

Impatto della non-proporzionalità dei rischi in un'analisi di mediazione su dati di sopravvivenza

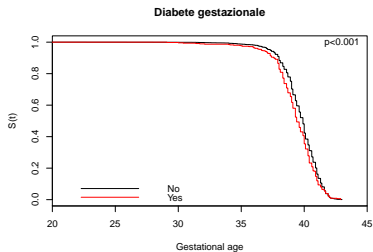
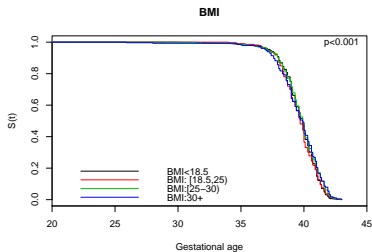
D Zugna, F Fasanelli, L Richiardi

Unità di Epidemiologia dei Tumori, Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino, Italia



AIE, Torino 2016

- ▶ NINFEA: coorte di 7500 mamme e bambini seguiti a partire dalla gravidanza con lo scopo di identificare potenziali fattori di rischio per la salute del bambino dalla prima infanzia fino all'età adulta
- ▶ Quanto dell'effetto del BMI materno all'inizio della gravidanza sulla durata gestazionale è spiegato dal diabete gestazionale?



	BMI			
Diabete	< 18.5	[18.5-25)	[25-30)	30+
No	473(94.4)	3803(93.1)	693(87.1)	232(83.2)
Yes	28(5.6)	282(6.9)	103(12.9)	47(16.8)

$T_{aM_a^*}$: tempo di sopravvivenza controfattuale

$$\lambda_{T_a}(t) - \lambda_{T_{a^*}}(t) = [\lambda_{T_{aM_a}}(t) - \lambda_{T_{aM_a^*}}(t)] + [\lambda_{T_{aM_a^*}}(t) - \lambda_{T_{a^*M_a^*}}(t)]$$

$$\lambda_{T_a}(t)/\lambda_{T_{a^*}}(t) = [\lambda_{T_{aM_a}}(t)/\lambda_{T_{aM_a^*}}(t)] * [\lambda_{T_{aM_a^*}}(t)/\lambda_{T_{a^*M_a^*}}(t)]$$

► Identificazione e stima consistente dell'effetto totale:

1. $T_{am} \perp A | C$
2. mis-specificazione del modello per T_{am}

► Identificazione e stima consistente dell'effetto diretto ed indiretto:

1. $T_{am} \perp A | C$
2. $T_{am} \perp M | (A, C)$
3. $M_a \perp A | C$
4. $T_{am} \perp M_{a^*} | C$
5. no mis-specificazione del modello per T_{am} ed M

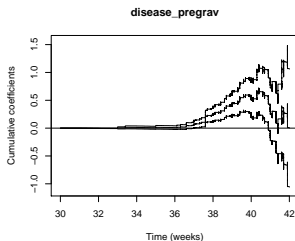
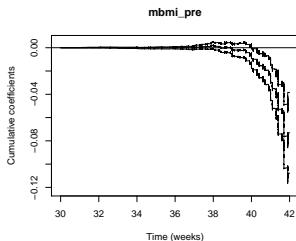
Modello di Cox: $\lambda(t, \mathbf{x}, \beta) = \lambda_0(t) \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$

Variabile	β	HR	95% CI
Unit increase BMI	-0.06	0.98	0.97-0.99
Diabete/ipertensione	0.39	1.48	1.22-1.79
Fumo	-0.04	0.95	0.86-1.06
Parità	0.21	1.24	1.17-1.31
Educazione	0.01	1.01	0.95-1.06

Residui di Schoenfeld	
Variabile	p
Unit increase BMI	0.01
Diabete/ipertensione	<0.001
Fumo	0.08
Parità	0.05
Educazione	0.92
GLOBALE	<0.001

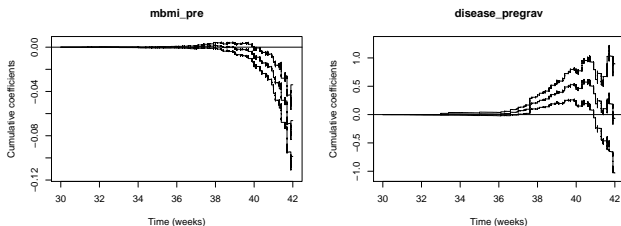
Modello di Aalen: $\lambda(t, x, \gamma(t)) = \gamma_0(t) + \gamma_1(t)x_1 + \gamma_2(t)x_2 + \dots + \gamma_p x_p$

$$\Lambda(t, x, \gamma(t)) = \int_0^t \lambda(u, x, \gamma(u)) du = \sum_{k=0}^p x_k \int_0^t \gamma_k(u) du = \sum_{k=0}^p x_k \gamma_k(t)$$



Variabile	γ	95% CI
Fumo	-0.001	-0.002, 0.001
Parità	0.005	0.003, 0.007
Educazione	0.001	-0.001, 0.002

Modello di Cox-Aalen: $\lambda(t, x, z, \gamma(t), \beta) = (\mathbf{x}' \gamma(t)) \exp(\mathbf{z}' \beta)$



Variabile	β	95% CI	HR	95% CI
Fumo	-0.03	-0.13,0.06	0.97	0.88,1.07
Parità	0.23	0.17,0.29	1.26	1.19,1.34
Educazione	0.04	-0.01,0.09	1.04	0.99,1.10

Modello di Cox: $\lambda(T_{aM_a^*}) = \lambda_0(t)exp(c_0 + c_1a + c_2a^* + c_3aa^*)$

Effetto diretto: $\lambda(T_{aM_a^*})/\lambda(T_{a^*M_a^*}) = exp[c_1(a - a^*) + c_3a^*(a - a^*)]$

Effetto indiretto: $\lambda(T_{aM_a})/\lambda(T_{aM_a^*}) = exp[c_2(a - a^*) + c_3a(a - a^*)]$

Modello di Aalen: $\lambda(T_{aM_a^*}) = \gamma_0(t) + c_1a + c_2a^* + c_3aa^*$

Effetto diretto: $\lambda(T_{aM_a^*}) - \lambda(T_{a^*M_a^*}) = c_1(a - a^*) + c_3a^*(a - a^*)$

Effetto indiretto: $\lambda(T_{aM_a}) - \lambda(T_{aM_a^*}) = c_2(a - a^*) + c_3a(a - a^*)$

$$W_i = \frac{P(A=A_i)}{P(A=A_i|C=C_i)} \frac{P(M=M_i|A=A_i^*, C=C_i)}{P(M=M_i|A=A_i, C=C_i)}$$

Modello di Cox con effetti costanti

	DE 95% CI		IE 95% CI	
< 18.5	1.03	0.99,1.06	1.00	0.96,1.04
[25 – 30)	0.88	0.84,0.92	1.00	0.97,1.03
30+	0.83	0.77,0.90	1.00	0.97,1.03

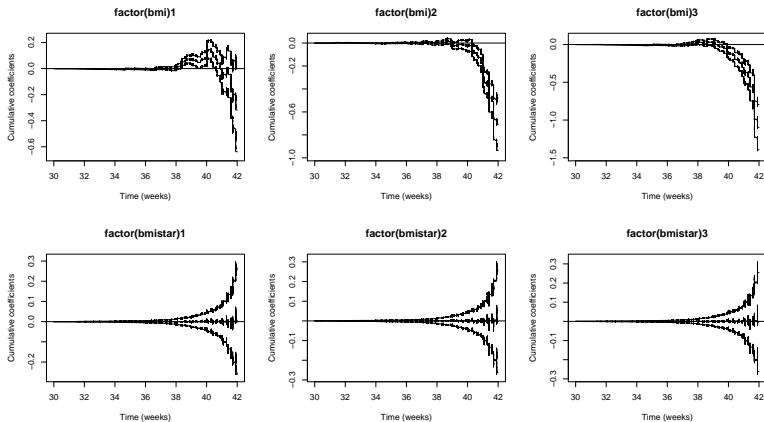
Modello di Aalen con effetti costanti

	DEX10⁻⁴	95% CI	IEX10⁻⁴	95% CI
< 18.5 → [18.5 – 25)	9.8	-9.8,29.4	11.9	-7.7,31.5
[25 – 30) → [18.5 – 25)	-27.6	-47.2,-7.10	12.0	-7.6,31.6
30+ → [18.5 – 25)	-39.8	-79.0,0.00	11.9	-27.3,51.1

Modello di Aalen

$$\text{Effetto diretto: } \lambda(T_a M_a^*) - \lambda(T_{a^*} M_a^*) = c_1(t)(a - a^*)$$

$$\text{Effetto indiretto: } \lambda(T_a M_a) - \lambda(T_a M_a^*) = c_2(t)(a - a^*)$$



- ▶ La mis-specificazione del modello per stimare l'effetto totale comporta la successiva mis-specificazione del modello per stimare l'effetto diretto ed indiretto
- ▶ Necessità di estendere i metodi propri dell'analisi di mediazione nell'ambito della sopravvivenza per considerare gli effetti tempo-dipendenti delle variabili
- ▶ Confronto tra metodologie diverse (approccio di Lange ed approccio basato sui pesi con molteplici modelli di sopravvivenza) per valutare potenziali distorsioni e la relativa robustezza