

## 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\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## I metodi per la misura della diagnosi

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 i tassi standardizzati con il metodo diretto e indiretto
- Interpretare il significato dei principali modelli prognostici

2 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 1\_Analisi della sopravvivenza



## 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 vanno combinate insieme per determinare un profilo di rischio dell'individuo (approccio multivariato)

3 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## Il CLIP score per l'epatocarcinoma

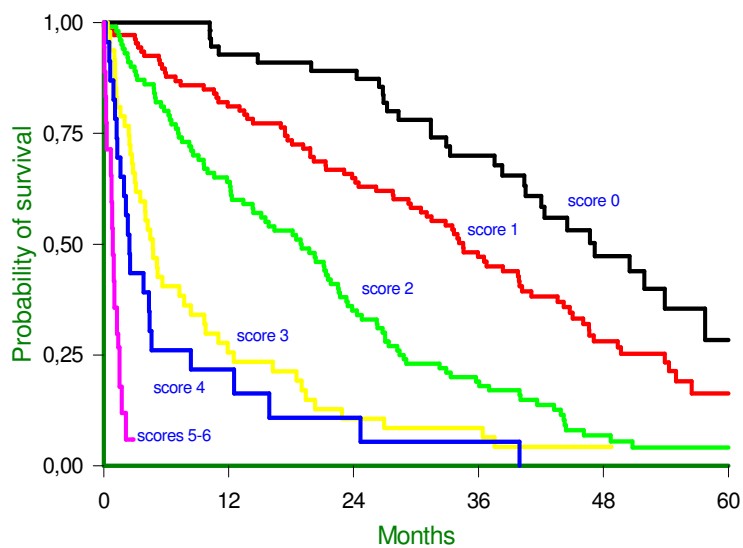
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Tumor morphology	Uninodular and size ≤ 50%	Multinodular and size ≤ 50%	Massive or size > 50%
αFP (ng/ml)	< 400	≥ 400	
VPT	No	Yes	

The Clip Investigators, Hepatology 1998

5 C. Gallo\_SISMEC - Biostatistica per la ricerca e la pratica clinica - Roma 20.11.2008



## Il CLIP score per l'epatocarcinoma



6 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



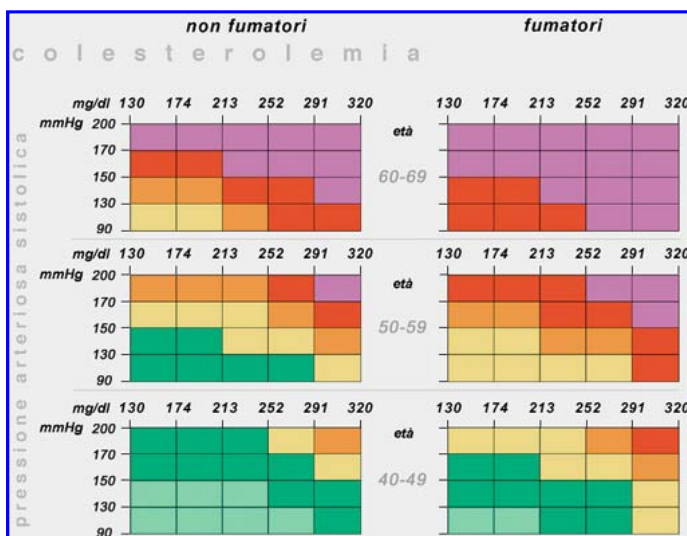
## L'indice di APGAR per la vitalità del neonato

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

7 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## La prognosi

### Prognosi

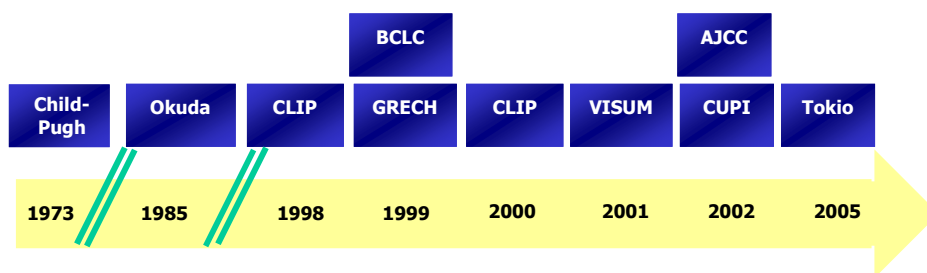
Predizione della durata, decorso ed esito di una malattia in un individuo

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

9 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## Indici prognostici per l'epatocarcinoma



10 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



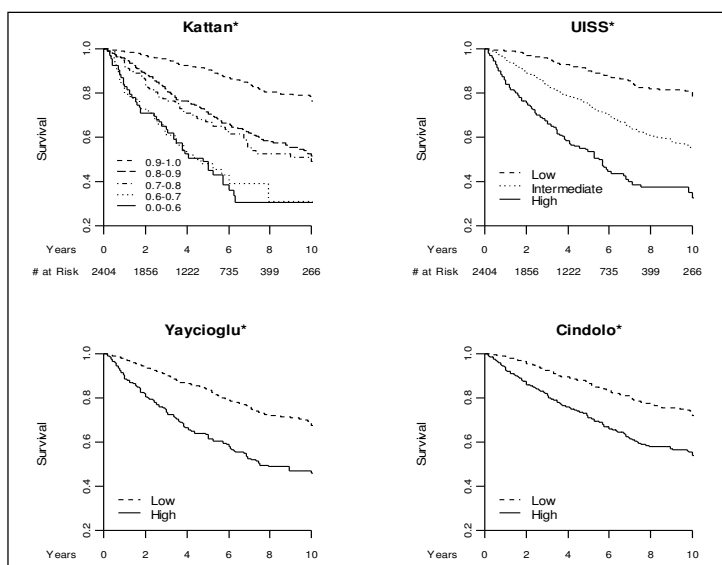
## Confronto di 4 modelli prognostici per il Ca renale

	Kattan	UISS	Yaycioglu	Cindolo
Year of publication	2001	2002	2001	2003
Date of Surgery	1989-98	1989-99	1990-99	1987-02
Type of surgery	Part/Rad	Part/Rad	Part/Rad	Part/Rad
Laterality of tumours	unilateral	unilateral	unilateral	unilateral
Histology type	all	all	n.a.	all
1997 T stages	1-3	1-4	1-3	1-3
Nodal involvement or distant metastasis	no	yes	no	no
End points	5y RFS	OS	RFS	RFS
Number of categories	nomogram	3	2	2
Variables	Symptoms Histology Tumour size Pathol. stage	Pathol. Stage Fuhrman's grade, ECOG PS	Symptoms Clinical size	Symptoms Clinical size

11 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



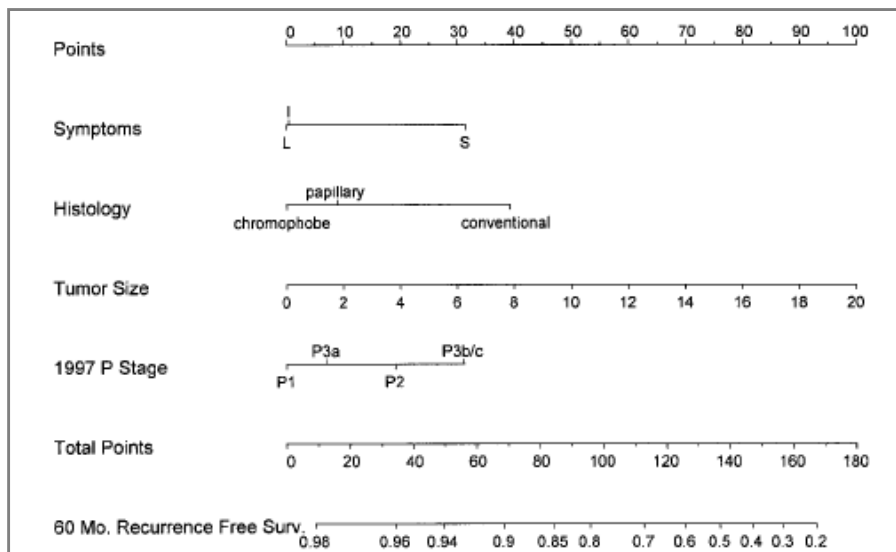
## Confronto di 4 modelli prognostici per il Ca renale



12 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## Nomogramma di Kattan per il carcinoma renale



13 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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?**

14 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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**)?

15 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



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

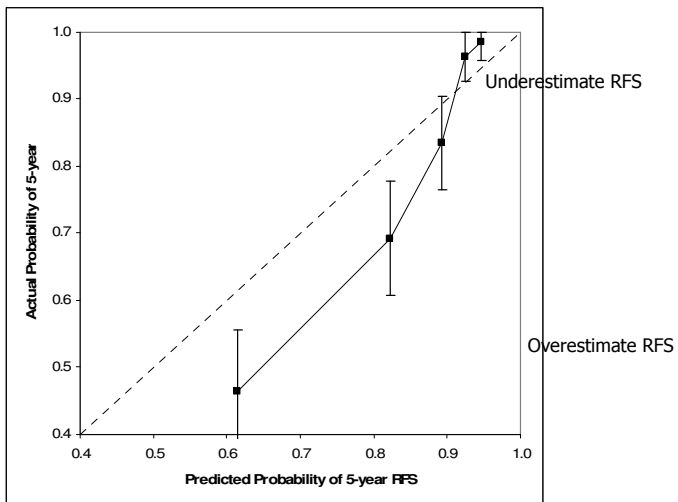
	Overall survival		Recurrence free survival §	
	AUC	(CI)	AUC	(CI)
<b>Kattan</b>	0.706	(0.681, 0.731)	0.807	(0.777, 0.835)
<b>UISS</b>	0.683	(0.661, 0.705)	0.782	(0.752, 0.812)
<b>Yaycioglu</b>	0.589	(0.566, 0.611)	0.651	(0.609, 0.691)
<b>Cindolo</b>	0.615	(0.592, 0.636)	0.672	(0.640, 0.704)

**Discriminazione**

16 C. Gallo\_ SISMEC - Biostatistica per la ricerca e la pratica clinica – Roma 20.11.2008



### Nomogramma di Kattan: calibrazione



Quintiles of predicted probabilities

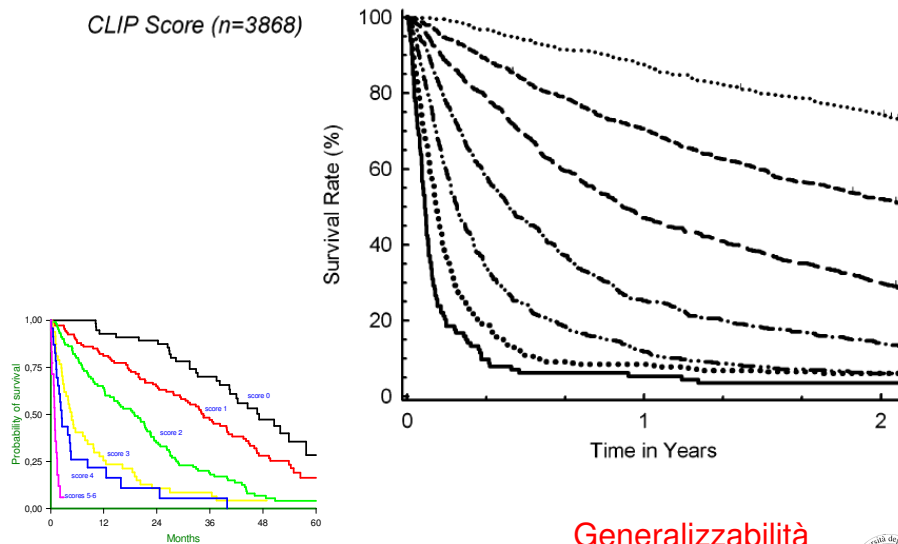
Calibrazione

17 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



### Is the Cancer of the Liver Italian Program system an adequate weighting for survival of hepatocellular carcinoma? Evaluation of intrascore prognostic value among 36 subgroups

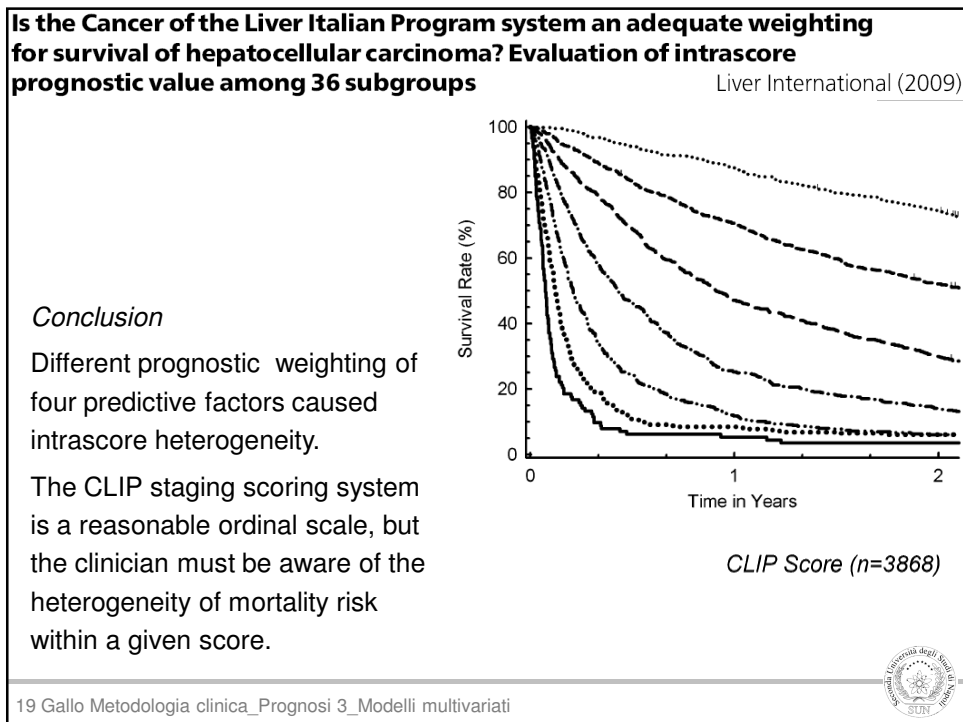
Liver International (2009)



Generalizzabilità

18 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



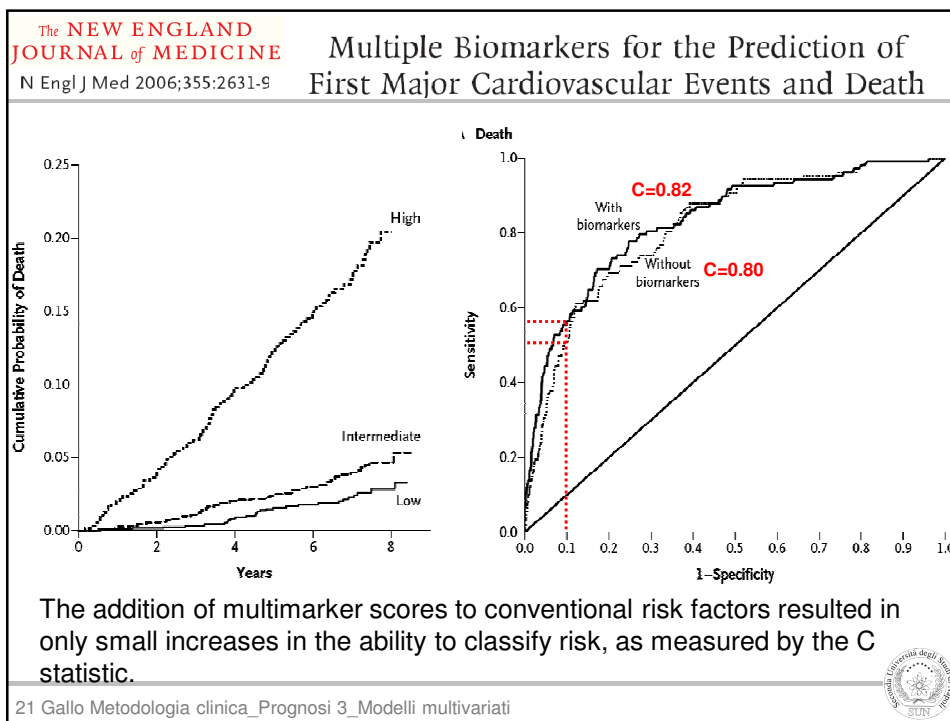


## La prognosi

### 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?**



## 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)?**

22 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati

**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

	Controllo	Tamoxifene	RRR
N+	49,8		
N-	32,4		

←→ F. presente    ←→ F. assente

**Lo stato linfonodale è un forte fattore prognostico**

23 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati

**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

	Controllo	Tamoxifene	RRR
N+	49,8	36,0	43 (5)
N-	32,4	18,6	49 (6)

←→ F. presente    ←→ F. assente

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

24 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati

**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

	Controllo	Tamoxifene	RRR
ER+	38,2		
ER--	44,1		

←→ F. presente    ←→ F. assente

**La positività agli estrogeni è un modesto fattore prognostico**

25 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



**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

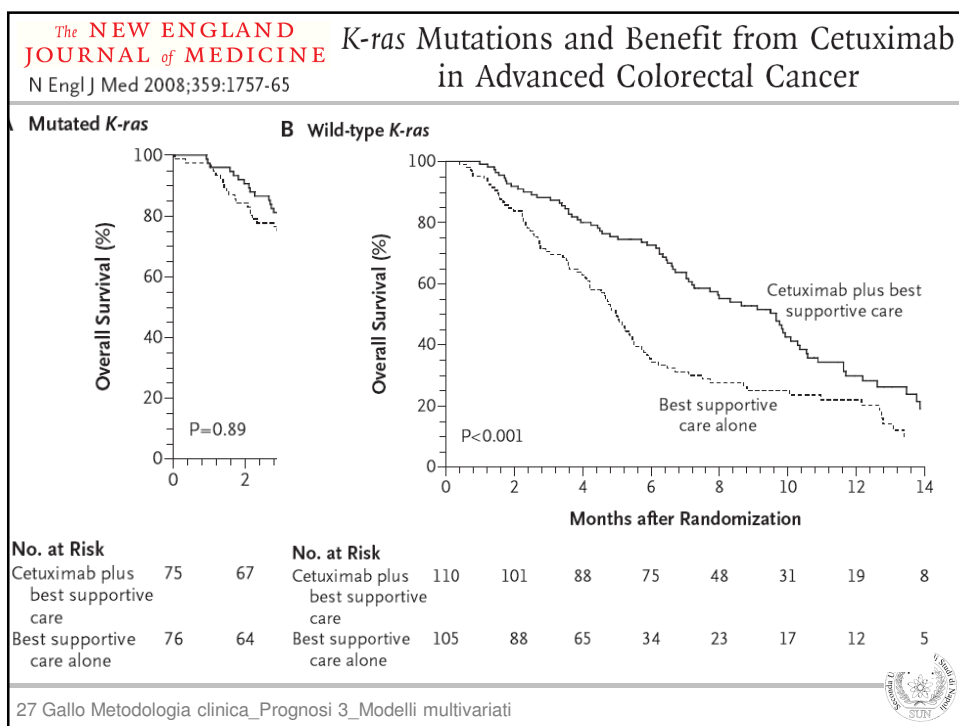
	Controllo	Tamoxifene	RRR
ER+	38,2	23,3	50 (4)
ER-	44,1	42,8	6 (11)

←→ F. presente    ←→ F. assente

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

26 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati





## 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 ( $\geq 10$  per ogni variabile)

28 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati

### Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial<sup>☆</sup>

Journal of Hepatology 41 (2004) 474–481

The aims were ... (2) to identify predictors of response to treatment. Variables significant ( $P < 0.05$ ) on univariate analysis were included in a **multivariate logistic regression** model.

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

Variable	Code	$\beta$	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: $\leq 50$ 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)
$\gamma$ -glutamyltransferase	0: normal; 1: elevated	-0.63	0.28	0.028	0.53 (0.30–0.93)

Adjusted for baseline platelet count.

29 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



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

Lancet 2001; 357: 848–51

We used **Cox proportional hazards model** for multivariate analyses. Association of sodium excretion with the endpoints was analysed by estimation of the **hazards ratios** per 100 mmol increase in 24 h urinary sodium excretion. All analyses were **adjusted for** age and study year, and sex when analyses included both sexes combined, and for serum total cholesterol, serum HDL cholesterol, blood pressure, body mass index, and smoking.

30 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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.

31 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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

32 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



## 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

33 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



### Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial<sup>☆</sup>

Journal of Hepatology 41 (2004) 474–481

The aims were ... (2) to identify predictors of response to treatment. Variables significant ( $P < 0.05$ ) on univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model.

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

Variable	Code	$\beta$	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: $\leq 50$ 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)
$\gamma$ -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 ( $< 10\%$ )

34 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



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

*Lancet* 2001; **357**: 848–51

We used **Cox proportional hazards model** for multivariate analyses. Association of sodium excretion with the endpoints was analysed by estimation of the **hazards ratios** per 100 mmol increase in 24 h urinary sodium excretion. All analyses were **adjusted for** age and study year, and sex when analyses included both sexes combined, and for serum total cholesterol, serum HDL cholesterol, blood pressure, body mass index, and smoking.

35 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



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

*Lancet* 2001; **357**: 848–51

Incident event	Number of participants	Hazard ratio (95%CI)*	Hazard ratio (95% CI)†
<b>Men</b>			
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)
<b>Women</b>			
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)
<b>Men and women together‡</b>			
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.

**Table 3: Hazards ratios of coronary heart disease and stroke incidence associated with 24 h urinary sodium excretion**

36 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



### Prognostic Value of Serum Biological Markers in Patients with Hepatocellular Carcinoma<sup>1</sup>

Clinical Cancer Research Vol. 7, 3504–3509, November 2001

Our aim in this study was to confirm the apparent prognostic role of the serum levels of sICAM-1, sIL-2R, IL-6, and anti-p53 and to assess whether the addition of any of the above serum markers could further improve the prognostic power of the CLIP score.

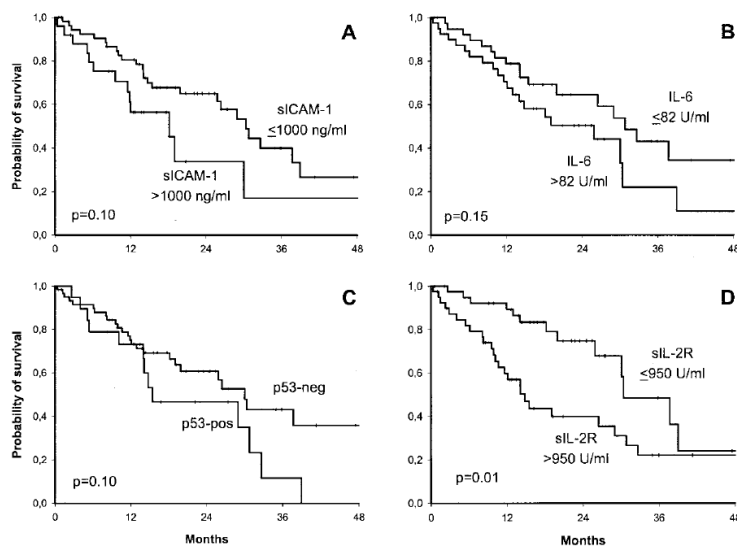
Multivariate survival analysis was performed by using the Cox proportional hazards model involving one biological variable and the CLIP score

37 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



### Prognostic Value of Serum Biological Markers in Patients with Hepatocellular Carcinoma<sup>1</sup>

Clinical Cancer Research Vol. 7, 3504–3509, November 2001



38 Gallo Metodologia clinica\_Prognosi 3\_Modelli multivariati



**Prognostic Value of Serum Biological Markers in Patients with  
Hepatocellular Carcinoma<sup>1</sup>**

Clinical Cancer Research Vol. 7, 3504–3509, November 2001

*Table 4* Multivariate survival analysis

Covariates	HR <sup>a</sup> (95% CI)	P
sICAM-1 (>1000 vs. ≤1000) CLIP score	1.09 (0.51–2.32) 1.58 (1.26–1.98)	0.82 0.0001
sIL-2R (>950 vs. ≤950) CLIP score	1.51 (0.76–3.01) 1.53 (1.22–1.91)	0.24 0.0002
IL-6 (>82 vs. ≤82) CLIP score	1.18 (0.62–2.27) 1.57 (1.27–1.95)	0.61 <0.0001
p53 (<0.90 vs. ≥0.90) CLIP score	1.36 (0.69–2.67) 1.58 (1.27–2.67)	0.37 <0.0001

<sup>a</sup> HR, hazards ratio.

