

SGAP-MODEL E SGAP-SCORE: DUE TOOL PREDITTIVI DEL RISCHIO DI RICORRENZA DI FEOCROMOCITOMA DOPO CHIRURGIA RADICALE



Fabio Bioletto^{1*}, Mirko Parasiliti-Caprino¹, Chiara Lopez¹, Martina Bollati¹, Francesca Maletta², Marina Caputo³, Valentina Gasco¹, Antonio La Grotta⁴, Paolo Limone⁵, Giorgio Borretta⁶, Marco Volante⁷, Mauro Papotti², Massimo Terzolo⁸, Mario Morino⁹, Barbara Pasini¹⁰, Franco Veglio¹¹, Ezio Ghigo¹, Emanuela Arvat¹², Mauro Maccario¹

¹ Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ² Anatomia Patologica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ³ Endocrinologia, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara; ⁴ Endocrinologia e Ipertensione, Ospedale Cardinal Massaia, Asti; ⁵ Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, A.O. Ordine Mauriziano, Torino; ⁶ Endocrinologia e Metabolismo, A.O. Santa Croce and Carle, Cuneo; ⁷ Anatomia Patologica, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ⁸ Medicina Interna, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ⁹ Chirurgia Generale, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ¹⁰ Genetica Medica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ¹¹ Medicina Interna e Ipertensione, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino; ¹² Endocrinologia Oncologica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

* Corresponding author (fabio.bioletto@unito.it)

INTRODUZIONE

L'asportazione chirurgica radicale di un feocromocitoma è curativa in gran parte dei pazienti, ma il rischio di recidiva di malattia rimane comunque non trascurabile, anche a lungo termine. Varie caratteristiche genetiche, istologiche e cliniche sono state riconosciute come fattori prognostici di ricorrenza di malattia. Tuttavia, non risultava ancora disponibile alcun modello multifattoriale per una predizione integrata del rischio di recidiva.

METODI

I dati al baseline e al follow-up di 177 pazienti con feocromocitoma operato radicalmente sono stati raccolti retrospettivamente da nove centri piemontesi. Sulla base di tali dati, sono stati sviluppati e validati internamente due tool predittivi di ricorrenza di malattia, mediante tecniche di regressione supervisionata e di machine-learning.

RISULTATI

Lo studio ha arruolato 89 uomini (50.3%) e 88 donne (49.7%). Il follow-up mediano è stato di 79 mesi (IQR 50-119). La ricorrenza si è verificata in 28 pazienti: 7 con recidiva locale, 14 con nuovi tumori primari e 7 con metastasi a distanza. È stato costruito un modello predittivo multivariato secondo Cox, nel quale le variabili indipendentemente associate alla recidiva sono state la dimensione del tumore (HR 1.01, IC 95% 1.00-1.02), la positività al test genetico (HR 5.14, IC 95% 2.10-12.55), l'età (HR 0.97, IC 95% 0.94-0.99) e il punteggio PASS (HR 1.16, IC 95% 1.04-1.29). La performance predittiva di tale modello, valutata mediante Somers' D, è stata pari a 0.594, ed è risultata significativamente superiore a quella di ciascun predittore considerato singolarmente. La validazione interna mediante tecnica bootstrap ha stimato un optimistic bias del 6.3% e quindi rassicurato su una tendenza trascurabile all'overfit. Alla luce delle variabili coinvolte, questo modello è stato denominato SGAP-model (Size, Genetic, Age e PASS) (Figura 1). Uno strumento per il suo calcolo è stato reso disponibile online (https://github.com/fabiobioletto/SGAP_model_calculator) (Figura 2).

Al fine di derivare uno strumento predittivo di più semplice utilizzo nella pratica clinica, le variabili continue sono state dunque sottoposte a dicotomizzazione; i cut-off dotati di maggiore accuratezza sono stati i seguenti: > 50 mm per la dimensione del tumore, ≤ 35 anni per l'età e ≥ 3 per il PASS. È stato così creato un nuovo score prognostico (SGAP-score), strutturato su una scala a 8 punti, assegnando 1 punto per dimensioni del tumore > 50 mm, 3 punti per test genetici positivi, 1 punto per età ≤ 35 anni e 3 punti per PASS ≥ 3 (Tabella 1). La sua performance predittiva, valutata mediante Somers' D, è risultata pari a 0.577. Un clustering in 3 classi è stato infine derivato mediante algoritmo CART. Tale algoritmo ha raggruppato i pazienti in tre classi di rischio clinicamente rilevanti (rischio basso: 0-2 punti; rischio intermedio: 3-4 punti; rischio alto: 5-8 punti) (Tabella 2). Nella nostra coorte, la classe a basso rischio non ha mostrato alcun apparente rischio di recidiva, anche a lungo termine (100% di sopravvivenza libera da recidiva sia a 5 anni che a 10 anni). La classe a rischio intermedio ha mostrato una sopravvivenza libera da recidiva dell'89% a 5 anni e dell'84% a 10 anni. La classe ad alto rischio ha mostrato una sopravvivenza libera da recidiva del 70% a 5 anni e del 37% a 10 anni. Questa netta distinzione tra i rischi di ricorrenza è stata confermata al log-rank test (p<0.001) (Figura 3).

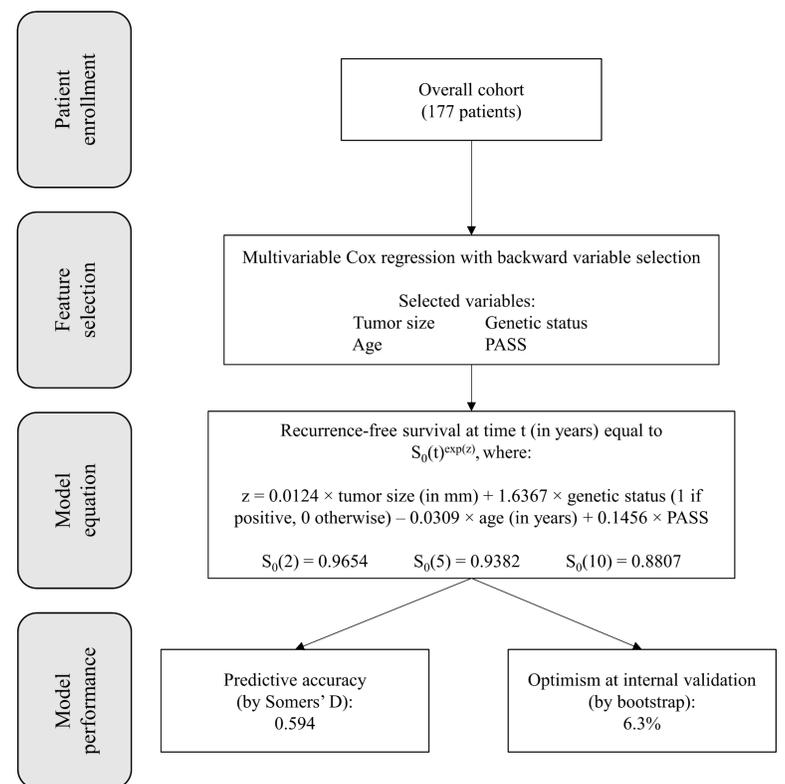


Figura 1. Processo di sviluppo e validazione interna dello SGAP-model.

Figura 2. Calcolo del recurrence-free survival a 2 anni, 5 anni e 10 anni sulla base dello SGAP-model, facendo uso del suo calcolatore online.

Parameter	Multivariable Cox Regression Coefficient	Normalized Coefficient	Points for SGAP-Score
Tumor size > 50 mm	+0.4874	$\frac{+0.4874}{+0.4874} = 1.0000$	+1
Positive genetic testing	+1.6617	$\frac{+1.6617}{+0.4874} = 3.4093$	+3
Age ≤ 35 years	+0.5838	$\frac{+0.5838}{+0.4874} = 1.1978$	+1
PASS ≥ 3	+1.4945	$\frac{+1.4945}{+0.4874} = 3.0663$	+3

Tabella 1. Assegnazione dei punti per lo SGAP-score sulla base dei coefficienti della regressione multivariata.

Risk Class as Identified Using the CART Algorithm	SGAP-Score	N of Patients	Recurrence-Free Survival at 2 Years	Recurrence-Free Survival at 5 Years	Recurrence-Free Survival at 10 Years
Low risk	0-2	49	100%	100%	100%
Intermediate risk	3-4	97	96%	89%	84%
High risk	5-8	31	74%	70%	37%

Tabella 2. Stima del recurrence-free survival a 2 anni, 5 anni e 10 anni sulla base delle classi di rischio dello SGAP-score.

CONCLUSIONI

Il presente studio è stato il primo a proporre due strumenti prognostici integrati per la predizione del rischio di recidiva post-chirurgica di feocromocitoma, basati sull'unione di dati genetici, istopatologici e clinici. Sono stati sviluppati, in parallelo, un calcolatore online e un sistema di punteggio semplificato, utili per la stratificazione del rischio di recidiva post-chirurgica di malattia. Questi strumenti possono essere utili per una più fine personalizzazione dell'intensità e della durata del follow-up dopo la resezione radicale del tumore primitivo.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Eur J Endocrinol. 2022 Feb 15;186(3):399-406. doi: 10.1530/EJE-21-0370
Biomedicines. 2022 Jun 3;10(6):1310. doi: 10.3390/biomedicines10061310

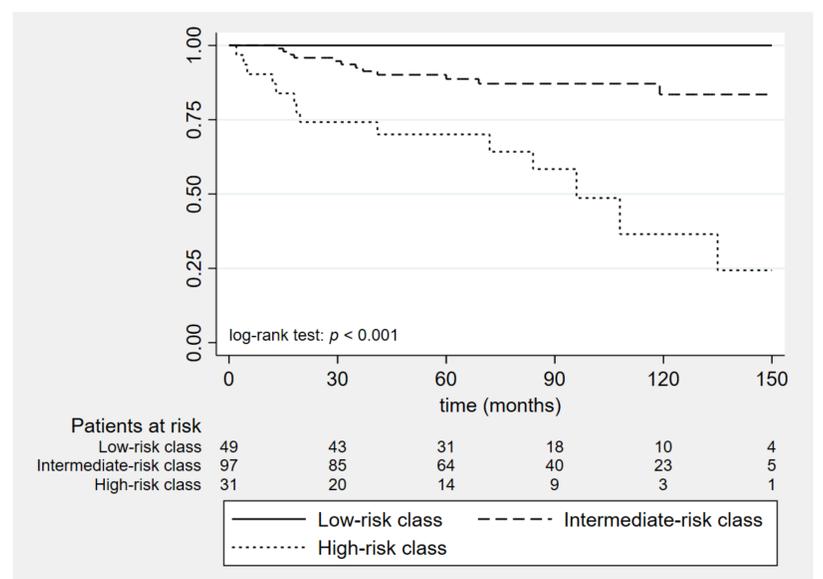


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier raffiguranti il recurrence-free survival sulla base delle classi di rischio dello SGAP-score.