

C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura della prognosi

Obiettivo

Conoscere ed utilizzare i principali strumenti per identificare i fattori di rischio e i fattori prognostici



1 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



I metodi per la misura della prognosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere i problemi legati ai dati dipendenti dal tempo
- Interpretare i grafici di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier
- Interpretare il significato dei principali modelli prognostici

2 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



La prognosi

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- Dipende dalle caratteristiche del paziente (cliniche e non cliniche)
- Queste informazioni possono essere combinate insieme per determinare un profilo di rischio dell'individuo (approccio multivariato)

3 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



La prognosi: quali domande?

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- **Come combinare le informazioni?**

4 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Il CLIP score per l'epatocarcinoma

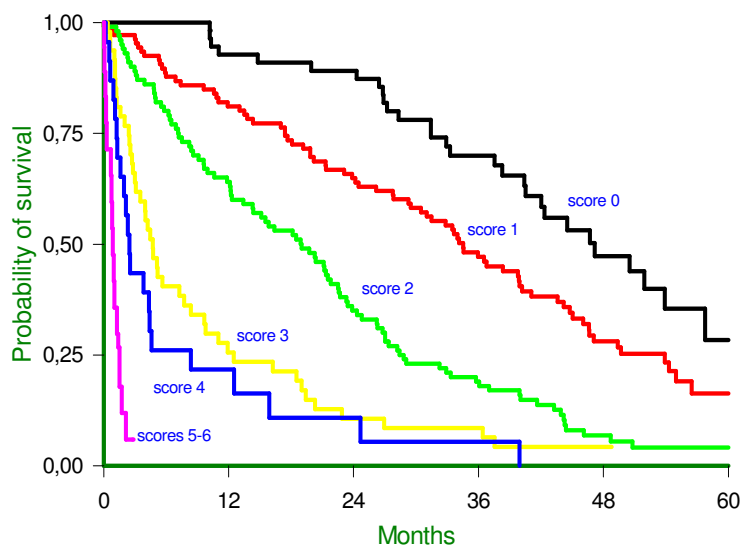
| | 0 | 1 | 2 |
|------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Child-Pugh | A | B | C |
| Tumor morphology | Uninodular and size ≤ 50% | Multinodular and size ≤ 50% | Massive or size > 50% |
| αFP (ng/ml) | < 400 | ≥ 400 | |
| VPT | No | Yes | |

The Clip Investigators, Hepatology 1998

5 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Il CLIP score per l'epatocarcinoma



6 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



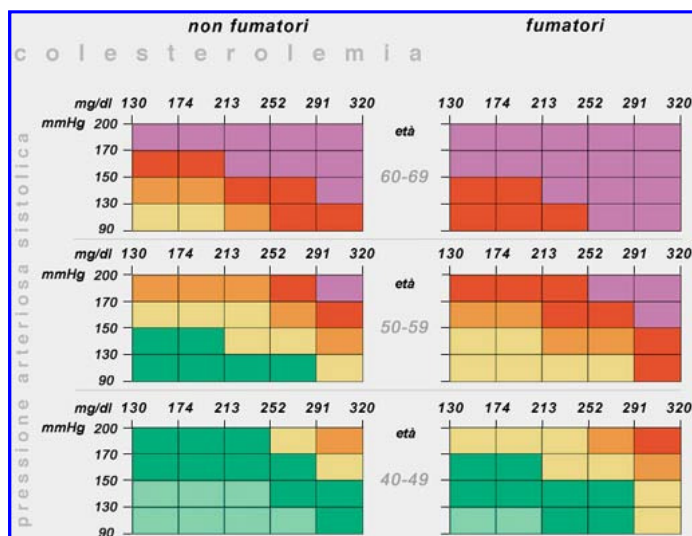
L'indice di APGAR per la vitalità del neonato

| Parametro | 0 punti | 1 punto | 2 punti |
|--|---------------------|----------------------|--------------------------------|
| Battito cardiaco | assente | < 100 bpm | > 100 bpm |
| Respirazione | assente | debole o irregolare | vigorosa con pianto |
| Tono Muscolare | assente (atonia) | flessione accennata | movimenti attivi |
| Riflessi (risposta al catetere nasofaringeo) | assente | scarsa | starnuto, pianto vivace, tosse |
| Colore della pelle | cianotico o pallido | estremità cianotiche | normale |

7 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Rischio cardiovascolare (progetto CUORE)



| livello di rischio a 10 anni | |
|------------------------------|-----------|
| rischio MCV VI | oltre 30% |
| rischio MCV V | 20% - 30% |
| rischio MCV IV | 15% - 20% |
| rischio MCV III | 10% - 15% |
| rischio MCV II | 5% - 10% |
| rischio MCV I | meno 5% |

8 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



La prognosi

Prognosi

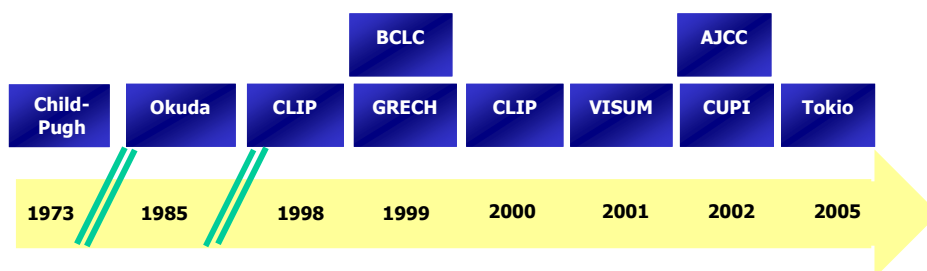
Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- Come combinare le informazioni?
- **Qual è il migliore fra strumenti diversi?**

9 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Indici prognostici per l'epatocarcinoma



10 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



La prognosi

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- Come combinare le informazioni?
- Qual è il migliore fra strumenti diversi?
- **Quanto bene viene predetta la prognosi?**

11 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Quanto è accurata la prognosi?

- In che misura l'indice prognostico separa i soggetti con differenti profili di rischio (**Discriminazione**)?
- Quanto sono vicine probabilità predetta e eventi realmente osservati (**Calibrazione**)?
- Quanto è accurata la predizione prognostica in una popolazione diversa di pazienti (**Generalizzabilità**)?

12 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Confronto di 4 modelli prognostici: AUC (c-index)

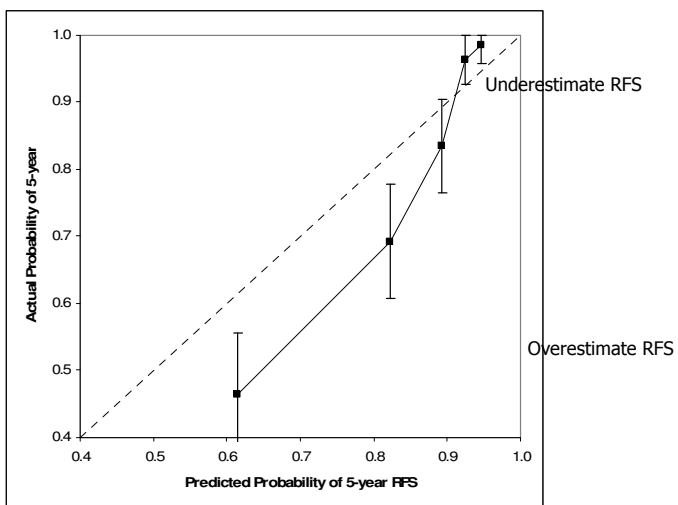
| | Overall survival | | Recurrence free survival § | |
|------------------|------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| Kattan | 0.706 | (0.681, 0.731) | 0.807 | (0.777, 0.835) |
| UISS | 0.683 | (0.661, 0.705) | 0.782 | (0.752, 0.812) |
| Yaycioglu | 0.589 | (0.566, 0.611) | 0.651 | (0.609, 0.691) |
| Cindolo | 0.615 | (0.592, 0.636) | 0.672 | (0.640, 0.704) |

Discriminazione

13 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Nomogramma di Kattan: calibrazione

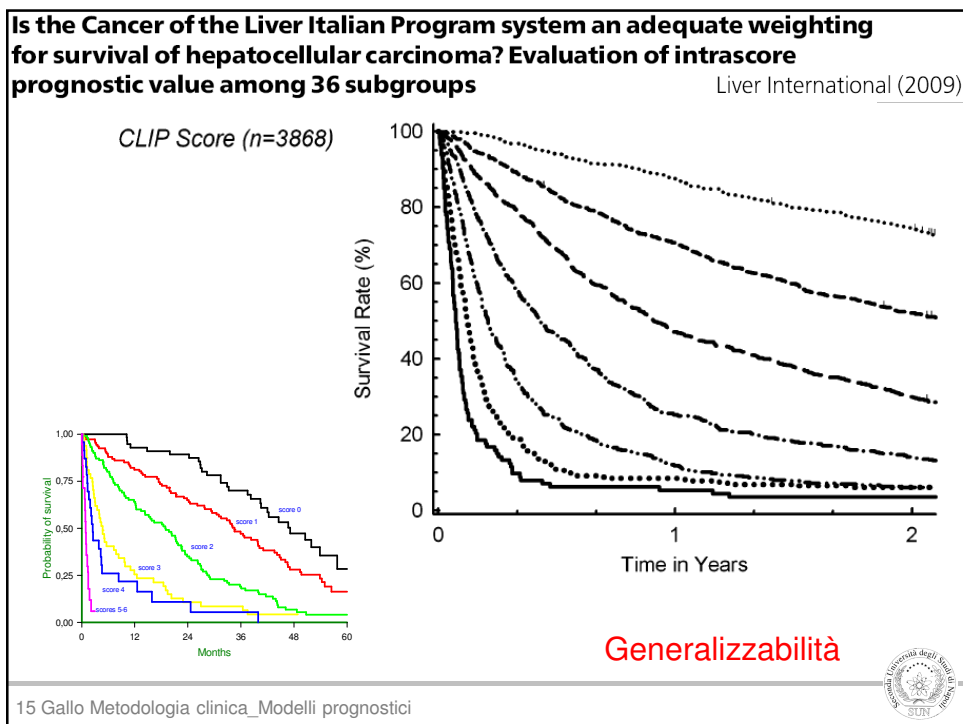


Quintiles of predicted probabilities

Calibrazione

14 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici





La prognosi

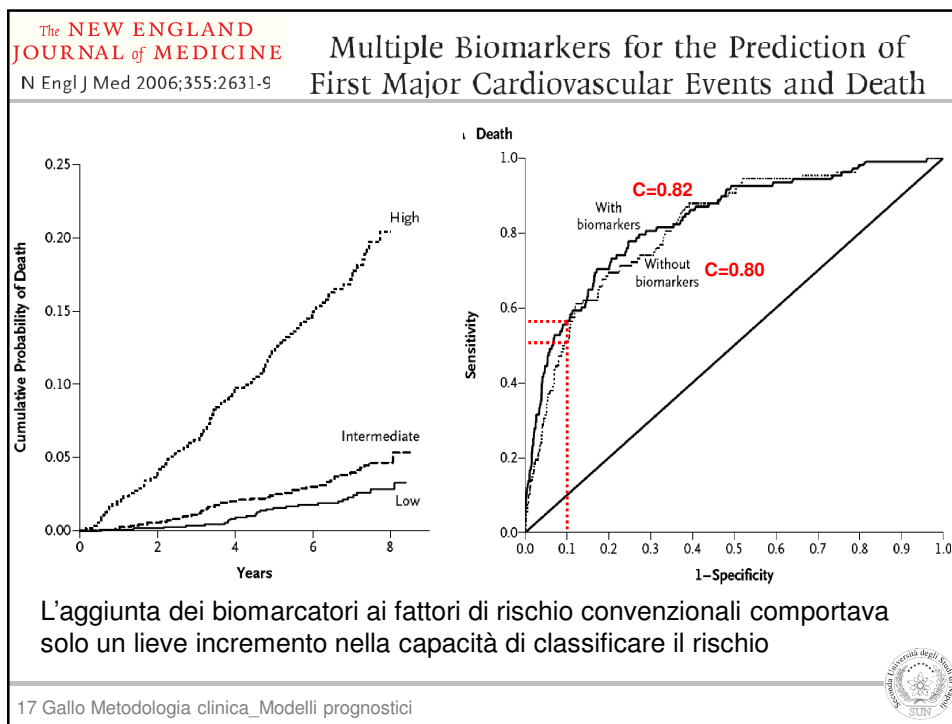
Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- Come combinare le informazioni?
- Come scegliere qual è il migliore fra strumenti diversi?
- Quanto bene viene predetta la prognosi?
- **Quali sono le informazioni più importanti per la prognosi?**
- **Vale la pena effettuare procedure più costose o più invasive?**

16 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici





La prognosi

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

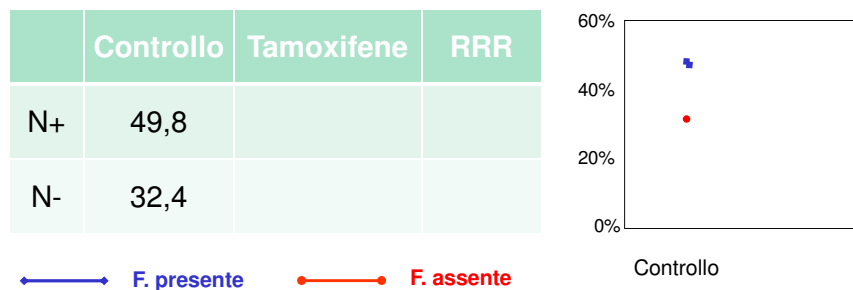
- Come combinare le informazioni?
- Come scegliere qual è il migliore fra strumenti diversi?
- Quanto bene viene predetta la prognosi?
- Quali sono le informazioni più importanti per la prognosi?
- Vale la pena effettuare procedure più costose o più invasive?
- **Sapere che una persona ha una particolare caratteristica cambia la scelta terapeutica (fattore predittivo)?**

18 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici

Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Lancet 1998; **351**: 1451–67

Percentuale di recidive in relazione al trattamento e allo stato linfonodale



Lo stato linfonodale è un forte fattore prognostico

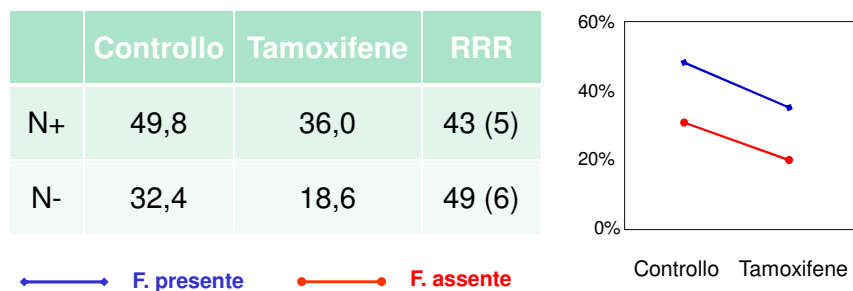
19 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Lancet 1998; **351**: 1451–67

Percentuale di recidive in relazione al trattamento e allo stato linfonodale



**Lo stato linfonodale non è un fattore predittivo
Il trattamento è efficace sia negli N+ che negli N-**

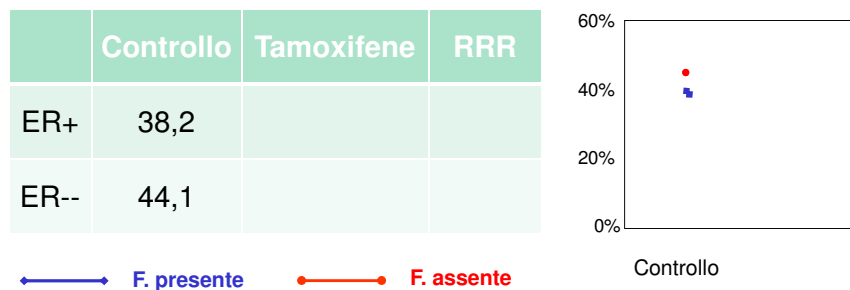
20 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Lancet 1998; **351**: 1451–67

Percentuale di recidive in relazione al trattamento e ai recettori per l'estrogeno



La positività agli estrogeni è un modesto fattore prognostico

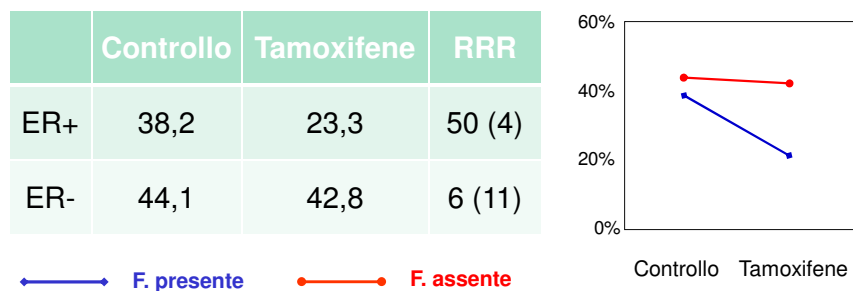
21 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Lancet 1998; **351**: 1451–67

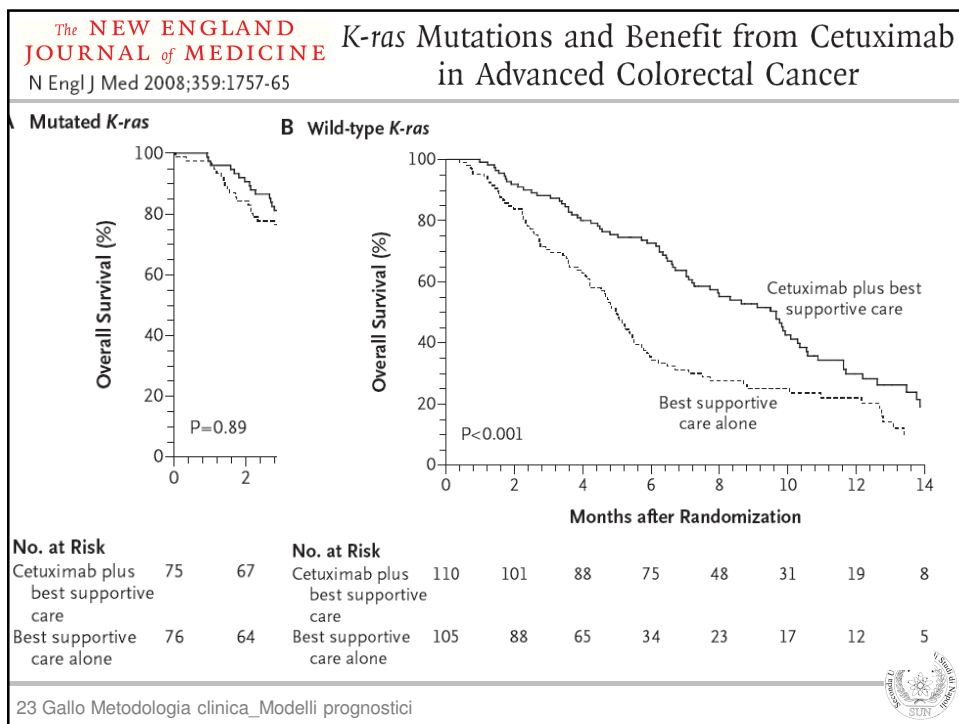
Percentuale di recidive in relazione al trattamento e ai recettori per l'estrogeno



**La positività agli estrogeni è un forte fattore predittivo
Il trattamento è efficace negli ER+ ma non negli ER-**

22 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici





La prognosi: come misurarla?

Prognosi

Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

- Il disegno migliore per valutare la prognosi è lo studio di coorte
 - ✓ I soggetti studiati sono rappresentativi della popolazione obiettivo, cioè delle persone a rischio di sviluppare l'esito?
 - ✓ La lunghezza del follow up è adeguata?
 - ✓ Sono stati considerati tutti i fattori prognostici potenzialmente rilevanti?
 - ✓ L'esito utilizzato per valutare la prognosi è clinicamente rilevante?
 - ✓ Il numero di eventi è adeguato (≥ 10 per ogni variabile)

Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial[☆]

Journal of Hepatology 41 (2004) 474–481

L'obiettivo era ... identificare le variabili predittive della risposta al trattamento. Le variabili significative ($P < 0.05$) all'analisi univariata furono incluse in un **modello multivariato di regressione logistica**

Logistic regression models to predict sustained virological response in all patients ($n = 311$)

| Variable | Code | β | SE | P Value | Odds ratio (95% CI) |
|-------------------------------|--|---------|------|---------|---------------------|
| Treatment | 0: interferon alfa-2b; 1: peginterferon alfa-2b | 0.65 | 0.27 | 0.015 | 1.93 (1.13–3.28) |
| Age | 0: ≤ 50 years; 1: > 50 years | -0.94 | 0.27 | 0.0007 | 0.38 (0.22–0.66) |
| Staging | 0: 1–2 fibrosis score; 1: 3 fibrosis score; 2: 4 fibrosis score; 3: 5–6 fibrosis score | -0.51 | 0.18 | 0.005 | 0.59 (0.41–0.85) |
| Steatosis | 0: absent; 1: present | -0.67 | 0.27 | 0.014 | 0.50 (0.29–0.87) |
| γ -glutamyltransferase | 0: normal; 1: elevated | -0.63 | 0.28 | 0.028 | 0.53 (0.30–0.93) |

Adjusted for baseline platelet count.

25 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study

Lancet 2001; **357**: 848–51

Per le analisi multivariate abbiamo utilizzato il **modello a rischi (*hazard*) proporzionali di Cox**. Sono stati stimati i **rischi relativi (*hazard ratio*) aggiustati** per età, anno di osservazione, sesso, colesterolo totale, colesterolo HDL, pressione arteriosa, BMI e fumo.

26 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



L'analisi multivariata: cos'è?

I modelli multivariati valutano il contributo di più variabili esplicative (v. indipendenti o covariate) su un singolo endpoint (v. dipendente o di risposta)

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

Consentono di valutare l'effetto prognostico 'indipendente' di una covariata, cioè al netto dell'azione degli altri fattori prognostici studiati.

L'effetto proprio di ogni covariata è stimato dal corrispondente coefficiente dell'equazione di regressione.

27 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



I modelli multivariati: quali?

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

V. di risposta

- quantitativa
- dicotomica
- tempo alla risposta

Modello

- regressione lineare multipla
- regressione logistica
- rischi proporzionali di Cox

28 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici




L'analisi multivariata

Tab. 13-1

| Variabile dipendente | Variabili indipendenti* | Procedura o procedure appropriate |
|----------------------|--------------------------------------|--|
| Continua | Tutte categoriche | Analisi della varianza ANOVA |
| Continua | Alcune categoriche e alcune continue | Analisi della covarianza ANCOVA |
| Continua | Tutte continue | Regressione lineare multipla |
| Ordinale | – | Non vi è una procedura formale per variabili dipendenti ordinali. Si trattano le variabili come se fossero continue (vedi le procedure precedenti) o si usa un modello log-lineare |
| Dicotomica | Tutte categoriche | Regressione logistica; modello log-lineare |
| Dicotomica | Alcune categoriche e alcune continue | Regressione logistica* |
| Dicotomica | Tutte continue | Regressione logistica o analisi discriminante |
| Nominale | Tutte categoriche | Modello log-lineare |
| Nominale | Alcune categoriche e alcune continue | Raggruppare in classi le variabili continue e usare un modello log-lineare |
| Nominale | Tutte continue | Analisi discriminante o raggruppare in classi le variabili continue e utilizzare un modello log-lineare |

Le variabili categoriche comprendono variabili ordinali, dicotomiche e nominali.
Se la risposta è una variabile dicotomica tempo-dipendente (ad es., vivo/morto), è preferibile il modello di Cox.

29 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



I modelli multivariati: quali?

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

I coefficienti misurano la variazione della variabile di risposta associata alla variazione unitaria della variabile esplicativa.

Coefficienti

- differenza assoluta
- log (OR)
- log (HR)

Modello

- regressione lineare multipla
- regressione logistica
- rischi proporzionali di Cox

Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial[☆]

Journal of Hepatology 41 (2004) 474–481

L'obiettivo era ... identificare le variabili predittive della risposta al trattamento. Le variabili significative ($P < 0.05$) all'analisi univariata furono incluse in un **modello multivariato di regressione logistica**

Logistic regression models to predict sustained virological response in all patients ($n = 311$)

| Variable | Code | β | SE | P Value | Odds ratio (95% CI) |
|-------------------------------|--|---------|------|---------|---------------------|
| Treatment | 0: interferon alfa-2b; 1: peginterferon alfa-2b | 0.65 | 0.27 | 0.015 | 1.93 (1.13–3.28) |
| Age | 0: ≤ 50 years; 1: > 50 years | -0.94 | 0.27 | 0.0007 | 0.38 (0.22–0.66) |
| Staging | 0: 1–2 fibrosis score; 1: 3 fibrosis score; 2: 4 fibrosis score; 3: 5–6 fibrosis score | -0.51 | 0.18 | 0.005 | 0.59 (0.41–0.85) |
| Steatosis | 0: absent; 1: present | -0.67 | 0.27 | 0.014 | 0.50 (0.29–0.87) |
| γ -glutamyltransferase | 0: normal; 1: elevated | -0.63 | 0.28 | 0.028 | 0.53 (0.30–0.93) |

Adjusted for baseline platelet count.

L' OR approssima il rischio relativo se il rischio basale è basso ($< 10\%$)

31 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici



Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study

Lancet 2001; 357: 848–51

Table 3: Hazards ratios of coronary heart disease and stroke **Modello di Cox**
Incidence associated with 24 h urinary sodium excretion

| Incident event | Number of participants | Hazard ratio (95%CI)* | Hazard ratio (95% CI)† |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Men | | | |
| Coronary heart disease (n=98) | 1145 | 1.34 (1.07–1.68) | 1.34 (1.06–1.70) |
| Stroke (n=43) | 1161 | 1.14 (0.78–1.66) | 1.00 (0.68–1.47) |
| Women | | | |
| Coronary heart disease (n=30) | 1257 | 1.30 (0.79–2.14) | 1.35 (0.77–2.35) |
| Stroke (n=41) | 1259 | 1.39 (0.93–2.07) | 1.34 (0.87–2.07) |
| Men and women together‡ | | | |
| Coronary heart disease (n=128) | 2402 | 1.33 (1.08–1.63) | 1.34 (1.08–1.67) |
| Stroke (n=84) | 2420 | 1.23 (0.94–1.62) | 1.13 (0.84–1.51) |

*Adjusted for age and study year.

†Adjusted for age, study year, smoking, serum total and HDL cholesterol, systolic blood pressure, and body mass index.

‡Adjusted also for sex.

32 Gallo Metodologia clinica_Modelli prognostici

