

Développement et validation d'un outil pronostique dynamique pour le cancer de la prostate localisé traité par radiothérapie

Cécile Proust-Lima^{1*} & Jeremy MG Taylor²

¹Equipe de Biostatistique, INSERM U897, Bordeaux

²Département de Biostatistique, SPH, Université du Michigan

*Bourse post-doctorale du Leem Recherche

4^{ème} conférence d'épidémiologie clinique
17^{ème} journées des statisticiens des CLCCs
1^{er} congrès joint 2010 - Paris

Pronostic de rechute de cancer de la prostate

Outils pronostiques souvent basés sur :

- l'information au diagnostic (Gleason, stade T,...)
- mesure résumée des PSA (indicateur binaire, ...)

Pourtant, PSA = marqueur continu de progression :

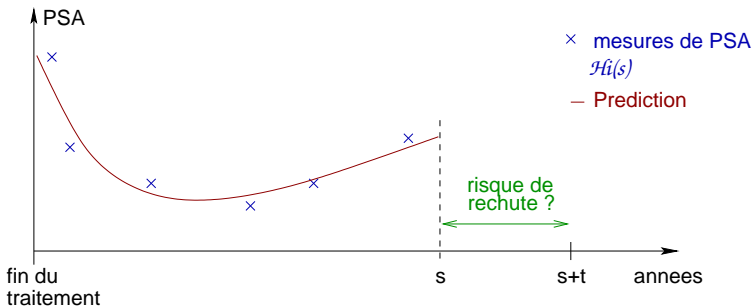
- Passage de PSA au dessus d'un seuil pas suffisant pour détecter une rechute (Thompson, 2005)
- Trajectoire après-traitement de PSA très associée au risque de rechute de cancer (Yu, 2004 ; Proust-Lima, 2008)

→ *Prédiction de rechute clinique à partir des mesures répétées de PSA ?*

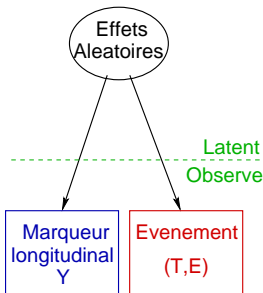
Outil pronostique dynamique de rechute de cancer de la Prostate

Probabilité prédite de rechute sachant l'information jusqu'en s :

$$P(T_i \leq s + t \mid T_i \geq s, \mathcal{H}_i(s), \mathbf{X}_i)$$



Modélisation conjointe des mesures répétées de PSA et de rechute clinique de cancer



Modèles

à effets aléatoires partagés (MAEP) :

- avec niveau courant de PSA

(Pauler, 2002 ; Yu, 2004)

- avec niveau et pente de PSA courants

(Yu, 2008)

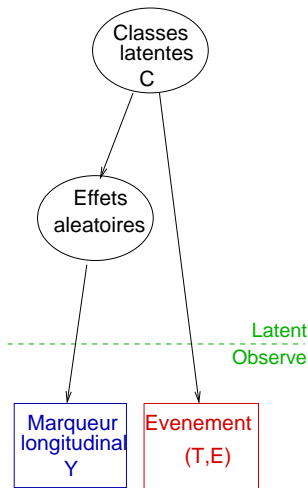
Outils de prédiction de rechute ... (Taylor, 2005)

Approche par modèles conjoints à classes latentes ?

→ évite l'intégration numérique sur les effets aléatoires

→ offre plus de souplesse pour les variables explicatives

Modèle conjoint à classes latentes - JLCM (Lin, 2002)



- Classe d'appartenance :

$$\pi_{ig} = P(c_i = g | X_{1i}) = \frac{e^{\xi_{0g} + X_{1i}^T \xi_{1g}}}{\sum_{l=1}^G e^{\xi_{0l} + X_{1i}^T \xi_{1l}}}$$

- Evolution de PSA dans classe g :

$$Y_i(t) |_{c_i=g} = Z_i(t)^T u_{ig} + X_{2i}(t)^T \beta + \epsilon_i(t)$$

$$\text{with } u_{ig} \sim \mathcal{N}(\mu_g, \omega_g^2 B)$$

- Risque d'événement dans g :

$$\lambda(t | c_i = g) = \lambda_{0g}(t) e^{X_{3i}(t) \delta_g}$$

Estimateurs du max de vraisemblance

Outil pronostique dynamique dérivé du JLCM

- Estimations obtenues sur un grand échantillon $\hat{\theta}$ et $V(\hat{\theta})$
- Pour un nouveau sujet : $\mathcal{H}_i(s) = \{Y_i(u), u \leq s\}$ et \mathbf{X}_i

1. Probabilité prédite d'événement dans $(s, s + t)$:

$$\begin{aligned} P(s, t) &= P(T_i \leq s + t \mid T_i \geq s, \mathcal{H}_i(s), \mathbf{X}_i; \hat{\theta}) \\ &= \sum_{g=1}^G P(T_i \leq s + t \mid T_i \geq s, c_i = g, \mathbf{X}_i; \hat{\theta}) \\ &\quad \times P(c_i = g \mid T_i \geq s, \mathcal{H}_i(s), \mathbf{X}_i; \hat{\theta}) \end{aligned}$$

2. Intervalle de confiance $\leftarrow \sim$ distribution a posteriori de P
 B tirages $\theta_b \sim \mathcal{N}(\hat{\theta}, V(\hat{\theta}))$

Stratégie de validation de l'outil (1) (Altman et Royston, 2000)

1. Estimation sur une grande cohorte de patients :
 - . 1268 patients du Beaumont Hospital dans le Michigan (BM)
 2. Prédiction sur deux cohortes indépendantes :
 - . 503 patients de l'hôpital de l'université du Michigan (UM)
 - . 615 patients de la cohorte multicentrique RTOG9406 (RTOG)
- Avec une définition commune de la rechute clinique :
- . rechute avec métastases/ ganglions, décès
 - . rechute locale détectée par biopsie 3 ans après la fin du traitement
 - . rechute locale détectée par biopsie et PSA > 2ng/mL avant 3 ans

Stratégie de validation de l'outil (2)

3. Comparaison avec deux approches 'plus simples' :

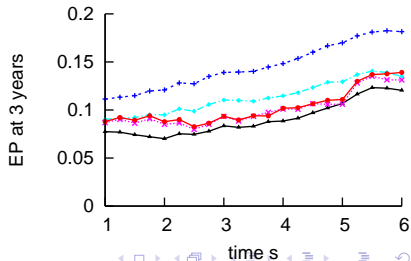
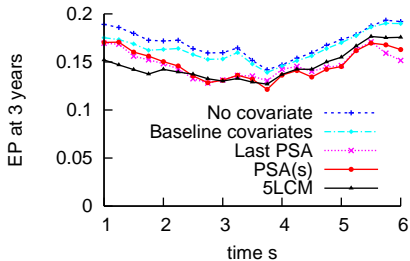
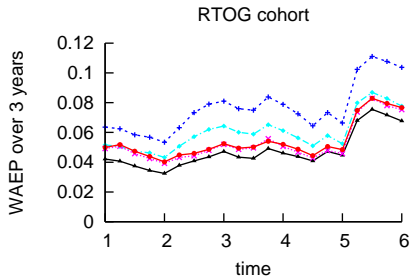
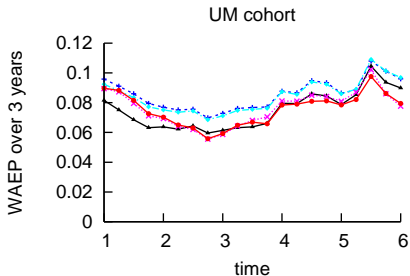
- Modèle à risques proportionnels (PHM) avec variables au diagnostic X_i
- 'landmark model' : PHM avec X_i & PSA courant (ou dernier PSA) $Y_i(s)$ (van Houwelingen, 2007)

Comparaison des outils en terme de pouvoir prédictif :

- Erreur de prédiction $EP(s,t)$ à partir de s et à l'horizon t
 - pour données censurées (Schemper, 2000 ; Graf, 1999)
 - moyennée sur la fenêtre de prédiction t (Henderson, 2002)

- Mesure relative : $R^2(X_2|X_1) = \frac{EP_{X_1}(s,t) - EP_{X_1,X_2}(s,t)}{EP_{X_1}(s,t)}$

Validation : erreur de prédiction absolue

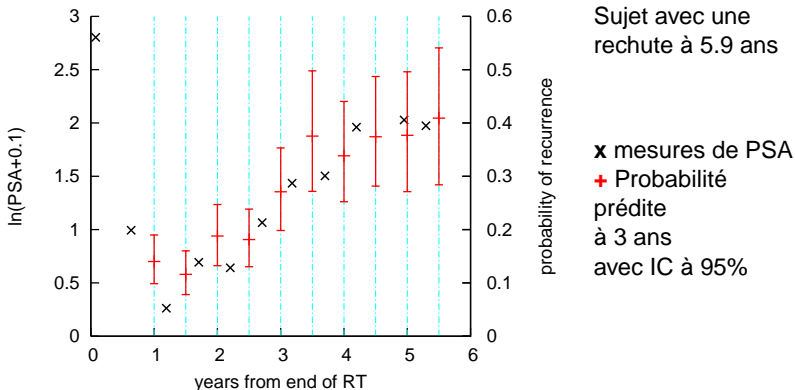


Validation : gain relatif en %

Cohorte	s	'Landmark' $/ X_0$	Modèle conjoint $/ X_0$	X_0 $/ \text{rien}$
RTOG	1	4.8	18.4	18.7
	2	9.5	25.0	19.1
	3	17.3	26.7	20.7
	4	17.4	24.7	22.3
	5	12.7	14.8	21.0
	6	3.0	12.8	25.1
UM	1	3.2	11.7	3.6
	2	8.0	15.3	2.2
	3	16.0	13.7	2.2
	4	7.1	8.9	0.4
	5	5.8	8.4	0.6
	6	19.9	7.3	-1.0

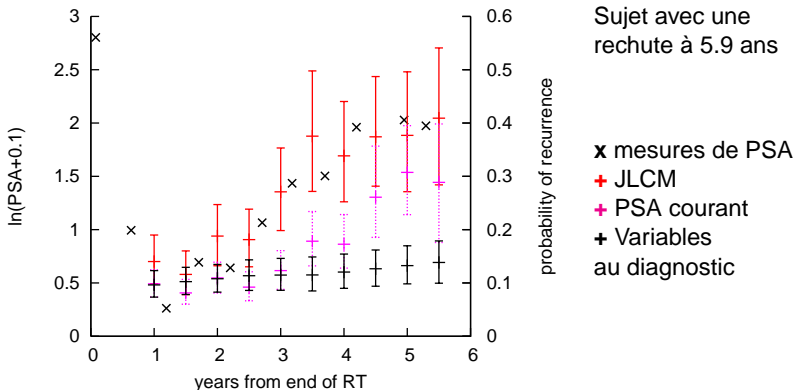
Exemple de prédiction individuelle avec le JLCM

Probabilité prédite de rechute dans les 3 ans, mise à jour tous les 6 mois



Exemple de prédiction individuelle avec le JLCM

Probabilité prédite de rechute dans les 3 ans, mise à jour tous les 6 mois



Conclusion

Intérêt de prendre en compte la trajectoire de PSA

- *“meilleure” prédiction avec les mesures de PSA*
- + *PSA courant ne capture pas toute la trajectoire*

Modélisation conjointe au coeur du pronostic dynamique

- *intérêt des modèle à classes latentes dans ce contexte*
- *premières analyses avec un MAEP (niveau et pente) ...*

Utilisation possible dans d'autres cancers/pathologies

- *mesures répétées de (bio)marqueurs*

Ex : prédiction du risque de démence sénile à partir de tests de mémoire répétés dans le temps

References

Altman and Royston, *Statistics in Medicine* 2000

Graf, Schmoor, Sauerbrei et al., *Statistics in Medicine* 1999

Henderson, Diggle and Dobson, *Biostatistics* 2002

Lin, Turnbull, McCulloch and Slate, *JASA* 2002

Pauler and Finkelstein, *Statistics in Medicine* 2002

Proust-Lima, Taylor, Williams et al., *Red Journal* 2008

Schemper and Henderson, *Biometrics* 2000

Taylor, Yu and Sandler, *J Clin Onc* 2005

Thompson, Ankerst, Chi et al., *JAMA* 2005

Van Houwelingen, *Scand J Stat* 2007

Yu, Law, Taylor and Sandler, *Statistica Sinica* 2004

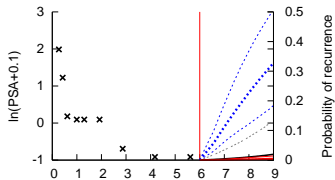
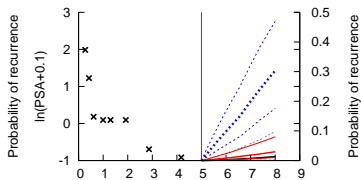
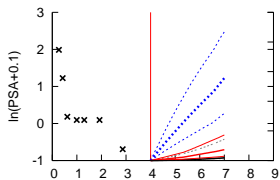
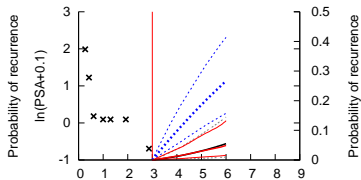
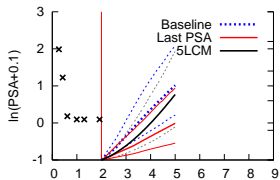
Yu, Taylor and Sandler, *JASA* 2008

Details in Proust-Lima and Taylor, *Biostatistics* 2009

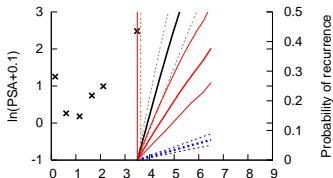
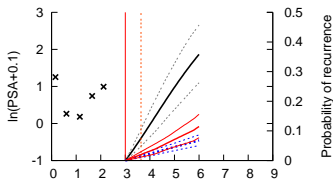
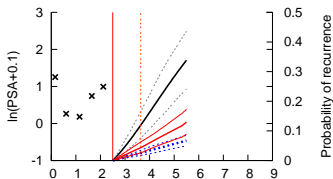
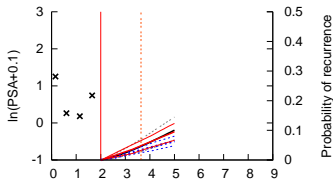
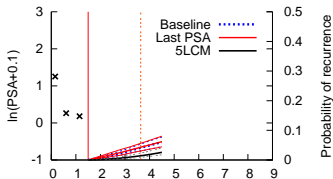
Site web de prédictions : <http://psacalc.sph.umich.edu>

Merci à SG Williams et HM Sandler pour les données

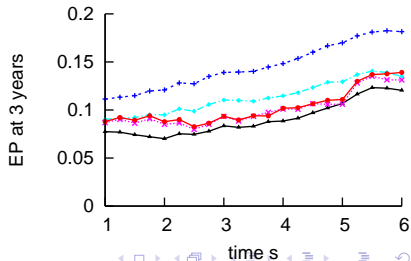
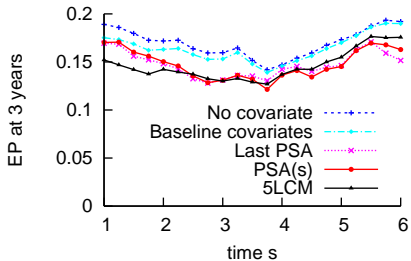
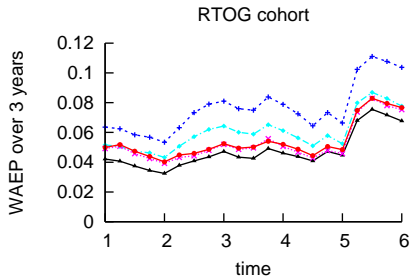
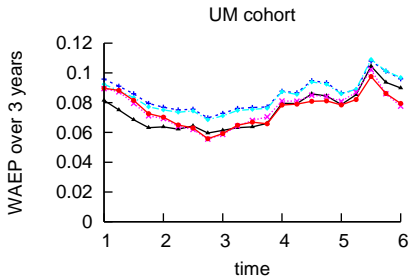
Individual predictions (censored)



Individual predictions (early recurrence)



Validation : erreur de prédiction absolue



Validation : erreur de prédiction quadratique

