

II Workshop CPO di Primavera

Aggiornamento dei Migliori Modelli di Prognosi per il Tumore alla Prostata Metastatico in una Coorte Italiana

Nicolás Destefanis

Unità di Epidemiologia dei Tumori
nicolas.destefanis@unito.it

7 Maggio 2024



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

Il tumore alla prostata è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali.

Nel 2023, secondo il report dell'AIOM¹, sono circa 564.000 gli uomini in Italia con una diagnosi di tumore della prostata, rendendolo il tumore più frequente nell'uomo (19.8% di tutti i tumori maschili).

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è pari al 91%.

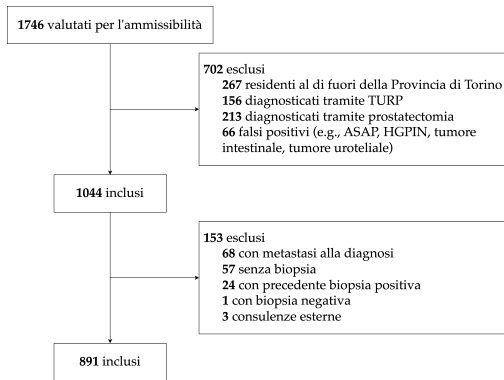
¹Associazione Italiana di Oncologia Medica

Il tumore alla prostata è una malattia molto eterogenea, che comprende sia tumori indolenti che aggressivi.

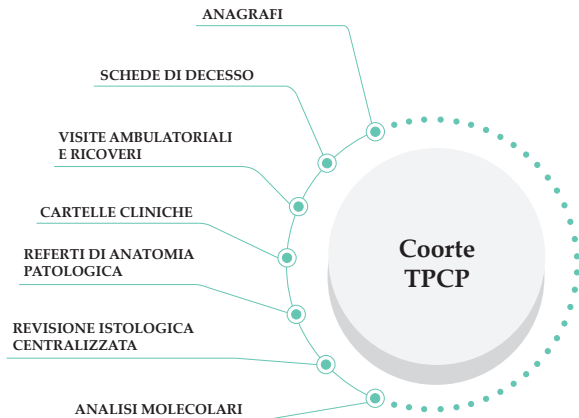
Scelta del trattamento meno chiara, è necessario ponderare gli effetti collaterali a breve e lungo termine rispetto al rischio di metastasi e di morte.

Esistono pochi modelli validati su casistiche italiane che predicano la sopravvivenza del paziente e che guidino il processo decisionale sul trattamento della malattia.

La coorte TPCP include pazienti consecutivi non metastatici e con prima biopsia positiva per tumore alla prostata valutata tra il 2008 e il 2013 presso i due reparti di Anatomia Patologica della “A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino”.



La coorte TPCP è così strutturata:



L'utilizzo di un disegno retrospettivo permette il follow-up per diversi outcome di interesse:

Coorte TPCP	
<i>n</i> = 891	
<i>Esito Primario</i>	
Tumore alla Prostata Metastatico	99
<i>Esiti Secondari</i>	
Tumore alla Prostata Letale	56
Mortalità Complessiva	301
<i>Tempo di Follow-up (anni)</i>	
Mediana (IQR)	10.4 (8.2, 12.0)

	Punteggi		Nomogrammi	
	D'Amico	CAPRA	PREDICT Prostate*	MSKCC
<i>Età</i>		•	•	•
<i>PSA¹</i>	•	•	•	•
<i>ISUP²</i>	•	•	•	•
<i>cT</i>	•	•	•	•
<i>PBP³</i>		•	•	
<i>Numero di Core Positivi</i>				•
<i>Numero di Core Negativi</i>				•
<i>Comorbidità</i>			•	

¹PSA, prostate-specific antigen; ²ISUP, International Society of Urological Pathologists; ³PBP, percentuale di biopsia positiva.

*Tra le variabili di PREDICT Prostate abbiamo escluso il trattamento primario nei primi 12 mesi.

Per sopperire alla presenza di dati mancanti, abbiamo usato l'*imputazione multipla* a livello del paziente.

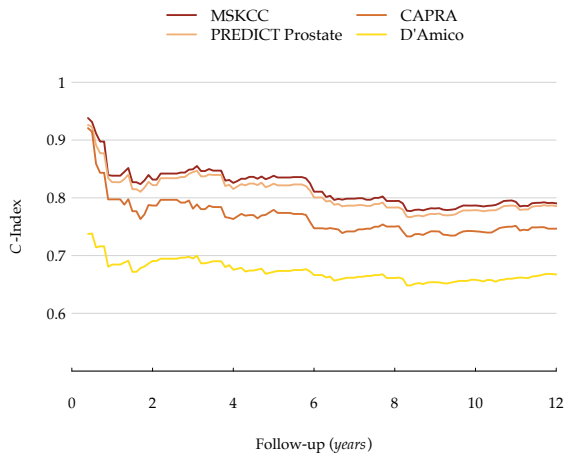
Abbiamo sviluppato due modelli di Cox causa-specifici per tenere conto di rischi competitivi:

- per i due punteggi (D'Amico e CAPRA) abbiamo implementato i modelli con lo score come unica covariata;
- per i due nomogrammi (PREDICT Prostate e MSKCC) abbiamo usato direttamente le variabili.

Tutti i modelli sono stati validati internamente tramite *bootstrap sampling*.

Nota

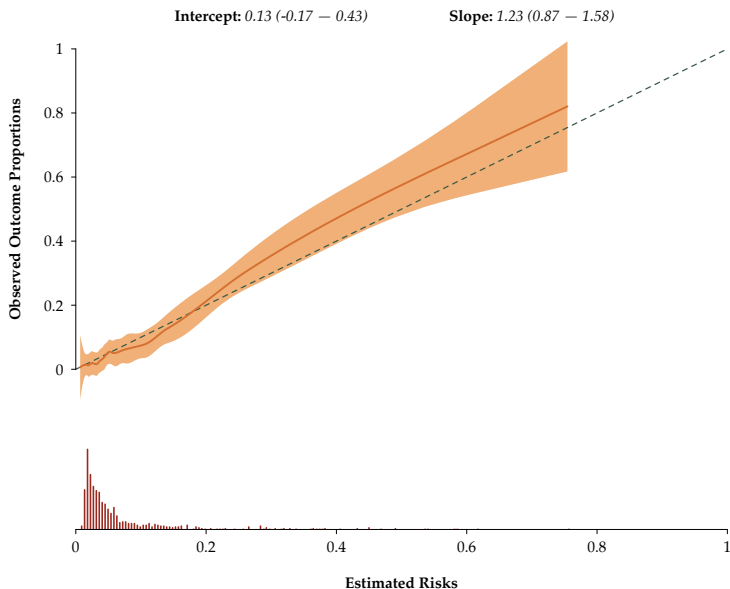
L'inclusione di indice di deprivazione sociale e comorbidità alla diagnosi non hanno influito nella calibrazione e discriminazione per l'evento di progressione metastatica.



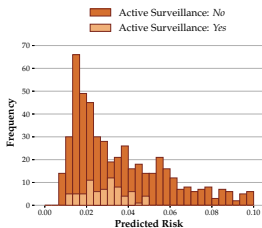
	C-Index (95% CI)
MSKCC	0.83 (0.76 – 0.89)
PREDICT Prostate	0.82 (0.77 – 0.87)
CAPRA	0.77 (0.70 – 0.83)
D'Amico	0.68 (0.63 – 0.74)

Calibration Plot – MSKCC

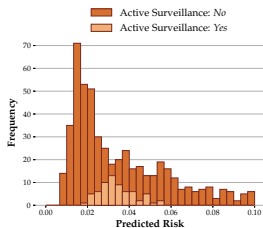
Progressione Metastatica a Cinque Anni



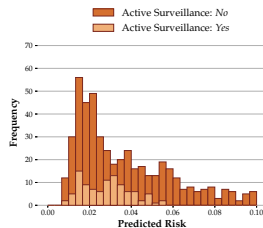
Rischio predetto da MSKCC a confronto con diversi programmi di selezione per la sorveglianza attiva.



(1)



(2)



(3)

- ① ≤ 75 anni; cT1c oppure cT2a; PSA ≤ 10 ng/ml; ISUP = 1 oppure ISUP = 2 per i pazienti con età superiore ai 70 anni; basso numero massimo di core positivi.
- ② cT1 oppure cT2; PSA ≤ 10 ng/ml; ISUP = 1.
- ③ cT1 oppure cT2; PSA ≤ 10 ng/ml; ISUP = 1 oppure ISUP = 2 con massimo due core positivi, ciascuno contenente al massimo il 10% di componente Gleason 4.

- 1 Sviluppi metodologici sulla modellizzazione dei regimi di trattamento, variabili nel tempo, nei modelli di prognosi (scenari controfattuali del trattamento).
- 2 Migliorare gli attuali modelli prognostici attraverso un'avanzata modellizzazione statistica con l'incorporazione di nuove variabili prognostiche, tra cui:
 - nuove caratteristiche istopatologiche estratte dai vetrini digitalizzati attraverso modelli di Deep Learning;
 - marcatori di metilazione del DNA del tessuto tumorale.

- Abbiamo aggiornato modelli prognostici per migliorare la precisione delle decisioni cliniche alla diagnosi.
- Questi strumenti possono per esempio aiutare a identificare pazienti adatti alla sorveglianza attiva.

Ringraziamenti

Lorenzo Richiardi

Daniela Zugna

Valentina Fiano

Michelangelo Fiorentino

Francesca Giunchi

Luca Lianas

Mauro Del Rio

Francesca Frexia

Luca Pireddu

Luca Molinaro

Mauro Papotti

Paola Cassoni

Paolo Gontero

Giancarlo Marra

Marco Oderda

Umberto Ricardi

Giuseppe Carlo Iorio

Piero Fariselli

Andreas Pettersson

Renata Zelic

Olof Akre

Con il finanziamento di



Coorte TPCP		
	<i>n</i> = 891	%
<i>Età alla diagnosi (anni)</i>		
Mediana (IQR)	69.0 (64.0, 74.0)	–
<i>PSA (ng/mL)</i>		
Mediana (IQR)	6.7 (5.0, 10.0)	–
Missing	23	–
<i>Main cT</i>		
cT1	366	44.5
cT2	288	35.0
≥cT3	169	20.5
Missing	68	–
<i>Detailed cT</i>		
cT1c	366	44.5
cT2a	106	12.9
cT2b	39	4.7
cT2ab	39	4.7
cT2c	104	12.6
≥cT3	169	20.5
Missing	68	–

Coorte TPCP		
	<i>n</i> = 891	%
<i>ISUP Grade</i>		
1	124	14.0
2	287	32.5
3	165	18.7
4	225	25.5
5	82	9.3
Missing	8	–
<i>Percentuale di Biopsie Positive</i>		
Mediana (IQR)	3.0 (1.0, 5.0)	–
Missing	56	–
<i>Numero di Core Positivi</i>		
Mediana (IQR)	8.0 (11.0, 14.0)	–
Missing	56	–
<i>Numero di Core Negativi</i>		
Mediana (IQR)	20.0 (10.0, 35.7)	–
Missing	56	–

	Coorte TPCP	
	n = 891	%
<i>Comorbidità</i>		
Myocardial Infarction	21	2.4
Congestive Heart Failure	13	1.5
Peripheral Vascular Disease	21	2.4
Cerebrovascular Disease	15	1.7
Chronic Pulmonary Disease	24	2.7
Liver Disease (Mild)	9	1.0
Diabetes (Mild to Moderate)	19	2.1
Renal Disease	16	1.8
Any Malignancy (including Lymphoma and Leukaemia)	44	4.9
Metastatic Solid Tumor	9	1.0
Altro	5	0.6
<i>Charlson-Romano Comorbidity Index</i>		
0	447	50.2
1	36	4.0
2	86	9.7
<i>Senza precedente ammissione</i>	322	36.1

	Coorte TPCP	
	n = 891	%
<i>Indice di Deprivazione Sociale</i>		
Basso	280	31.4
Medio	280	31.4
Alto	331	37.1

Variable	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Age	1.0171	1.0166	1.0176
PSA	1.1990	1.1134	1.2911
PSA (RCS1)	0.9987	0.9987	0.9987
PSA (RCS2)	1.0032	1.0031	1.0032
ISUP 2	0.4448	0.2670	0.7408
ISUP 3	0.9541	0.5981	1.5221
ISUP 4	1.8951	1.2966	2.7700
ISUP 5	4.0136	2.5881	6.2243
cT 2a	1.3950	1.0111	1.9246
cT 2b	0.7175	0.3170	1.6237
cT 2c	1.7385	1.3667	2.2114
cT 3	2.4146	2.0450	2.8510
Number of positive cores	0.9891	0.9850	0.9931
Number of negative cores	0.9583	0.9568	0.9597

- I modelli di predizione in ambito clinico hanno lo scopo di predire il rischio di un esito avverso in base alle caratteristiche del paziente note al momento della diagnosi: la bontà di un algoritmo di predizione potrebbe variare al variare della popolazione a cui è applicato o alla finestra temporale nel quale è applicato.
- La variabilità nel regime di trattamento nel tempo introduce associazioni differenti tra i predittori identificati e l'esito d'interesse e questo comporta un effetto sulla bontà dell'algoritmo di predizione.
- È necessario usare i dati correnti riformulando il problema di predizione in termini controfattuali: il modello di predizione deve quindi essere generato al fine di predire un rischio controfattuale, cioè cosa accadrebbe se potessimo intervenire sull'assegnazione del trattamento.

Quale sarebbe il rischio di metastasi/mortalità per tumore alla prostata nel tempo se, ad esempio, tutti gli individui o nessun individuo avesse accesso a uno specifico trattamento (e.g., prostatectomia)?