleatorie rappresentanti gli score di rischio degli individui  $i$  e  $j$
- $T_i, T_j$ : variabili aleatorie rappresentanti i tempi di sopravvivenza degli individui  $i$  e  $j$

# STIMATORE DI HARRELL DEL C-INDEX



- 1982: Harrell propose uno stimatore di C che tiene conto della presenza di dati censurati.
- $n$  individui con score di rischio predetto dal modello  $y_1, y_2, \dots, y_n$ , tempi all'evento o di censoring  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , indicatori di evento o censoring  $\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_n$  (se evento  $\delta_i=1$ , se censoring  $\delta_i=0$ ).
- La coppia di valori  $(y_i, y_j)$  si dice:
  - **non confrontabile** se vale una delle seguenti condizioni:
    - $t_i = t_j$  e  $\delta_i = \delta_j = 1 \rightarrow$  parità nei tempi di sopravvivenza
    - $\delta_i = 0$  e  $\delta_j = 0 \rightarrow$  entrambi censurati
    - $\delta_i = 1, \delta_j = 0$  e  $t_j < t_i \rightarrow$  individuo  $j$  censurato prima dell'evento dell'individuo  $i$
  - **concorde** se confrontabile e  $y_i < y_j$  e  $t_j < t_i$
  - **discorde** se confrontabile e  $y_i > y_j$  e  $t_j < t_i$
  - **pari (tie)** se confrontabile e  $y_i = y_j$

# STIMATORE DI HARRELL DEL C-INDEX



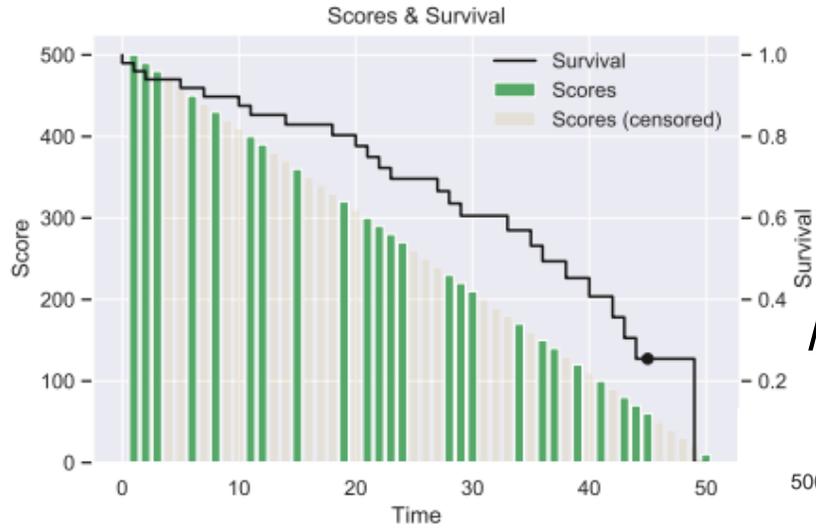
$$\hat{C} = \frac{n_{\text{concordi}} + 0.5 \cdot n_{\text{pari}}}{n_{\text{confrontabili}}}$$

- $n_{\text{concordi}}$  = numero di coppie concordi
- $n_{\text{pari}}$  = numero di coppie pari
- $n_{\text{confrontabili}}$  = numero di coppie confrontabili

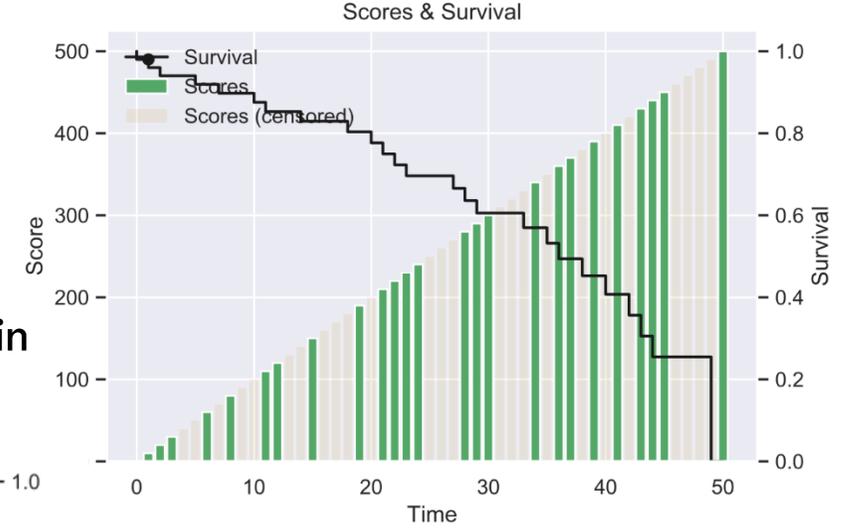
# INTERPRETAZIONE DEL C-INDEX



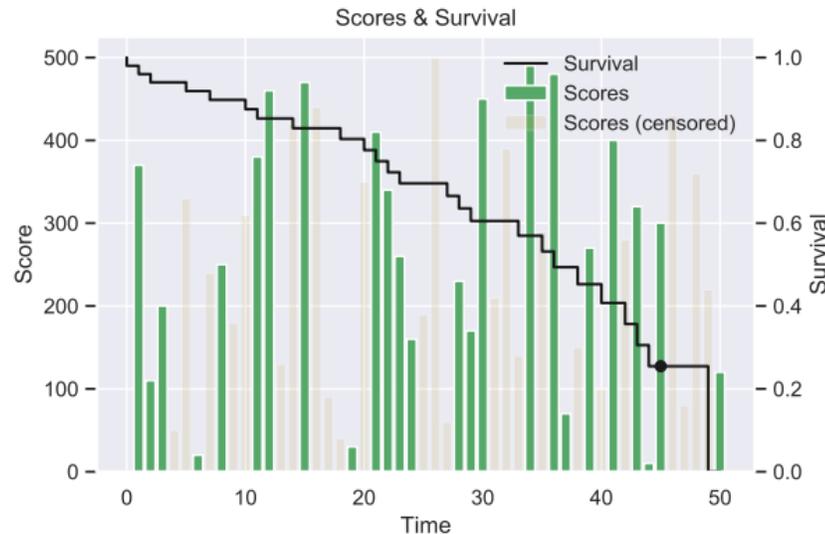
Concordanza perfetta tra risk score e tempi degli eventi  $\rightarrow C=1$



Perfetta discordanza tra risk score e tempi degli eventi  $\rightarrow C=0$



Modello che assegna i risk score in modo casuale  $\rightarrow C=0.5$



# ESEMPIO



- Modello di Cox per la predizione del tempo all'insorgenza di diabete di tipo 2 negli adulti.

<b>MODELLO</b>	<b>C-INDEX</b>
Modello 1 – modello completo (slide 12)	0.7235
Modello 2 – senza fumatore	0.7207
Modello 3 – senza malattia cardiaca	0.7225
Modello 4 – senza fumatore e malattia cardiaca	0.7201

Le performance dei modelli in termini di C-index sono confrontabili. Tra questi sceglieremmo il modello con meno variabili (modello 4).