

EPICLIN 2019 / 26^{èmes} Journées des statisticiens des CLCC

15 au 17 mai 2019 à Toulouse

Effet causal des comorbidités sur la survie des patients traités pour Lymphomes B Diffus à Grandes Cellules en ex-région Midi-Pyrénées en présence de facteur de confusion intermédiaire dépendant de l'exposition.

Sébastien Lamy¹, Marine Maurel¹, Pascale Grosclaude^{1,2}, Fabien Despas^{1,3}, Guy Laurent G^{1,4}, Benoit Lepage^{1,5}, Cyrille Delpierre¹



CAPCA

Causal Analysis of the Pathways linking Comorbidity, patients' Care trajectory, and CAncer outcome:
application to diffuse large B-cell lymphoma, colon and prostate cancers

1. UMR 1027 Inserm- Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France ; *équipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer*
2. Registre des Cancers du Tarn, Institut Claudius Regault, Albi, France
3. Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, Toulouse, France
4. Service d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, Toulouse, France
5. Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

La comorbidité influence la survie des patients atteints de cancers

Sarfati 2016

Pour le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), plusieurs mécanismes envisagés

1. Influence directe
2. Influence indirecte
 - a) à travers la présentation initiale
 - b) le choix du traitement
 - c) concession posologique non planifiée

Wästerlid 2018

Lamy 2019

- Analyses basées sur des méthodes classiques via des modèles de régressions linéaires généralisés, ajustés de façon séquentielle sur les facteurs de confusion initiaux et les facteurs intermédiaires potentiels
- Absence d'analyses formelles de la médiation
- Aucune mesure des effets indirects ni de leurs parts relatives par rapport à l'effet total de la comorbidité

- Analyses basées sur des méthodes classiques via des modèles de régressions linéaires généralisés, ajustés de façon séquentielle sur les facteurs de confusion initiaux et les facteurs intermédiaires potentiels
- Absence d'analyses formelles de la médiation
- Aucune mesure des effets indirects ni de leurs parts relatives par rapport à l'effet total de la comorbidité

L'objectif de notre travail est **d'estimer la part de l'effet total de la comorbidité sur la survie** des patients LBDGC **attribuable aux effets directs et indirects** à travers le parcours de soin des patients.

Cohorte régionale AMARE

Patients LBDGC inclus via leur passage en RCP dans les principaux centres de Midi-Pyrénées, entre 2006 et 2015,

Critère d'inclusion:

Traitement en première intention pour un LBDGC par R-CHOP ou R-CHOP like

Critère d'exclusion:

HIV, trouble du système nerveux, antécédant de greffe d'organe solide ou de LNH indolent, âge > 80 ans

N = 653 **dont 635 avec des données complètes**

Données collectées à partir des dossiers médicaux

Caractéristiques patients:

âge, sexe, indice de comorbidité de Charlson (0-1, 2 et +),

Caractéristiques de la maladie:

indice pronostique international (IPI : bon versus mauvais))

=f(localisation extra-ganglionnaire ≥ 2 , âge > 60 ans, stade d'Ann Arbor >2 , indice de performance de l'OMS ≥ 2 , taux de LDH élevé)

Caractéristiques de la prise en charge:

Protocole de chimiothérapie (standard (RCHOP21), autre) ; concession posologique non planifiée (Dose intensité relative $\geq 85\%$ (réf), $<85\%$)

Résultat:

Survie (OS)

Description de l'échantillon étudié (n=635)

| | | Comorbidité | | | | total | |
|---|--------------------------------------|-------------------|----|--------|----|-------|----|
| | | aucune ou modérée | | sévère | | | |
| | | n | % | n | % | n | % |
| Age | médiane (q3-q1) | 61 | 22 | 70 | 10 | 62 | 21 |
| sexe | H | 274 | 51 | 65 | 67 | 339 | 53 |
| | F | 264 | 49 | 32 | 33 | 269 | 47 |
| Pronostic initial | faible - intermédiaire faible | 343 | 64 | 52 | 54 | 395 | 62 |
| | intermédiaire élevé - élevé | 195 | 36 | 45 | 46 | 240 | 38 |
| Protocole Standard | oui | 341 | 63 | 58 | 60 | 399 | 63 |
| | non | 197 | 37 | 39 | 40 | 236 | 37 |
| Concession posologique non planifiée | non (DIR ≥ 85%) | 416 | 77 | 61 | 63 | 477 | 75 |
| | oui (DIR < 85%) | 122 | 23 | 36 | 37 | 158 | 25 |
| Suivi en année | médiane (q3-q1) | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Statut vital en sortie d'étude | vivant | 449 | 83 | 57 | 59 | 506 | 80 |
| | décédé | 89 | 17 | 40 | 41 | 129 | 20 |

Analyse de la médiation \Leftrightarrow évaluation du rôle du traitement initial et des concessions posologiques non planifiées dans la relation entre la comorbidité et la survie

Approche contrefactuelle de la causalité

Soit $Y_{i_{a,m}}$, la valeur, pour l'individu i , que prend Y pour $A = a$ et $M = m$

L'effet causal de A sur Y pour un individu i est donné par $Y_{i_{a=1}} - Y_{i_{a=0}}$

Or, un seul état n'est observé par individu

\Rightarrow Nécessité de travailler en moyenne

(Rubin 1974, Robins 1992, Pearl 2009)

Il est ainsi possible de définir plusieurs effets causaux moyens :

1. Effet total (TE) $= \sum_i(Y_{i_{A=1}}) - \sum_i(Y_{i_{A=0}})$
2. Effet direct contrôlé (CDE) $= \sum_i(Y_{i_{A=1, M=m}}) - \sum_i(Y_{i_{A=0, M=m}})$
3. Effet direct naturel (NDE) $= \sum_i(Y_{i_{A=1, M_{A=0}}}) - \sum_i(Y_{i_{A=0, M_{A=0}}})$
4. Effet indirect naturel (NIE) $= \sum_i(Y_{i_{A=0, M_{A=1}}}) - \sum_i(Y_{i_{A=0, M_{A=0}}})$

Avec TE = NDE + NIE

(Robins 1992, Pearl 2001, Pearl 2010, VanderWeele 2009)

Hypothèses sous-jacentes

- H1) Absence de facteur de confusion non mesuré entre A et Y
- H2) Absence de facteur de confusion non mesuré entre M et Y
- H3) Absence de facteur de confusion non mesuré entre A et M
- H4) Absence de facteur de confusion intermédiaire entre M et Y qui est aussi influencé par A

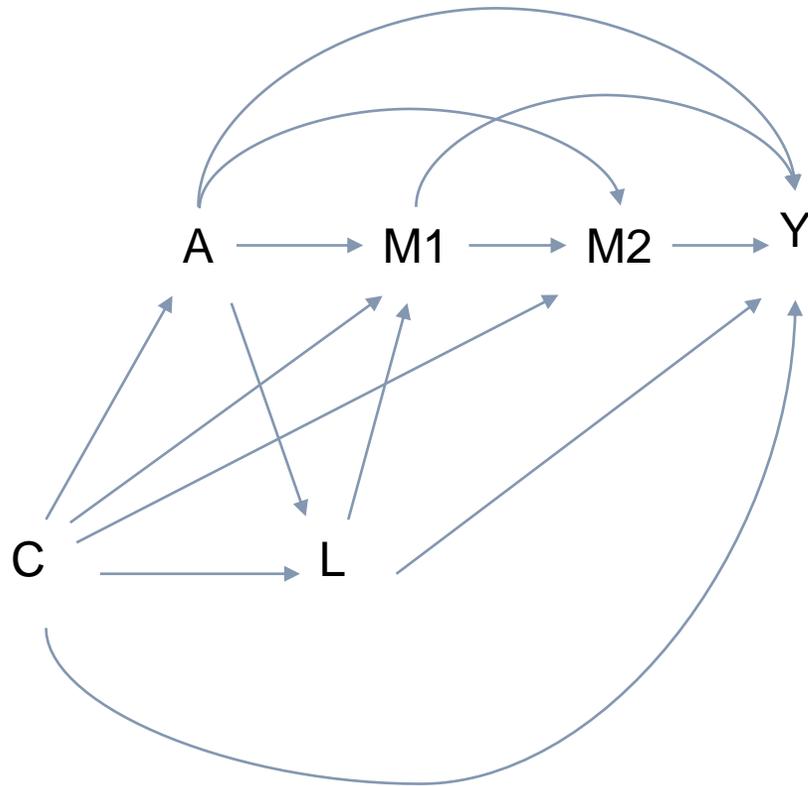
H1 et H2 nécessaires pour estimer DCE

H1, H2, H3 et H4 nécessaires pour estimer NDE et NIE

(Robins 1992, Pearl 2001, Cole 2002, Kaufman 2004, Petersen 2006, VanderWeele 2009)

Hypothèses

Modèle causal théorique de la prise en charge des patients atteints de LBDGC et âgés de 80 ans ou moins



C = facteurs de confusion initiaux

A = exposition

L = facteur de confusion intermédiaire

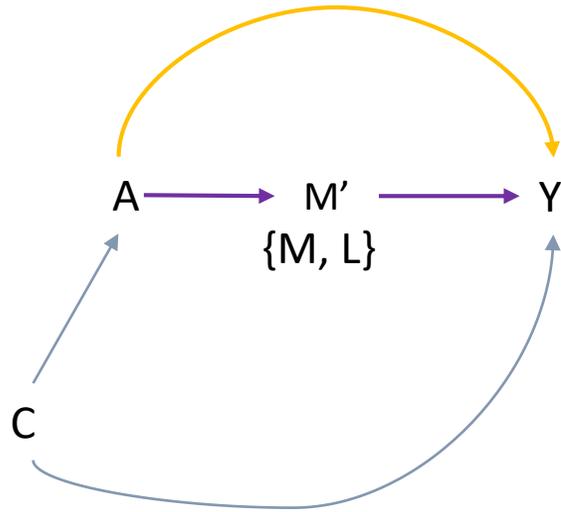
M1 et M2 = médiateurs

La relation M1 – Y est confondue par L et L dépend de A

La relation M2 – Y est confondue par M1 et M1 dépend de A

➔ Non respect de l'hypothèse H4

Décomposition de l'effet total de A en présence de facteur de confusion intermédiaire dépendant de A

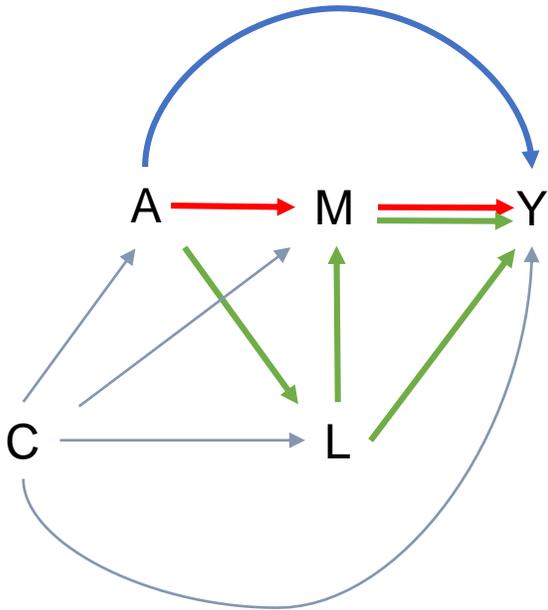


I. Médiateurs groupés

- regroupement de L et M en M'
- estimation du TE de A sur Y et des **NDE** et **NIE** de A sur Y par M'

(VanderWeele 2014)

Décomposition de l'effet total de A en présence de facteur de confusion intermédiaire dépendant de A



I. Médiateurs groupés

- regroupement de L et M en M'
- estimation du TE de A sur Y et des NDE et NIE de A sur Y par M'

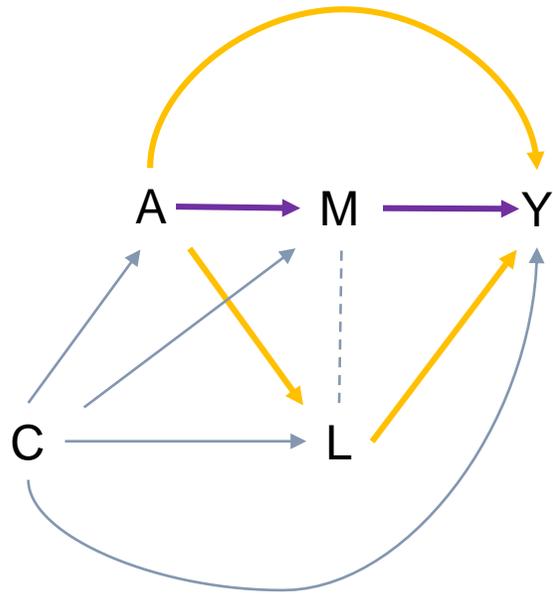
II. Analyse « chemin – spécifique »

Décomposition alternative de l'effet total :

- $E_{A \rightarrow Y}$ = effet de A sur Y ne passant ni par L ni par M
- $E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$ = effet de A sur Y ne passant que par M
- $E_{A \rightarrow LY}$ = effet de A sur Y passant par L

(VanderWeele 2014)

Décomposition de l'effet total de A en présence de facteur de confusion intermédiaire dépendant de A



I. Médiateurs groupés

- regroupement de L et M en M'
- estimation du TE de A sur Y et des NDE et NIE de A sur Y par M'

II. Analyse « chemin – spécifique »

Décomposition alternative de l'effet total :

- $E_{A \rightarrow Y}$ = effet de A sur Y ne passant ni par L ni par M
- $E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$ = effet de A sur Y ne passant que par M
- $E_{A \rightarrow LY}$ = effet de A sur Y passant par L

III. Effet interventionnel

- Tirage d'une distribution de M sous A conditionnellement à L
- Estimation du TE de A sur Y et des **NDE** et **NIE** de A sur Y par M

(VanderWeele 2014)

Approche par IPTW

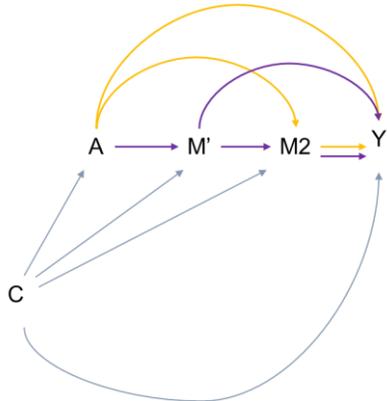
Résultats contrefactuels estimés à partir de modèles de régression pondérée

Poids spécifiques aux approches = rapport entre le produit des probabilités prédites sous les scénarii contrefactuels et le produit des probabilités prédites pour les valeurs observées de C, A, L et M.

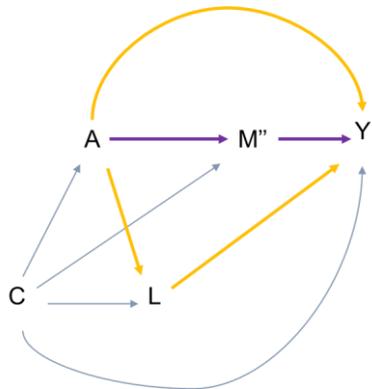
Intervalles de confiance à 95% calculés par Bootstrap

(VanderWeele 2014)

Approche 1 : Médiateurs groupés



NDE = 92% TE

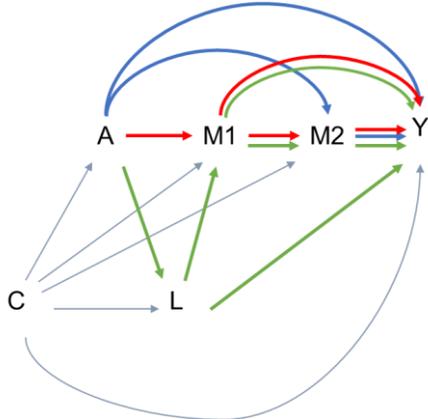


NDE = 78% TE

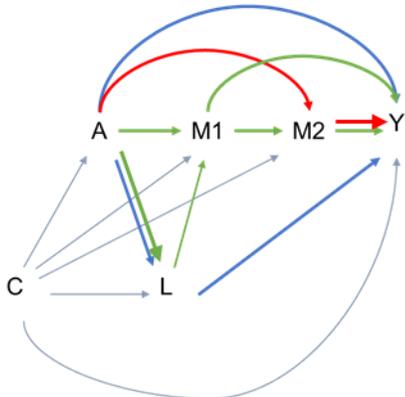
| Médiateur M' | | | |
|--|---------|----------------|-------------------------------|
| { M1 = traitement, L = pronostic initial } | | | |
| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
| TE | 0.77 | [0.30 ; 1.24] | [0.29 ; 1.24] |
| NDE | 0.71 | [0.22 ; 1.19] | [0.22 ; 1.22] |
| NIE | 0.06 | [-0.55 ; 0.68] | [-0.10 ; 0.23] |

| Médiateur M'' | | | |
|--|---------|----------------|-------------------------------|
| { M2 = concession posologique non planifiée, M1 = traitement } | | | |
| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
| TE | 0.77 | [0.30 ; 1.24] | [0.24 ; 1.20] |
| NDE | 0.60 | [0.10 ; 1.10] | [0.08 ; 1.06] |
| NIE | 0.17 | [-0.46 ; 0.80] | [0.00 ; 0.39] |

Approche 2 : « chemin-spécifique »



$E_{A \rightarrow Y} = 91\% \text{ TE}$



$E_{A \rightarrow Y} = 80\% \text{ TE}$

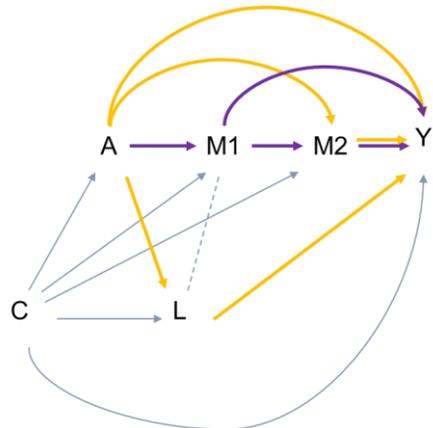
Médiateur étudié M1 = traitement

| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
|-------------------------------------|---------|----------------|-------------------------------|
| TE | 0.77 | [0.30 ; 1.24] | [0.29 ; 1.24] |
| $E_{A \rightarrow Y}$ | 0.70 | [0.20 ; 1.20] | [0.22 ; 1.21] |
| $E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$ | 0.02 | [-0.59 ; 0.62] | [-0.09 ; 0.13] |
| $E_{A \rightarrow LY}$ | 0.06 | [-0.57 ; 0.68] | [-0.07 ; 0.21] |

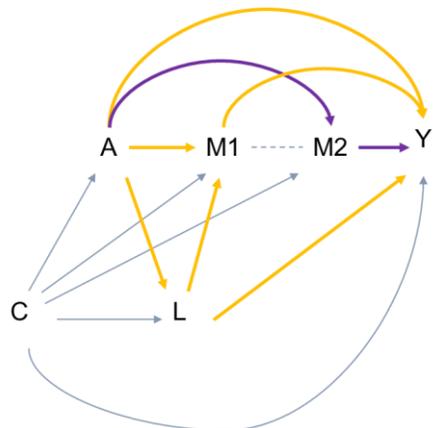
Médiateur étudié M2 = concession posologique non planifiée

| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
|-------------------------------------|-------------|----------------|-------------------------------|
| TE | 0.77 | [0.30 ; 1.24] | [0.24 ; 1.20] |
| $E_{A \rightarrow Y}$ | 0.62 | [0.12 ; 1.12] | [0.09 ; 1.08] |
| $E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$ | 0.05 | [-0.57 ; 0.67] | [-0.07 ; 0.18] |
| $E_{A \rightarrow LY}$ | 0.10 | [-0.54 ; 0.74] | [0.00 ; 0.26] |

Approche 3 : effet interventionnel



NDE = 94% TE



NDE = 77% TE

Méiateur étudié M1 = traitement

| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
|-----|---------|----------------|-------------------------------|
| TE | 0.77 | [0.28 ; 1.26] | [0.29 ; 1.26] |
| NDE | 0.72 | [0.20 ; 1.23] | [0.21 ; 1.24] |
| NIE | 0.05 | [-0.60 ; 0.70] | [-0.07 ; 0.20] |

Méiateur étudié M2 = concession posologique non planifiée

| | β | [IC 95%] | Percentile Bootstrap [IC 95%] |
|-----|---------|----------------|-------------------------------|
| TE | 0.71 | [0.22 ; 1.19] | [0.16 ; 1.15] |
| NDE | 0.55 | [0.05 ; 1.05] | [0.05 ; 1.02] |
| NIE | 0.15 | [-0.49 ; 0.79] | [0.00 ; 0.35] |

La **comorbidité influence la survie globale** de façon significative (TE)

En dehors de son influence éventuelle sur le choix de traitement et sa qualité, **la comorbidité influence la survie globale directement** (**NDE**, **$E_{A \rightarrow Y}$**) et cet effet représente **une part majeure de l'effet total**

Influence mineure du choix du traitement comme médiateur de l'effet de la comorbidité sur la survie (**NIE**, **$E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$** et **$E_{A \rightarrow LY}$** pour M1)

Effet indirect de la comorbidité sur la survie par l'intermédiaire de la survenue de **concession posologique non planifiée pour un traitement donnée** (**NIE** et **$E_{A \rightarrow LY}$** pour M2)

Résultats cohérents entre les approches :

→ quantités estimées différentes mais complémentaires

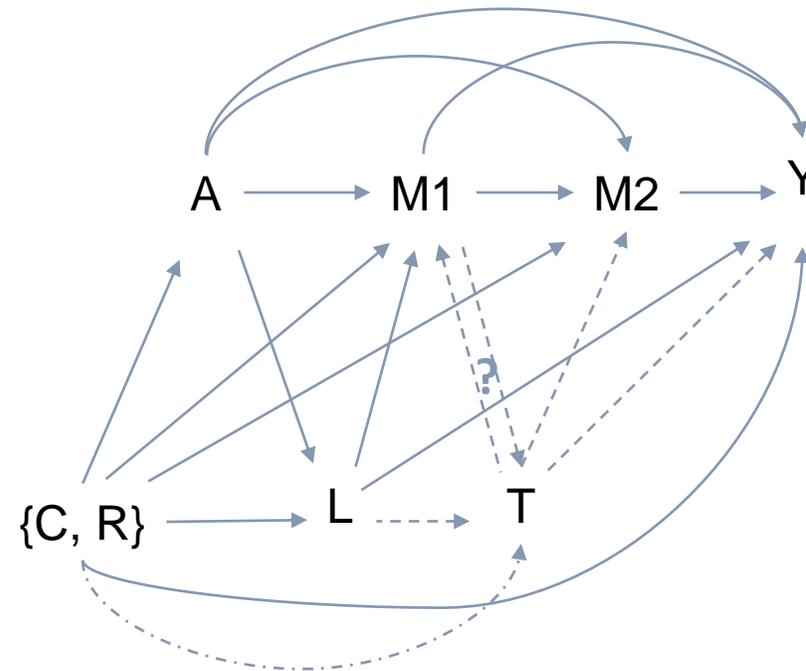
Résultats cohérents avec ceux obtenus par une approche classique via des modèles de régression ajustés de façon séquentielle (*Lamy 2019*)

Perspectives

Modèle causal simplifié

→ Quid des variables de contexte ?
(lieu de résidence (R), lieu de traitement (T))

→ Quels implications sur H1 à H4 ?



Merci de votre attention

Contact : [sebastien.lamy \[at\] inserm.fr](mailto:sebastien.lamy@inserm.fr)

CAPCA

Causal Analysis of the Pathways linking Comorbidity, patients' Care trajectory, and CAncer outcome:
application to diffuse large B-cell lymphoma, colon and prostate cancers



Avec le soutien de:



| <p align="center">Approche 1 Médiateur groupé</p> | <p align="center">Approche 2 Analyse « chemin – spécifique »</p> | <p align="center">Approche 3 Effet interventionnel</p> |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duplication de la base de données ▪ Création de A* = 0 dans la première base et 1 dans le seconde | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Triplement de la base de données ▪ Création de A* = A dans la première base et 1-A dans les autres ▪ Création de A** = A dans les deux premières et 1-A dans la dernière | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duplication de la base de données ▪ Création de A* = 0 dans la première base et 1 dans le seconde |
| <p>Poids $W_1 =$</p> $\frac{P(l a^*, c)P(m l, a^*, c)}{P(a c)P(l a, c)P(m l, a, c)}$ | <p>Poids $W_2 =$</p> $\frac{P(l a^*, c)P(m l, a^{**}, c)}{P(a c)P(l a, c)P(m l, a, c)}$ | <p>Poids $W_3 =$</p> $\frac{\sum_l P(l a^*, c)P(m l, a^*, c)}{P(a c)P(m l, a, c)}$ |
| <p>NDE = coefficient de A dans la régression pondérée de Y sur A chez les sujets avec A*=0</p> <p>NIE = coefficient de A* dans la régression pondérée de Y sur A* chez les sujets avec A=1</p> | <p>$E_{A \rightarrow Y}$ = coefficient de A dans la régression pondérée de Y sur A chez les sujets avec A* = A** = 0</p> <p>$E_{A \rightarrow M \rightarrow Y}$ = coefficient de A** dans la régression pondérée de Y sur A** chez les sujets avec A=A*=1</p> <p>$E_{A \rightarrow LY}$ = coefficient de A* dans la régression pondérée de Y sur A* chez les sujets avec A=1 et A**=0</p> | <p>NDE = coefficient de A dans la régression pondérée de Y sur A chez les sujets avec A*=0</p> <p>NIE = coefficient de A* dans la régression pondérée de Y sur A* chez les sujets avec A=1</p> |