

Modélisation conjointe de la progression tumorale et du décès : méta-analyse de chimiothérapie dans les cancers ORL

V Rondeau¹ S Michiels² JP Pignon²

¹INSERM CR 897, Université Bordeaux2 - ²Institut Gustave-Roussy, France

EPICLIN - Statisticiens des CLLC, Paris 2010

Motivation : Méta-Analyse des essais randomisés de chimiothérapie dans les cancers ORL (MACH-NC)

- large méta-analyse sur données individuelles (n=87 essais)
- effet bénéfique de la chimiothérapie sur le décès toutes causes par cancer ORL (HR=0.88,[95% CI 0.85-0.92])

Pignon et al., Lancet, 2000

Pignon et al., Rad. Oncol., 2009

Introduction

- **temps de décès** toute cause : survie globale
- **temps de progression tumorale (TPT)** :
délai entre l'inclusion et la progression
- **survie sans progression (SSP)** :
délai entre l'inclusion et le premier événement entre
la progression ou le décès
= $\min(\text{décès}, \text{TPT})$

Introduction :

lien entre TPT ou SSP et survie globale ?

- SSP et décès sont nécessairement liés (par construction)
SSP = $\min(\text{décès}, \text{TPT})$
 - lien moins clair entre TPT et décès
 - critère de substitution ?
 - la censure du temps de progression par le décès peut être informative
(ex : si décès lié à une aggravation des symptômes)
- ↔ peu de modélisation de ces deux types d'événements

Objectif

Etudier le lien entre des **temps de progression** et des **temps de décès** dans un contexte de données **groupées** par un modèle conjoint à effets aléatoires

Modèle conjoint pour progression et décès

- G essais indépendants $i = 1, \dots, G$
 N_i patients par essai $j = 1, \dots, N_i$
- X_{ij} = temps de progression D_{ij} = temps de décès et
 C_{ij} = temps de censure
- $T_{ij} = \min(X_{ij}, C_{ij}, D_{ij})$ temps d'observation
 $T_{ij}^* = \min(C_{ij}, D_{ij})$ dernier temps de suivi
- $\delta_{ij} = I_{(T_{ij}=X_{ij})}$ = indicateur de progression
 $\delta_{ij}^* = I_{(T_{ij}^*=D_{ij})}$ = indicateur de décès

Modèle conjoint pour progression et décès

Pour le patient i de l'essai j :

$$\begin{cases} r_{ij}(t|u_i) = u_i r_0(t) \exp(\beta_1' Z_i(t)) = u_i r_{ij}(t) & \text{progression} \\ \lambda_{ij}(t|u_i) = u_i^\alpha \lambda_0(t) \exp(\beta_2' Z_i(t)) = u_i^\alpha \lambda_{ij}(t) & \text{décès} \end{cases}$$

- u_i effets aléatoires pour l'essai $i \sim \Gamma(1/\theta; 1/\theta)$
- dépendance entre T_{ij}^* et T_{ij} par u_i
- θ , paramètre commun qui prend en compte l'hétérogénéité des données associée à certaines variables non mesurées
- α : effet différent sur $\lambda_{ij}(t)$ et $r_{ij}(t)$

Vraisemblance marginale complète :

$$l(\phi) = \sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^{N_i} [\delta_{ij} \log r_{ij}(T_{ij}) + \delta_i^* \log \lambda_{ij}(T_{ij}^*)] -$$

$$\log \Gamma(1/\theta) - \frac{1}{\theta} \log \theta +$$

$$\log \int_0^\infty u_i^{(m_i + \alpha m_i^* + \frac{1}{\theta} - 1)} \exp\left(\frac{-u_i}{\theta} - u_i \sum_{j=1}^{N_i} R_{ij}(T_{ij}) - u_i^\alpha \sum_{j=1}^{N_i} \Lambda_{ij}(T_{ij}^*)\right) du_i$$

Log vraisemblance pénalisée :

$$pl(\phi) = l(\phi) - \kappa_1 \int_0^\infty r_0''^2(t) dt - \kappa_2 \int_0^\infty \lambda_0''^2(t) dt$$

fonctions de risque ($\hat{\lambda}_0(t)$) lisses :

--> approximation sur une base de splines

Méta-analyse de chimiothérapie de cancers ORL

★ Voix aérodigestives (oropharynx, hypopharynx, nasopharynx, larynx) tumeurs fréquentes : 550 000 nouveaux cas dans le monde en 2000

★ traitement standard (sans métastases) = radiothérapie et/ou chirurgie

★ MACH-NC : méta-analyse sur données individuelles, incluant entre 1965 et 2000, 87 essais randomisés (108 groupes de comparaison), et 17493 patients (exclusion des essais sur nasopharynx uniquement)

Objectif : étudier le bénéfice de la chimiothérapie en plus du traitement loco-regional sur la survie globale des cancers ORL

Analyse de MACH-NC

- **Temps de progression tumoral** = délai entre randomisation et survenue du premier événement (récidive loco-régionale ou métastases) censure au dernier suivi
- **Décès toutes causes**

- nombre de patients par essai entre 25 et 573 (moy 156)
- 10538 décès (65.31%) entre 10 et 493 par essai (moy 109)
- 8314 progressions (51.6%) entre 5 et 487 par essai (moy 81)

FRAILTYPACK : R library

```
> frailtyPenal(Surv(delaipro,prog)~  
cluster(trial) + CT + terminal(status),  
formula.terminalEvent~CT,  
data=MACHNC, cross.validation=FALSE,n.knots=8,  
kappa1=100, kappa2=200, Frailty=TRUE, joint=TRUE,  
recurrentAG=FALSE)
```

<http://cran.r-project.org/web/packages/frailtypack/>

2nd version : 2009

(windows and unix)

(Rondeau V., Mazroui Y., & Gonzalez JR.)

(n=16099, G=103)	Modèles séparés		Modèle conjoint
	RR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)
<i>PROGRESSION TUMORALE</i>			
Chimio			
traité vs non traité	0.79 (0.76-0.83)		0.79 (0.76-0.83)
<i>DECES</i>			
Chimio			
traité vs non traité		0.89 (0.86-0.92)	0.92 (0.89-0.96)
$\theta = \text{var}(u_i)$ (SE)	0.48 (0.06)	0.18 (0.03)	1.10 (0.14)
α			0.51 (0.02)

Results : MACH-NC, 1965-2000

- ajustement sur la période de randomisation
2 périodes (1965-1993) et (1994-2000)
→ effet plus bénéfique du traitement sur période récente
Progression : $RR_{aju} = 0.73$ (0.63-0.83)
- type de chimiothérapie :
adjuvante, néoadjuvante, ou concomitante
→ efficacité des chimiothérapies concomitantes
Progression : $RR=0.69$ (0.65-0.73)
Décès : $RR=0.88$ (0.84-0.93)
- peu d'influence des facteurs pronostiques
- dépendance entre TPT et décès lié à des facteurs groupe plutôt qu'à des facteurs individuels

Conclusion

- ▶ Modèles conjoints à effets aléatoires utiles :
 - traiter la censure informative par le décès sur le temps de progression et obtenir de meilleurs estimateurs
 - étudier le lien entre deux événements d'intérêts sur des données groupées
 - étudier la dynamique de 2 processus qui évoluent dans le temps
- ▶ **Outil pronostique** dynamique intéressant pour guider des décisions cliniques

References

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000 ;18 :949–955.
- Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, on behalf of the MACH-NC collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head & neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009 ;92 :4–14.
- Rondeau V, Michiels S, Liqueur B, Pignon JP. Investigating trial and treatment heterogeneity in an individual patient data meta-analysis of survival data by means of the penalized maximum likelihood approach. *Statistics in Medicine* 2008 ;27 :1894–1910.
- Rondeau, V. and Mathoulin-Pelissier, S. and Jacqmin-Gadda, H. and Brouste, V. and Soubeyran, P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : application on cancer events. *Biostatistics* 2007 ;8 :708–721.
- Rondeau V, and Gonzalez, JR. Frailtypack : A computer program for the analysis of correlated failure time data using penalized likelihood estimation. *Computer methods and programs in biomedicine* 2005 ;80 :154–164.
- <http://cran.r-project.org/web/packages/frailtypack/>