

*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'AIOM<sup>1</sup>, 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%.

---

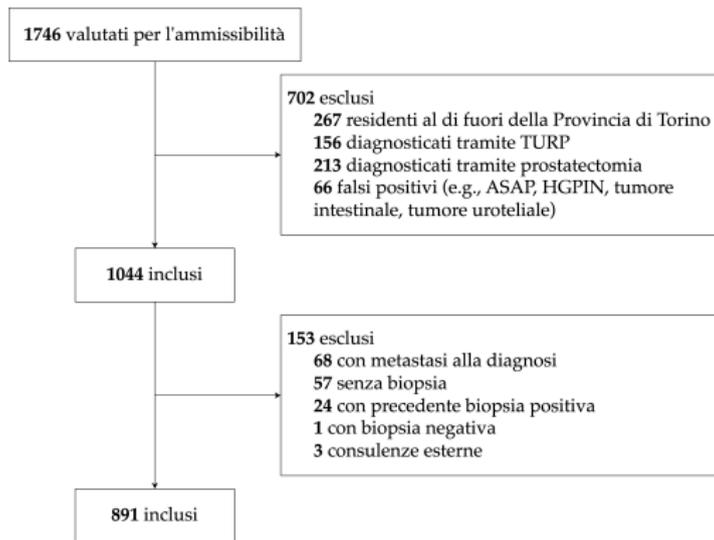
<sup>1</sup>Associazione Italiana di Oncologia Medica

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

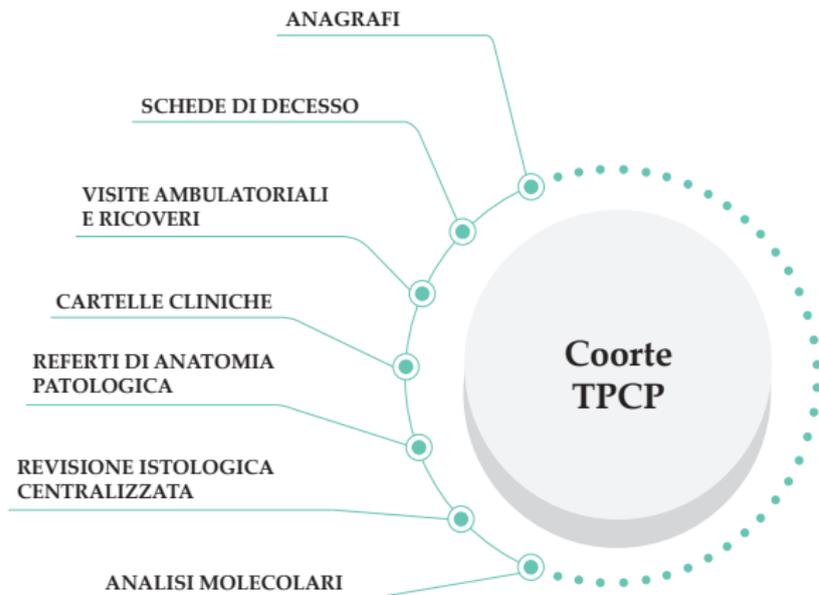
Scelta del trattamento meno chiara, è necessario ponderare gli effetti collaterali a breve e lungo termine rispetto al rischio di metastasi e di morte.

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:

<b>Coorte TPCP</b>	
<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>PSA<sup>1</sup></i>	•	•	•	•
<i>ISUP<sup>2</sup></i>	•	•	•	•
<i>cT</i>	•	•	•	•
<i>PBP<sup>3</sup></i>		•	•	
<i>Numero di Core Positivi</i>				•
<i>Numero di Core Negativi</i>				•
<i>Comorbidità</i>			•	

<sup>1</sup>PSA, prostate-specific antigen; <sup>2</sup>ISUP, International Society of Urological Pathologists; <sup>3</sup>PBP, 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.

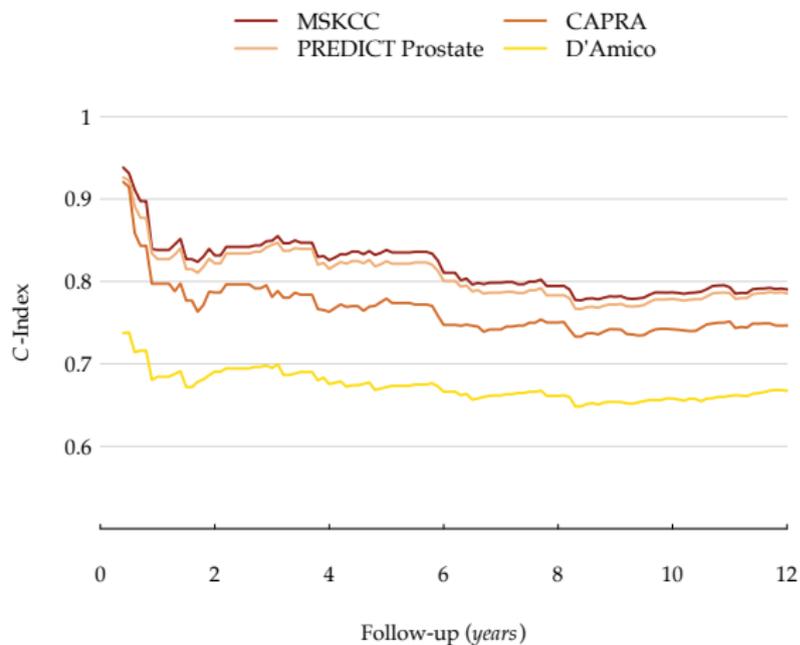
Abbiamo sviluppato due modelli di Cox causa-specifici per tenere conto di rischi competitivi:

- 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

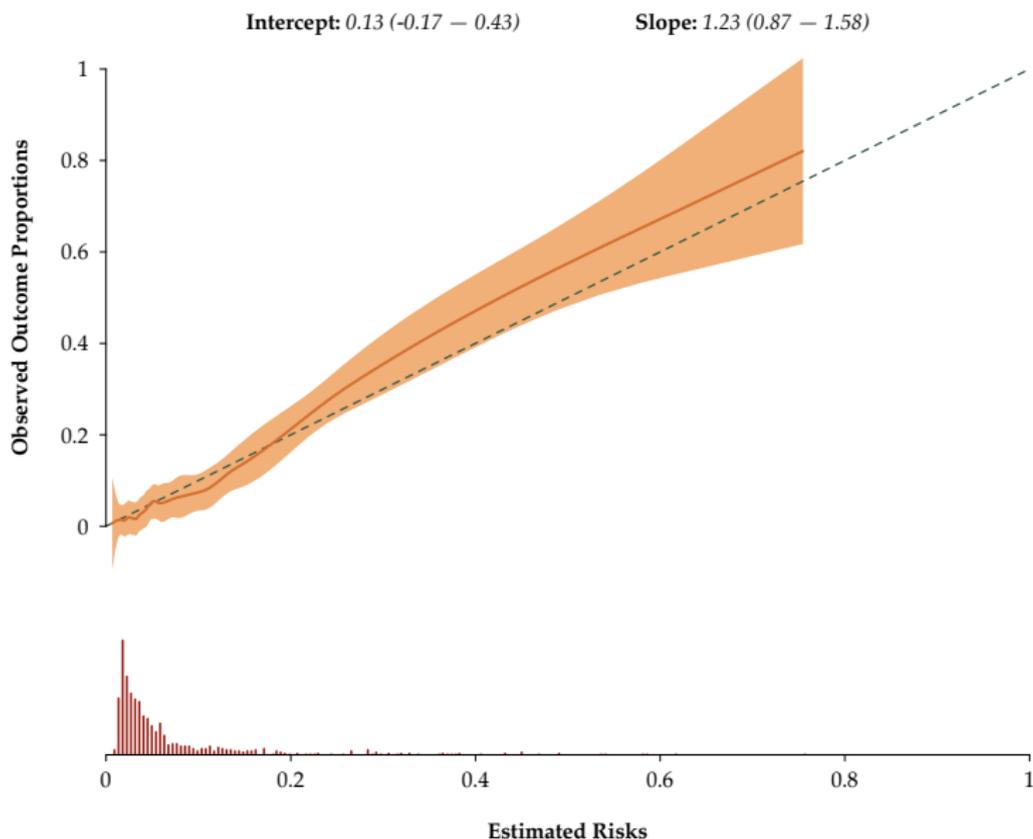
*L'inclusione di indice di deprivazione sociale e comorbidità alla diagnosi non hanno influito nella calibrazione e discriminazione per l'evento di progressione metastatica.*



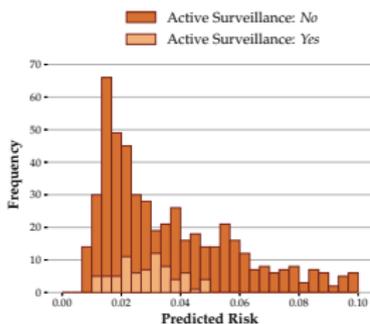
	<b>C-Index (95% CI)</b>
MSKCC	0.83 (0.76 – 0.89)
PREDICT Prostate	0.82 (0.77 – 0.87)
CAPRA	0.77 (0.70 – 0.83)
D'Amico	0.68 (0.63 – 0.74)

# Calibration Plot – MSKCC

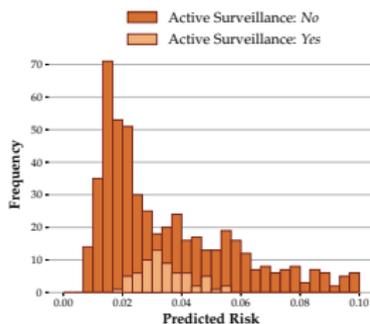
## Progressione Metastatica a Cinque Anni



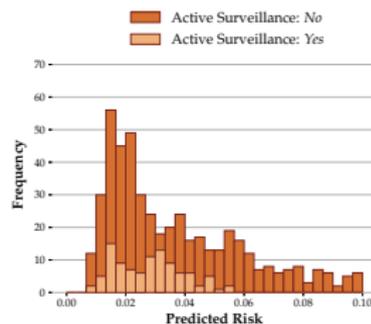
Rischio predetto da MSKCC a confronto con diversi programmi di selezione per la sorveglianza attiva.



(1)



(2)



(3)

- ①  $\leq 75$  anni; cT1c oppure cT2a; PSA  $\leq 10$  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  $\leq 10$  ng/ml; ISUP = 1.
- ③ cT1 oppure cT2; PSA  $\leq 10$  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)?*