

Valeur pronostique de la dynamique du CA-125 sur la survie des femmes ayant un cancer des ovaires nouvellement diagnostiqué

Eleni Karamouza , Xavier Paoletti
Service de Biostatistique et d'Epidémiologie,
INSERM CESP OncoStat

04/06/2019

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



Inserm



cesp



Cancer de l'ovaire en première ligne

Maladie asymptomatique → Diagnostic à un stade avancé

- **5^{ème}** rang des cancers féminins en 2017
- Médiane d'âge : **65** ans
- Prise en charge :
 - > Chirurgie
 - > Chimiothérapie
 - > Traitements de maintenance
- Survie (OS) : **40%** à 5 ans & **32%** à 10 ans
- Facteurs pronostiques connus :
 - > Age, stade figo, résidu tumoral, type & grade histologique

www.arcagy.org/infocancer/

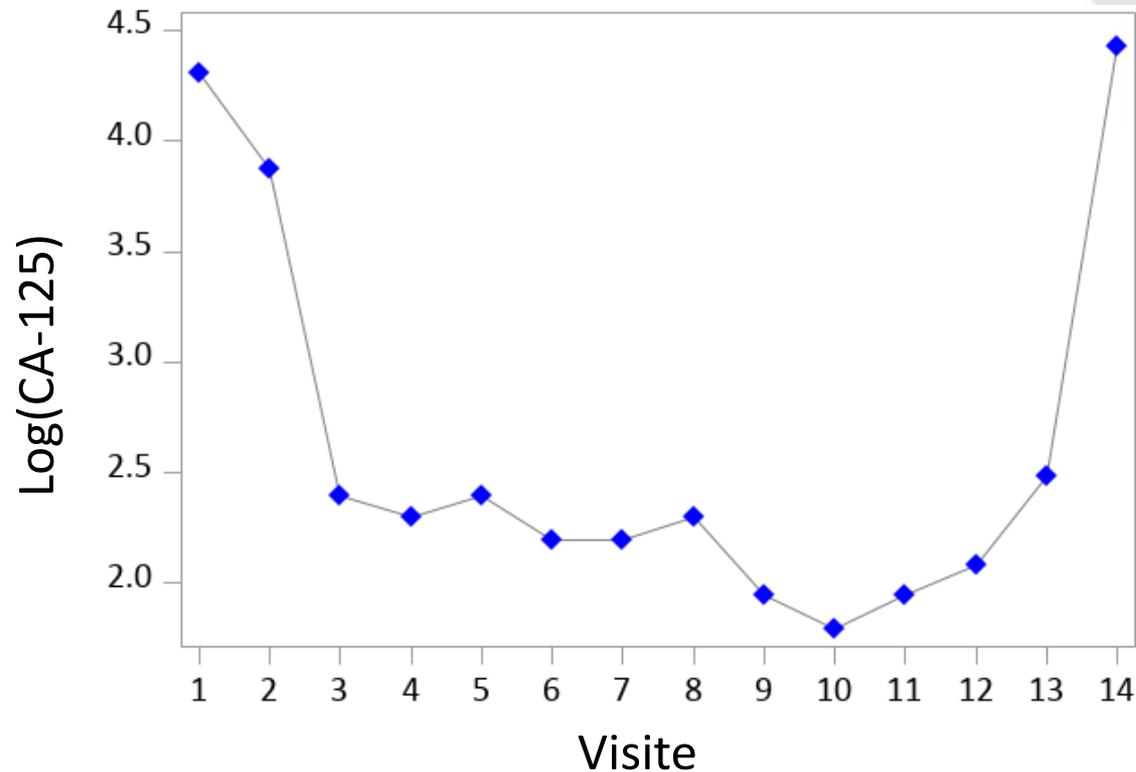
Contexte

CA-125 : L'antigène tumoral 125 (marqueur sanguin)
➔ protéine produite par les cellules cancéreuses de l'**ovaire**

Permet de :

- suivre l'évolution du cancer après traitement
- donner des indications sur :
 - > la survenue d'une progression
 - > l'efficacité du traitement

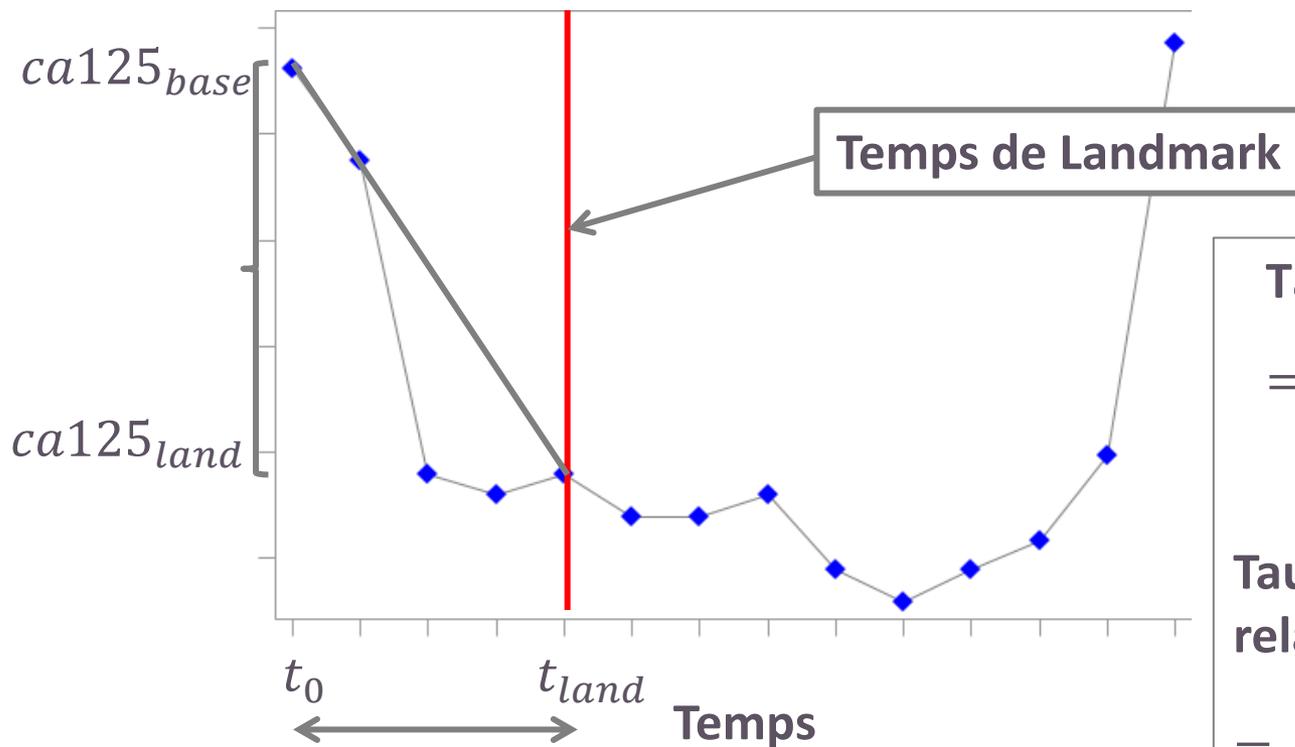
Evolution du CA-125



Objectif :

- **Etudier l'association du CA-125 avec la survie des patientes**

Résumé de la trajectoire du CA-125



Taux de décroissance

$$= \frac{(ca125_{t_{land}} - ca125_0)}{t_{land} - t_0}$$

Taux de décroissance relative

$$= \frac{(ca125_{t_{land}} - ca125_0) / ca125_0}{t_{land} - t_0}$$

Méthodes

Evaluer :

- Taux de décroissance
- Taux de décroissance relative



Modèle de Cox semi-paramétrique avec temps de Landmark

$$\lambda(t; Z_1, \dots, Z_p) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_{p-1} Z_{p-1} + \beta_p \mathbf{Z}_p)$$

Méthodes

Modèle linéaire à effets aléatoires

$$Y_i(t) = \underbrace{X_i^L(t)^T \beta}_{\text{effets fixes}} + \underbrace{W_i(t)^T b_i}_{\text{effets aléatoires}} + \varepsilon_i(t),$$

β : effets fixes

b_i : effets aléatoires

$b_i \sim N_q(\mathbf{0}, D)$

$\varepsilon_i \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2)$

- t
 - t^2
 - âge
 - stade figo
 - performance status
 - résidu tumoral
 - histologie
- intercept
 - t

Résumé :

- $\hat{Y}_i(t_{land})$: Prédiction au $t_{landmark}$
 - $\beta_1 + b_{1i}$: Pente prédite au t_0
- } Z_p

Méthodes: Modèle de survie

Mesures:

- Taux de décroissance
- Taux de décroissance relative
- Prédiction au temps landmark
- Pente prédite au temps 0



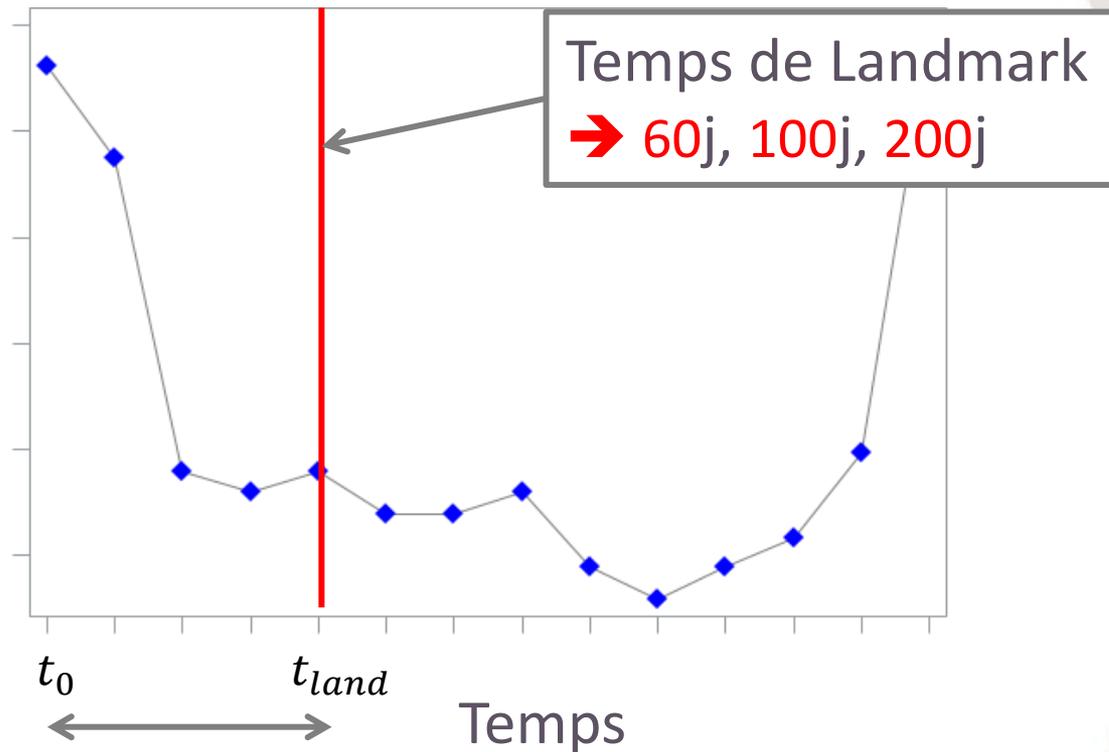
$$\lambda(t; Z_1, \dots, Z_p) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_{p-1} Z_{p-1} + \beta_p Z_p)$$

Ajustement aux facteurs pronostiques connus

Evaluation de la capacité discriminante modèle:

➔ Indice **c** de **Harrell**

Divers temps de Landmark



- A partir de quel temps on a une meilleure discrimination pour la survie des patientes?

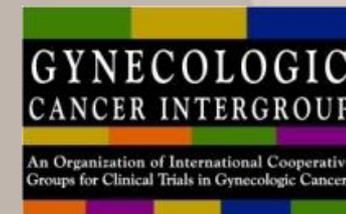
Matériel

- Echantillon d'**apprentissage**: ICON7
 - Echantillon de **validation**: EORTC – 55041
- } Etudes de maintenance

Thérapie ciblée:

- ICON7 : Bevacizumab vs Std chemotherapy
- EORTC : Erlotinib vs Observation

Trial	# patientes	CA-125 #mes	#mes Med [IQR]	#décès	Médiane suivi (années)
ICON7	1528	23937	16 [12-21]	714	4.6
EORTC-55041	835	4070	5 [3-8]	385	4.3



Résultats $t_{landmark} = 100$ jours

Modèles avec CA-125

C de Harrell	Facteurs pronostiques connus	Taux de décroissance	Taux de décroissance relative	Prédiction au t_{100}	Pente Prédite au t_0
ICON7	0.69	0.72	0.69	0.73	0.72
EORTC-55041	0.69	0.83	0.82	0.85	0.85

C de Harrell	Prédiction au t_{100} + Prédite au t_0
ICON7	0.73
EORTC-55041	0.85

Résultats en différents temps de Landmark

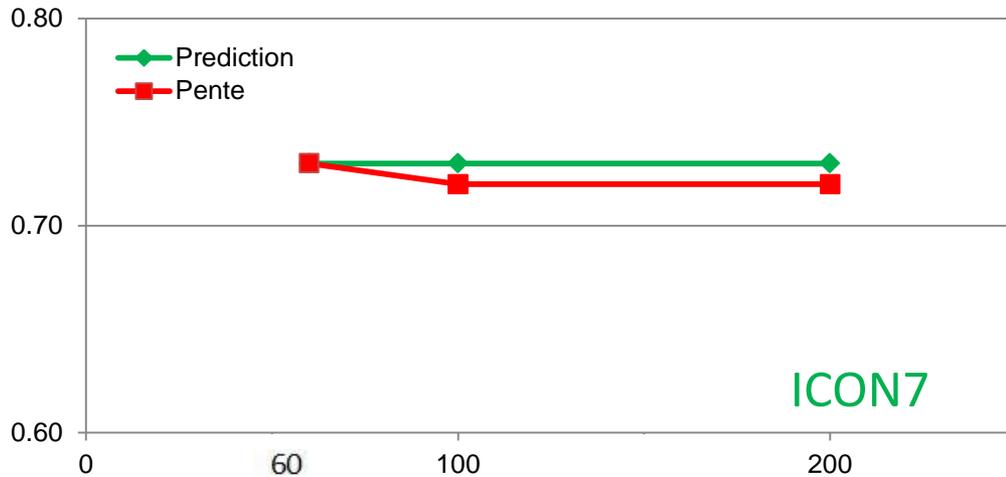
- $t_{landmark} = 60$ jours

C de Harrell	Prédiction au t_{60}	Pente Prédite au t_0
ICON7	0.73	0.73
EORTC-55041	0.85	0.84

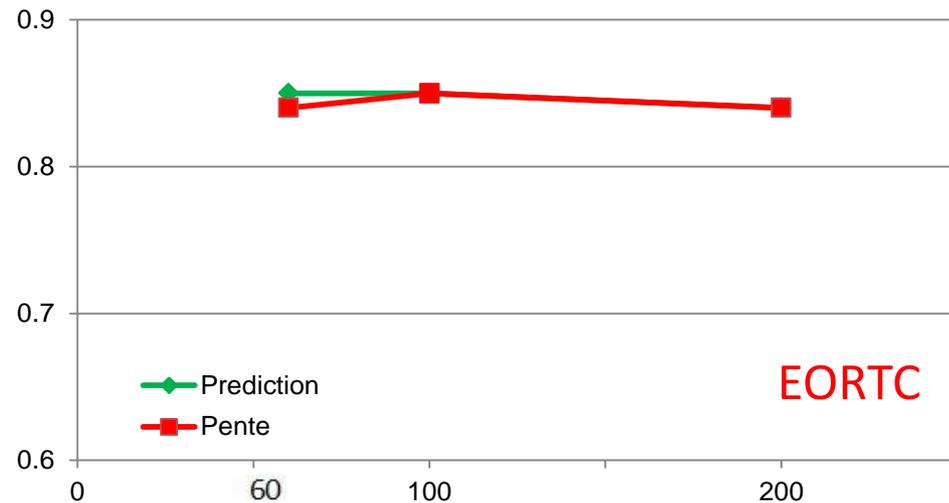
- $t_{landmark} = 200$ jours

C de Harrell	Prédiction au t_{200}	Pente Prédite au t_0
ICON7	0.73	0.72
EORTC-55041	0.84	0.84

Résultats aux différents temps de Landmark



ICON7



EORTC

Conclusion

- **Bonne capacité discriminante dès 60 jours**
- **Variabilité entre les études**
- **Exploration par une modélisation jointe**
- **Interaction avec l'effet traitement**
➔ **facteur prédictif de réponse au traitement?**
- **CA-125 critère de substitution ?**

Remerciements

Rosalind M Glasspool

Adrian Cook

Petronella B. Ottevanger

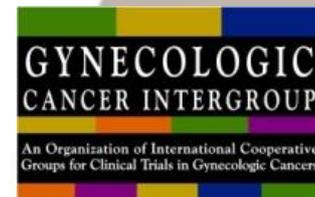
Financement : DGOS / INCa PHRC 2017



Inserm



cesp



Annexes

Résultats $t_{landmark} = 100$ jours

- Analyse uniquement avec le ca -125

C de Harrell	Taux de décroissance	Taux de décroissance relative	Prédiction au t_{100}	Pente Prédite au t_0
Echantillon d'apprentissage	0.67	0.52	0.67	0.66
Echantillon de validation	0.80	0.77	0.82	0.82

Résultats

Solution for Fixed Effects			
Effect	60j	100j	200j
Intercept	2.6833	2.7469	3.0218
t	-1.5235	-1.3764	-0.9173
t ²	0.3441	0.2530	0.1017
age	0.01021	0.009846	0.007054
Figo : Stade II	-0.02203	-0.05510	-0.07076
Figo : Stade III	0.8244	0.7882	0.5958
Figo : Stade IV	1.5356	1.5677	1.3467
Performance status : 1	0.2000	0.1822	0.1510
Performance status :2+	0.3880	0.3797	0.2995
Residual disease : >=1cm	0.6798	0.6972	0.6175
Type histologique : Clear cell	-0.3335	-0.3376	-0.3091
Type histologique : Endometrioid	-0.3193	-0.3425	-0.2974
Type histologique : Mucinous	-0.5231	-0.6897	-0.4278
Type histologique : Autre	-0.1130	-0.1475	-0.08016
Type histologique : Unknown	-0.4339	-0.4268	-0.4593
Grade histologique : Moderate differentiated	0.4193	0.3932	0.3166
Grade histologique : Poorly/Undifferentiated	0.5552	0.5246	0.3953

Qualité du modèle linéaire à effets aléatoires

