

# Capítulo 6

## Artigos sobre Fatores Prognósticos

Fator prognóstico é qualquer característica do paciente ou do tumor que pode ser usado para se prever a história natural da neoplasia, naquele paciente, em termos de qualquer resultado previamente escolhido, como por exemplo, resposta a um tratamento, tempo de sobrevida global, etc.

Há muitas razões para se estudar os fatores prognósticos de uma determinada neoplasia: a capacidade de predição da evolução da doença, a alocação de paciente a grupos de risco diferenciados, a possibilidade de ajustamento na elegibilidade ou estratificação de pacientes incluídos em estudos clínicos, a possibilidade de ajustes estatísticos que permitam comparações mais adequadas e eventualmente possibilitem escolhas de diferentes tratamentos para grupos diversos de pacientes<sup>(1)</sup>.

No entanto, a tentativa de correlacionar características de pacientes ou da neoplasia a um desfecho escolhido não é tarefa fácil, como veremos em seguida.

Chamaremos de covariáveis os fatores e/ou características com possibilidade de associação com o desfecho. Ao desfecho chamaremos de variável de resultado que, em oncologia, é frequentemente a resposta a um determinado tratamento, o tempo de sobrevivência global ou sobrevivência livre de eventos tais como recidiva local ou à distância.

Uma das dificuldades dos estudos de fatores prognósticos está na categorização das covariáveis. Como qualquer variável, elas podem ser classificadas em quantitativas (discretas ou contínuas) e qualitativas (ordinais ou nominais), conforme já descrito no capítulo 3. As variáveis de resultado, por outro lado, geralmente são qualitativas nominais do tipo dicotômico, como por exemplo, resposta ao tratamento (sim ou não) ou variáveis datas, como por exemplo, tempo de sobrevida. Cada tipo de variável impõe abordagem estatística diferenciada.

Outra dificuldade é que a análise da correlação entre covariáveis e variável de resultado pertence ao campo de estudo da análise exploratória de dados e não há um modo único, e considerado ótimo, de se proceder a esta análise<sup>(2)</sup>.

Há, inclusive, controvérsias entre os estatísticos sobre a melhor metodologia a ser utilizada<sup>(3)</sup>.

Diante deste cenário, recomendamos ao oncologista leitor de artigos sobre fator prognóstico que proceda com muito cuidado e que não aceite a conclusão dos autores sem uma criteriosa revisão dos procedimentos médicos e estatísticos utilizados e, se eles se adequam aos critérios definidos pelo NCI-EORTC *Working Group on Cancer Diagnostics*, denominado REMARK (*reporting recommendations for tumor marker prognostic studies*)<sup>(4)</sup>, para sua publicação e que estão descritos no quadro 6.1.

### 6.1 Desenho do estudo

Os estudos ideais de fatores prognósticos são prospectivos, com planejamento detalhado dos objetivos e definição das covariáveis e das variáveis de resultado mais adequadas. Os pacientes devem ter diagnóstico recente, serem seguidos por tempo suficiente e serem submetidos apenas ao tratamento padrão ou, quando possível, a nenhum tratamento.

No entanto, devido ao custo elevado e o longo tempo necessário à observação, os estudos prospectivos são raros em oncologia. Na maioria das vezes os estudos são retrospectivos baseados em dados armazenados, que tem a vantagem de serem baratos e possuem tempo longo de observação, mas a desvantagem de que as informações clínicas podem ser incompletas<sup>(3)</sup>.

Este tipo de estudo apresenta vários problemas metodológicos, mas o mais importante é o dado faltante, principalmente quando as análises são baseadas em técnicas de regressão, como veremos mais à frente.

De um modo geral, considera-se que os dados devem ser completos para cada covariável em mais de 80% dos pacientes<sup>(1)</sup>. Uma das condutas mais utilizadas na presença de dados ausentes em mais de 20% dos registros, é a eliminação da covariável. No entanto, a exclusão de uma covariável possivelmente importante, comprometerá o resultado da análise.

### **QUADRO 6.1 - Recomendações para publicação de estudos de marcadores tumorais prognósticos (REMARK)<sup>(4)</sup>**

#### **Introdução:**

1) Definir o marcador examinado, os objetivos do estudo e qualquer hipótese pré-especificada  
Materiais e Métodos:

#### **Pacientes:**

2) Descrever as características (p. ex. estágio da doença ou comorbidades) dos pacientes inclusive a sua origem e os critérios de inclusão e exclusão.  
3) Descrever os tratamentos recebidos e como foram escolhidos (p, ex. randomização ou não)

#### **Características dos espécimes:**

4) Descrever tipo de material biológico usado (incluindo amostras de controles) e métodos de preservação e armazenamento.

#### **Métodos de ensaio:**

5) Especificar o método de ensaio utilizado e fornecer (ou citar) um protocolo detalhado incluindo reagentes ou kits usados e os procedimentos de controle de qualidade, critérios de reprodutibilidade e métodos de qualificação. Especificar se, e como, os ensaios foram feitos cegamente em relação à variável de resultado do estudo.

#### **Desenho do estudo:**

6) Definir método de seleção dos casos (incluindo se prospectivo ou retrospectivo) e se estratificação ou agrupamento (p. ex. por estágio ou idade) foram usados. Especificar o período de tempo em que os casos foram incluídos, o fim do período de acompanhamento e tempo mediano de observação.  
7) Definir precisamente todas as variáveis de resultado usadas.  
8) Listar todas as variáveis inicialmente examinadas ou consideradas para inclusão nos modelos.  
9) Fornecer racional para o tamanho da amostra.

#### **Métodos de análise estatística:**

10) Especificar todos os métodos incluindo detalhes de qualquer procedimento de seleção de variável e outras questões relacionadas à construção do modelo: como os pressupostos dos modelos foram classificados e qual o tratamento para os dados faltantes.

11) Definir como os valores do marcador foram manejados na análise; se relevante, descrever métodos para a determinação de pontos de corte.

### **Resultados:**

#### **Dados:**

12) Descrever o fluxograma dos pacientes no estudo, incluindo o número incluído em cada estágio da análise e razões para a sua retirada. Relatar especialmente o número total de pacientes, e em cada subgrupo, e o número de eventos.

13) Relatar as características demográficas básicas (pelo menos idade e sexo), variáveis prognósticas doença-específicas conhecidas e o marcador tumoral, incluindo valores faltantes.

#### **Análise e apresentação:**

14) Mostrar a relação do marcador com as variáveis prognósticas conhecidas.

15) Apresentar análise univariada mostrando a relação entre o marcador e a variável de resultado com o efeito estimado (p. ex. razão de risco e probabilidade da sobrevivência). Fornecer, de preferência, análises semelhantes para todas variáveis. Para variável de resultado do tipo tempo-até-evento a inclusão da curva de Kaplan-Meier é recomendada.

16) Para as análises multivariadas relatar o efeito estimado com intervalos de confiança.

17) Entre os resultados relatados, fornecer o efeito estimado com intervalo de confiança de uma análise na qual o marcador e as variáveis prognósticas conhecidas sejam incluídas, independente do seu significado estatístico.

18) Se realizado, relatar outras investigações tais como avaliação de pressupostos, análise de sensibilidade e estudos de validação interna.

#### **Discussão:**

19) Interpretar os resultados no contexto das hipóteses predefinidas ou outros estudos relevantes; incluir a discussão das limitações do estudo.

Discutir implicações para pesquisa futura e o valor clínico dos resultados.

## **6.2 Tamanho da amostra**

O estudo do fator prognóstico é enquadrado, como vimos anteriormente, nos casos de análise exploratória de dados, o que significa que várias comparações entre eles é realizada. Tal conduta aumenta a chance de que uma correlação falsa apareça como verdadeira por puro acaso.

Existem vários métodos de se calcular o tamanho da amostra dependendo do tipo da covariável, da variável de resultado escolhida, do tamanho do efeito esperado, da técnica estatística empregada e da prevalência do fator prognóstico principal na amostragem. Para um estudo mais aprofundado recomendamos a leitura do texto de Simon e Altman<sup>(3)</sup>.

Quando se usa modelos de regressão – na realidade os modelos mais citados na literatura – uma regra básica é que o número de eventos seja igual ou maior do que 10 vezes o número de covariáveis a serem avaliadas<sup>(5)</sup>, quando a variável de resultado for binária, ou 15 vezes quando a variável de resultado for tempo até ocorrência de um evento, como por exemplo, a sobrevida<sup>(6)</sup>. Esta é uma orientação geral para o oncologista leitor embora não isenta de controvérsias; na realidade há uma técnica de cálculo do tamanho da amostra para cada análise específica de regressão.

Para que um estudo de fator prognóstico possa ser considerado de boa qualidade, as técnicas de cálculo do tamanho da amostra devem ser definidas, com clareza, na seção material e métodos.

## 6.3 Identificação dos fatores prognósticos

Existem vários métodos de identificação de fatores prognósticos dependendo do tipo e distribuição das covariáveis, do tipo de variável de resultado e do objetivo do estudo (se apenas identificar um fator correlacionado ao prognóstico ou otimizar decisões terapêuticas)<sup>(6)</sup>.

O tema é extenso e não cabe neste contexto a análise de todas as possibilidades. De um modo geral, em oncologia, são utilizados modelos de regressão e o método da partição recursiva cujo resultado é uma árvore de classificação também denominada de árvore de decisão<sup>(5,6)</sup>.

### 6.3.1 Modelos de Regressão

Regressão é um método de estimativa da relação numérica entre variáveis. O termo foi cunhado por Galton (1886) em estudos da altura de pessoas em uma população; ele verificou que havia uma tendência dos valores se acumularem em torno da média, o que equivale dizer que pais muito altos tinham filhos menores e pais muito baixos, filhos maiores. Este fenômeno foi denominado de regressão em direção à média.

De um modo geral os métodos de regressão determinam como mudanças em uma variável afetam o comportamento de outra variável (ou outras), sendo que o coeficiente de regressão é o valor numérico que define a relação entre as variáveis e o efeito na variável de resultado<sup>(2)</sup>.

Os modelos de regressão mais utilizados são regressão logística quando a variável de resultado for binária e regressão de riscos proporcionais (o modelo de Cox é o mais utilizado) quando a variável de resultado for tempo até ocorrência de eventos e os dados são censurados (por exemplo, sobrevida).

Como vimos anteriormente, os métodos de regressão não funcionam muito bem quando o número de covariáveis é muito grande. Portanto, a primeira tarefa é a eliminação daquelas nitidamente não associadas ao prognóstico, para simplificar as análises subsequentes.

A principal técnica de redução de dados é a regressão de componente principal incompleta que utiliza técnicas matemáticas complexas e que fogem ao escopo deste texto. É muito usada na pesquisa de genes como fatores preditores, onde geralmente tem-se um número muito grande de covariáveis e poucos pacientes estudados. Harrel *et al*<sup>(5)</sup> consideram que os modelos de regressão baseados na análise dos componentes principais incompletos são mais estáveis, mesmo quando a amostragem é pequena.

Esta técnica tem como principais desvantagens o fato do modelo ser de difícil interpretação e que, como cada variável recebe um peso, pode ser difícil decidir qual deve ser eliminada<sup>(5)</sup>.

Outra técnica é a análise univariada que consiste em avaliar cada variável, isoladamente, em relação à variável de resultado e eliminar aquelas que não apresentam correlação. Outro objetivo da análise univariada é caracterizar melhor cada covariável com relação a pontos de corte ou categorias<sup>(1)</sup>.

Uma das desvantagens é o uso do valor p (significância estatística) como critério para eliminar as variáveis. De um modo geral, quando o número de covariáveis é muito grande e muitos testes deverão ser feitos, recomenda-se o valor de  $p > 0,01$  como critério de eliminação<sup>(1)</sup>.

A análise propriamente dita é chamada de análise multivariada, porque consiste no estudo do efeito de cada covariável levando-se em consideração as demais covariáveis. O objetivo é identificar aqueles fatores que influenciam o prognóstico de uma neoplasia de forma independente, ou seja, que não são correlacionados uns aos outros.

A análise de regressão passo-a-passo (*stepwise regression analysis*) é o método mais empregado, em oncologia, embora com algumas restrições<sup>(7,9)</sup>, para seleção do melhor modelo. Pode ser realizada através de uma seleção anterógrada (*forward selection*) na qual a primeira

covariável incluída no modelo é aquela associada à variável de resultado com maior significância estatística. A próxima covariável a ser adicionada é aquela que é mais significativa após o ajuste para a presença da primeira covariável. E assim sucessivamente até que a adição de algum novo fator não mais apresente significância estatística ( $p < 0,05$ ). Outra técnica é denominada de eliminação retrógrada (*backward elimination*) onde todas as covariáveis são adicionadas ao modelo para, então, serem eliminadas progressivamente aquelas de menor significância até que todas as covariáveis restantes sejam consideradas importantes.

Eventualmente estes dois métodos podem produzir modelos diferentes<sup>(3)</sup>.

Estudos comparativos com outros métodos de regressão revelaram que a análise passo-a-passo é válida quando a amostragem é grande e quando a relação entre o número de eventos de interesse (por exemplo, óbito) e o número de covariáveis for maior do que 10:1<sup>(5)</sup>.

### 6.3.2 Modelos de partição recursiva

Partição recursiva (PR) é uma técnica não paramétrica usada para definir subgrupos prognósticos com a finalidade de produzir um modelo de fácil aplicabilidade na prática clínica<sup>(6)</sup>. Em termos gerais, PR é um método de análise de dados para relacionar uma variável dependente (Y) a uma coleção de variáveis independentes, ou preditores (X), com o intuito de descobrir, ou entender, a relação  $Y=f(X)$ .

A análise inicia-se com a identificação de uma covariável que melhor divida (partilha) o grupo total de pacientes em dois subgrupos com o prognóstico mais diferente possível. Para tal, cada covariável e seus vários possíveis pontos de corte são tratados em relação à variável de resultado até que uma correlação com o menor valor p seja escolhida, desde que este valor seja  $< 0,05$ .

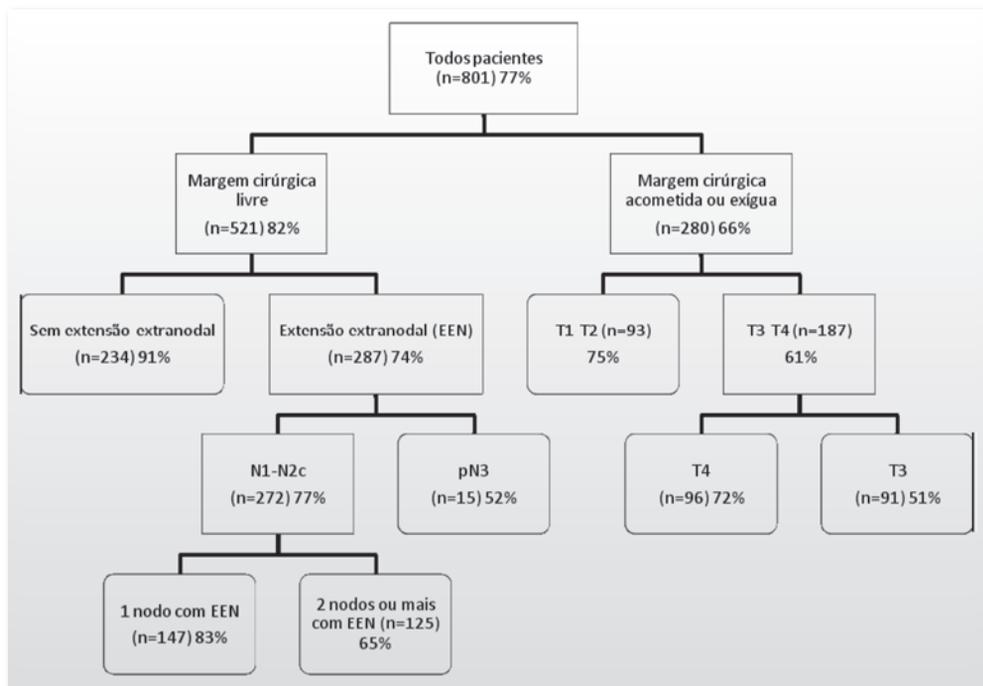
O processo é repetido separadamente para cada um dos dois subgrupos, inicialmente obtidos, para as covariáveis restantes. A repetição deste processo de divisão sucessiva (recursão) dá origem a uma estrutura com aspecto de árvore e é realizada até que uma regra de parada, previamente determinada, seja obtida. De um modo geral, os dois critérios de parada mais comumente usados são o valor p (interrompe-se quando o valor de p for  $> 0,05$ , ou seja, não haja diferença estatística entre os subgrupos) ou o número mínimo de pacientes em um dos subgrupos. Às terminações indivisíveis dos ramos chama-se de nodos<sup>(5)</sup>.

Ao término do processo vários nodos com características diferentes são definidos podendo dar origem a uma árvore complexa e de pouca utilidade. Os vários ramos são, então, podados em um processo que agrupa nodos com relações semelhantes à variável de resultado, ou seja, nodos com resposta objetiva ou com sobrevida semelhantes, por exemplo<sup>(7)</sup>.

Este processo de poda reduzirá as opções a poucos subgrupos prognósticos que, embora possa ter características diferentes, certamente têm a mesma relação com a variável de resultado.

Langendijk *et al*<sup>(8)</sup> fornecem um bom exemplo do uso desta técnica na definição do grupo de risco em 810 pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória<sup>(8)</sup>. O uso desta metodologia deu origem à árvore descrita na figura 6.1, sendo que a variável de resultado foi o controle loco-regional (CLR) em 5 anos.

Para todos os pacientes, o CLR em 5 anos foi de 77% e o fator com o maior valor da estatística foi condição da margem cirúrgica (teste log-rank= 20,02;  $p < 0,0001$ ) dividindo o grupo em margem cirúrgica livre de neoplasia (CLR em 5 anos em 82% dos 521 pacientes) e margem cirúrgica exígua ou acometida (CLR em 5 anos em 66% dos 280 pacientes).



**FIGURA 6.1** - Árvore de classificação obtida por partição recursiva em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória.

% = probabilidade de controle locoregional da doença

Fonte: Obtido, com modificações, a partir de Langendijk *et al*<sup>(8)</sup>.

O processo prossegue até que nenhuma partição adicional seja possível e sete nodos finais foram obtidos. Agrupando nodos de resultados semelhantes (poda), os autores definiram três grupos de risco assim denominados:

1. *Classe I (risco intermediário)*: margem cirúrgica livre e sem extensão extranodal; CLR em 5 anos em 91% de 234 pacientes;
2. *Classe II (alto risco)*: T1, T2, e T4 com margem acometida ou exígua ou metástase em 1 linfonodo com extensão extranodal; CLR em 5 anos em 78% de 336 pacientes;
3. *Classe III (risco muito alto)*: T3 com margem acometida, ou exígua, ou vários linfonodos acometidos com extensão extranodal ou N3; CLR em 5 anos em 58% de 231 pacientes.

Um achado contra-intuitivo e que os autores não souberam explicar é o melhor prognóstico de pacientes com neoplasia classificada como T4 em relação a T3.

O modelo de PR tem como qualidades a produção de grupos de risco que permitem predições mais próximas da realidade da decisão clínica<sup>(6)</sup>, não sofre com o problema dos dados ausentes<sup>(6)</sup> e é uma técnica flexível e não paramétrica. E, mais importante, permite uma análise em categoria hierarquizada tornando possível a identificação dos fatores que teriam importância prognóstica em alguns subgrupos, mas não seriam relevantes quando se considera toda a população em estudo<sup>(7)</sup>.

As principais desvantagens da PR são a produção eventual de estruturas muito complexas, de difícil poda e interpretação, a necessidade de transformar variáveis contínuas em dicotômicas, o que pode resultar em perda de informação e a incapacidade de avaliar a importância de uma covariável isolada<sup>(6,7)</sup>.

## 6.4 Validação

Uma vez concluído um modelo, é necessário avaliar sua capacidade de predição do resultado em novos pacientes, ou seja, necessita ser validado.

Os dois métodos mais utilizados para validação são a discriminação e a calibração. As maneiras mais comuns de proceder são a validação externa e a interna.

### 6.4.1 Métodos de validação

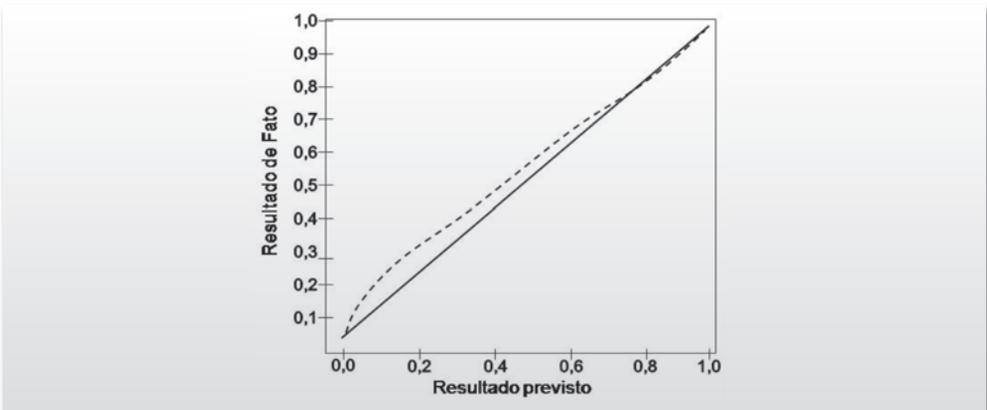
Discriminação é a determinação da capacidade do modelo em classificar ou separar pacientes com diferentes comportamentos em relação à variável de resultado<sup>(6)</sup>.

Harrel *et al*<sup>(5)</sup> propuseram um método de avaliar a discriminação que denominaram de índice de concordância ou índice C que definiram como a probabilidade de que, para qualquer par de pacientes escolhidos aleatoriamente, aquele com melhor resultado real é exatamente o que possui o melhor resultado previsto. Esta operação é repetida várias vezes e um índice de concordância entre as partes é calculado. Quando C é igual a 0,5 não há discriminação, ou seja, a distribuição ocorre por acaso e quando seu valor é 1,0 há discriminação perfeita<sup>(9)</sup>.

Quando a variável de resultado é dicotômica, o índice C é idêntico à área sob a curva ROC do modelo.

Um dos problemas deste método é decidir o quanto de discriminação deve ser considerada para justificar o uso de um determinado modelo? Não há uma resposta estatística para esta questão; considerações clínicas são fundamentais para a decisão de qual o índice C adequado a cada situação. Em um artigo científico de boa qualidade os autores devem assinalar qual o índice C foi considerado adequado e por qual motivo.

Calibração, às vezes denominada de confiabilidade, diz respeito ao grau de concordância entre o resultado previsto pelo modelo e aquele realmente obtido na prática<sup>(5,6,9)</sup>.



**FIGURA 6.2 - Gráfico hipotético da calibração de modelos preditivos**

A figura 6.2 mostra um gráfico hipotético de calibração onde no eixo X são colocados os valores previstos pelo modelo e no eixo Y aqueles valores realmente encontrados na prática. A linha cheia mostra calibração perfeita, ou seja, o que foi previsto foi realmente encontrado. Por outro lado a linha pontilhada revela que o modelo subestimou o resultado nos pacientes com baixo risco, mas apresentou calibração adequada para aqueles de alto risco<sup>(9)</sup>.

De um modo geral recomenda-se avaliar a capacidade de discriminação e a calibração para cada modelo preditivo. No entanto, em algumas situações pode haver conflito entre os dois métodos e não há regra de conduta definida para estas situações<sup>(9)</sup>. A decisão final deve levar em consideração a situação clínica no qual o modelo preditivo será empregado.

Um estudo de boa qualidade deve discutir estas questões e justificar a decisão final.

#### **6.4.2 Procedimentos de validação**

Para avaliar a qualidade de um modelo preditivo, o ideal seria desenvolvê-lo em uma amostragem que é denominada de treinamento e testá-la em uma amostragem de validação denominada de teste<sup>(5)</sup>.

Existem dois tipos de procedimentos de validação: a externa e a interna:

##### **I - Validação externa:**

O modelo é desenvolvido em uma amostragem e o teste é realizado em outra amostragem independente da primeira.

Embora seja o procedimento considerado ideal ele é raramente realizado devido à sua maior complexidade e custos.

##### **II - Validação interna:**

O tratamento e o teste são feitos na mesma amostragem e para evitar viés, algumas estratégias são utilizadas:

##### **A) Divisão de amostragem:**

A amostragem é dividida, a priori, nos subgrupos de treinamento e de teste. O risco deste procedimento é a possibilidade de desequilíbrio na distribuição de covariáveis ou variável de resultado, entre os dois subgrupos, o que produziria uma avaliação inadequada acerca do comportamento do modelo<sup>(6)</sup>.

Quando este procedimento for usado deve ser acompanhado de uma avaliação criteriosa da distribuição de todas as variáveis, entre os dois subgrupos.

##### **B) Validação cruzada (*cross-validation*):**

É uma forma especial de divisão de amostragem, na qual se define, a priori, a percentagem que será usada como treinamento e como teste. Os dados são então distribuídos aleatoriamente entre os dois subgrupos. Este procedimento é repetido várias vezes (os autores citam de 100 a 200 repetições) até que praticamente todos os pacientes em algum, momento participaram de ambos os subgrupos.

A grande vantagem deste procedimento é reduzir a possibilidade de desequilíbrio na distribuição entre os subgrupos.

##### **C) *Bootstrapping*:**

Trata-se de termo sem tradução em português e que denomina um tipo de procedimento que uma vez iniciado segue seu curso sem ajuda externa. Em estatística o termo é usado em várias técnicas que são denominadas, no geral, como métodos de re-amostragem.

No contexto da validação de modelos preditivos diz respeito à técnica na qual amostras aleatórias são retiradas da amostragem geral de tal forma que alguns pacientes podem não ser incluídos e outros podem sê-lo em mais de uma vez. Em cada amostragem o modelo é calculado. Este processo é repetido inúmeras vezes (1000, 10.000, etc) dependendo da situação clínica e do número de variáveis no modelo. Um gráfico final é produzido e comparado com a capacidade preditiva do modelo de treinamento.

## 6.5 Conclusões

Um exemplo interessante do uso destas técnicas foi publicado por van Dijk *et al*<sup>(10)</sup> que reavaliaram os procedimentos utilizados para a elaboração da classificação prognóstica do International Germ Cell Consensus (IGCC) para pacientes com diagnóstico de tumores germinativos não seminomatosos.

Os autores construíram três modelos preditivos e os compararam com a classificação do IGCC. Um modelo denominado de 5R foi baseado na regressão multivariada de Cox no qual os coeficientes de regressão foram utilizados para a construção de um sistema de escores. Um segundo modelo, também baseado na regressão de Cox, mas com análise das interações baseada na eliminação retrógrada, foi denominado de 5Ri. E o terceiro modelo baseado na partição recursiva com construção de uma árvore de classificação foi denominado de 5T.

A validação foi do tipo interno usando as técnicas de bootstrapping e a discriminação foi realizada através do cálculo de estatística C.

Os autores encontraram o valor de C de 0,732 para a classificação IGCC, de 0,732 para o modelo 5R, de 0,735 para o modelo 5Ri e de 0,718 para o modelo 5T. Uma tentativa de melhorar a discriminação classificando os pacientes em 5 grupos prognósticos, no lugar dos 3 grupos da classificação IGCC, mostrou melhora pouco significativa no modelo.

Eles, então, concluíram que a classificação IGCC é adequada para uso clínico, que o modelo 5R não acrescentou nenhuma melhora, que o modelo 5Ri teve uma performance superior à do IGCC e que o modelo 5T foi significativamente pior.

Por outro lado o estudo de Langendijk *et al*<sup>(8)</sup> e que serviu de exemplo descrito na figura 6.1, mostrou que a partição recursiva produziu um modelo mais útil do que a regressão multivariada. No entanto, este estudo não procedeu a técnicas de validação, o que reduz a força de suas conclusões.

De um modo geral a decisão sobre qual modelo deve ser utilizado depende do objetivo do estudo.

Se a finalidade for identificar um novo fator de possível valor prognóstico em um ambiente onde vários outros fatores já são conhecidos, os modelos de regressão são os mais indicados.

No entanto, se a finalidade do estudo é o auxílio na tomada de decisão clínica, o melhor modelo é o de partição recursiva com a construção de uma árvore de classificação e a definição de grupos de riscos.

## Referências

1. George SL. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol*. 1988 Oct;15(5):462-71.
2. Bland M. Regression and correlation. In: Bland M. (ed). *An Introduction to Medical Statistics*. Oxford: Oxford University Press, 1987, p. 188-215.
3. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer*. 1994 Jun;69(6):979-85. Review.

- 4.** McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 17;97(16):1180-4.
- 5.** Harrell FE Jr, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep.* 1985 Oct;69(10):1071-77.
- 6.** Halabi S, Owzar K. The importance of identifying and validating prognostic factors in oncology. *Semin Oncol.* 2010 Apr;37(2):e9-18. Review.
- 7.** Ciampi A, Lawless JF, McKinney SM, Singhal K. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(8):737-48.
- 8.** Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer.* 2005 Oct 1;104(7):1408-17.
- 9.** Vickers AJ, Cronin AM. Traditional statistical methods for evaluating prediction models are uninformative as to clinical value: towards a decision analytic framework. *Semin Oncol.* 2010 Feb;37(1):31-8. Review.
- 10.** van Dijk MR, Steyerberg EW, Stenning SP, Dusseldorp E, Habbema JD. Survival of patients with nonseminomatous germ cell cancer: a review of the IGCC classification by Cox regression and recursive partitioning. *Br J Cancer.* 2004 Mar 22;90(6):1176-83.