

S1 - NEW MEASURES FOR EVALUATING OF TIME-DEPENDENT PROGNOSTIC BIOMARKERS [A. VESTRI]

Borsista FILAS: Danilo ALUNNI FEGATELLI, Laurea Specialistica in Statistica per la Biomedicina, l'Ambiente e la Tecnologia; Dottorato di Ricerca in Statistica Metodologica.

Data di attivazione della borsa di studio (6 mesi): novembre 2016.

Un biomarcatore (o marcatore biologico) è un indicatore biologico, genetico o biochimico che può essere messo in relazione con l'insorgenza o lo sviluppo di una certa patologia, come la presenza di un agente infettivo o l'esistenza di un particolare tumore. Un buon biomarcatore deve possedere alto valore prognostico e predittivo, ossia essere in grado di predire l'insorgenza di una malattia. Le caratteristiche richieste a un buon marcatore biologico sono: (a) una correlazione specifica con la malattia; (b) un'adeguata predittività sul tipo di trattamento e sulla risposta; (c) la possibilità di effettuare la determinazione con precisione, in tempi brevi; (d) essere relativamente insensibile a errori di campionamento. Negli ultimi anni la valutazione delle performance prognostiche e/o diagnostiche relative ai biomarcatori ha assunto un ruolo importante per lo studio di metodi statistici avanzati e complessi. Infatti, sempre più spesso le diagnosi mediche, la scelta dei trattamenti, e la valutazione del rischio dei pazienti sono basate sulla valutazione dei punteggi relativi a specifici biomarcatori.

I biomarcatori possono essere utilizzati per diversi fini tra i quali:

- Screening al fine di identificare i pazienti a rischio aumentato di esito sfavorevole per definire un intervento profilattico o test diagnostici di approfondimento.
- Diagnosi al fine di stabilire una diagnosi per consentire una terapia adeguata, in modo più accurato, più rapido o meno costoso di altri metodi disponibili
- Stratificare il rischio cioè identificare i sottogruppi di pazienti, all'interno di un particolare gruppo diagnostico, che può trarre beneficio o danno da uno specifico trattamento
- Monitorare ovvero misurare la risposta ad un intervento che permetta di modulare la dose e la durata del trattamento
- Endpoint surrogato fornire una misura più sensibile delle conseguenze di un trattamento che consenta di sostituirla ad una diretta valutazione dell'esito del paziente

L'obiettivo del progetto è quello di valutare l'accuratezza prognostica relativa ad un biomarcatore, in particolare di agenti patogeni e di contaminanti ambientali, tempo-dipendente osservato cioè in diversi istanti temporali pre-specificati. A tale scopo, sono state riformulate le definizioni di sensibilità, specificità, curve ROC e net reclassification index (NRI) tempo dipendenti che possono quindi prendere in considerazione i biomarcatori o punteggi che vengono ripetutamente misurati in diversi punti temporali pre-specificati. Queste nuove misure proposte, sfruttano le informazioni contenute nelle diverse misurazioni del biomarker nei vari tempi piuttosto che utilizzare solo quelle relative alla prima visita.

In Farcomeni e Barbati¹, i contributi metodologici sono evidenziati sia attraverso uno studio di simulazione che mediante un'applicazione a dati reali relativa a pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. In particolare, nell'analisi dei dati reali, lo scopo era quello di valutare se misurazioni ripetute della disfunzione ventricolare destra potessero aumentare le capacità prognostiche relative ad un evento cardiaco (mortalità/trapianto di cuore urgente). In questo lavoro gli autori fanno vedere che, sfruttando le informazioni relative alla traiettoria del nuovo biomarker (disfunzione ventricolare destra SI/NO) si ha una maggiore accuratezza nella classificazione del rischio rispetto alla classificazione basata sulla sola prima misurazione (vedi Tabella 1).

Le prestazioni di questi marcatori biologici vengono continuamente monitorate ed eventualmente migliorate con l'aggiunta di nuovi marcatori. Esiste una vasta letteratura sulla valutazione di marcatori prognostici e diagnostici. Per una panoramica generale si veda il libro di Pepe².

Infine, spesso la risposta del singolo marcatore è insoddisfacente ai fini diagnostici e prognostici questo perché il limite del biomcatore risiede spesso nella dipendenza da un elevato numero di variabili che possono influire sulla sua concentrazione e forma, alterandone la predittività. Si può ricorrere quindi a strategie multimarker, fondate sulle prove (o sulle ipotesi) di una moltiplicazione del potere predittivo fornita dall'uso combinato di indicatori biochimici.

	1/2 NRI	NRI events	NRI non-events
$s = 1$	0.126 (-0.047; 0.284) $p = 0.153$	-0.336 (-0.632; 0.442) $p = 0.186$	0.590 (0.446; 0.733) $p < 0.001$
$s = 2$	0.200 (0.014; 0.385) $p = 0.0348$	-0.161 (-0.562; 0.239) $p = 0.429$	0.561 (0.469; 0.653) $p < 0.001$
$s = 3$	0.200 (-0.108; 0.509) $p = 0.203$	-0.198 (-1.141; 0.746) $p = 0.681$	0.598 (0.375; 0.821) $p < 0.001$
$s = 4$	0.529 (0.164; 0.893) $p = 0.004$	0.316 (-0.402; 1.035) $p = 0.388$	0.742 (0.561; 0.922) $p < 0.001$

Tabella 1. 1/2 NRI, NRI per gli eventi, NRI per i non-eventi quando si comparano i modelli con e senza il biomarker utilizzando un diverso numero di visite; intervalli di confidenza al 95% nelle parentesi; p-values.

Bibliografia

1. Farcomeni, A. and Barbati, G. (2016). Prognostic assessment of repeatedly measured time-dependent biomarkers with application to dilated cardiomyopathy. Submitted to Biometrics.
2. Pepe, M.S. (2003). The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. Oxford University Press, Oxford.