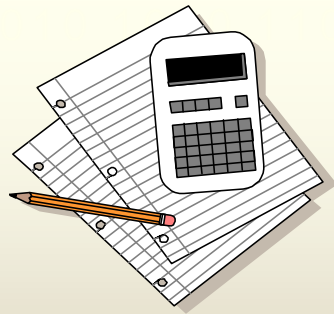


# SURVIES ET AUTRES STATISTIQUES ONCOLOGIQUES

## *MODES DE CALCUL ET INTERPRETATION*



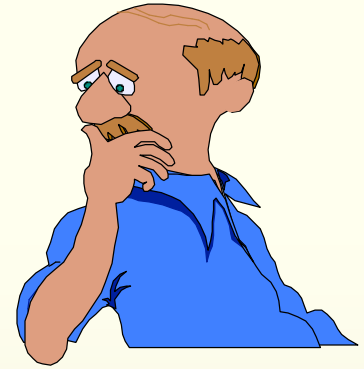
Pr M. Ozsahin  
*Radio-Oncologie*  
*CHUV, Lausanne*

1 2  
4 5

0011

0011

# Traitement *A* versus *B* ?



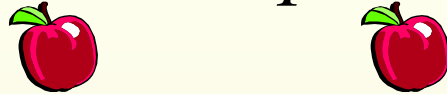
- A est le ttt standard
- B est le ttt à investiguer (meilleur ?)

1 2  
4 5

0011

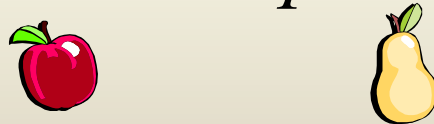
- **Cas idéal** : étude randomisée

*Pommes et pommes*



- **Cas écheant** : étude non-randomisée

*Pommes et poires*



- Etude non-randomisée mais bien balancée

*Pommes et presque pommes*



1 2  
4 5

## *Cas idéal : étude randomisée*

0011

Exemple : **RT vs. chir. conservatrice** dans le cancer de larynx T1 et T2 N0

Même proportion **T1/T2** et **infiltr. de la commissure antérieure** dans les 2 groupes de ttt (stratification avec 2 critères)

Les 2 bras de randomisations sont bien équilibrés car *étude prospective*

1 2  
4 5

# *Etude rétrospective non-randomisée*

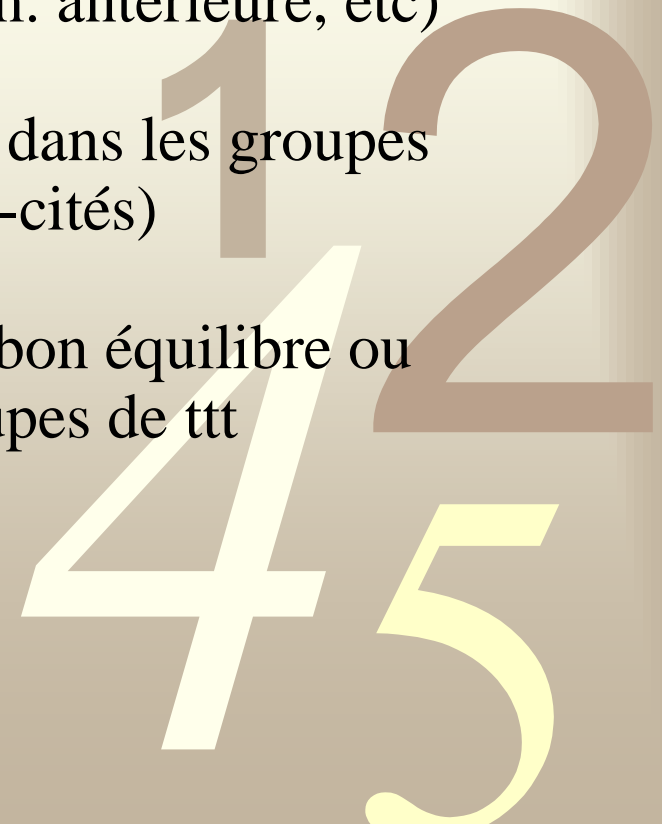
## **Matériels et méthodes (I)**

Analyse descriptive des patients (âge, sexe, TNM, type histologique, atteinte de la comm. antérieure, etc)

Distribution de différents paramètres dans les groupes de traitement (mêmes paramètres pré-cités)

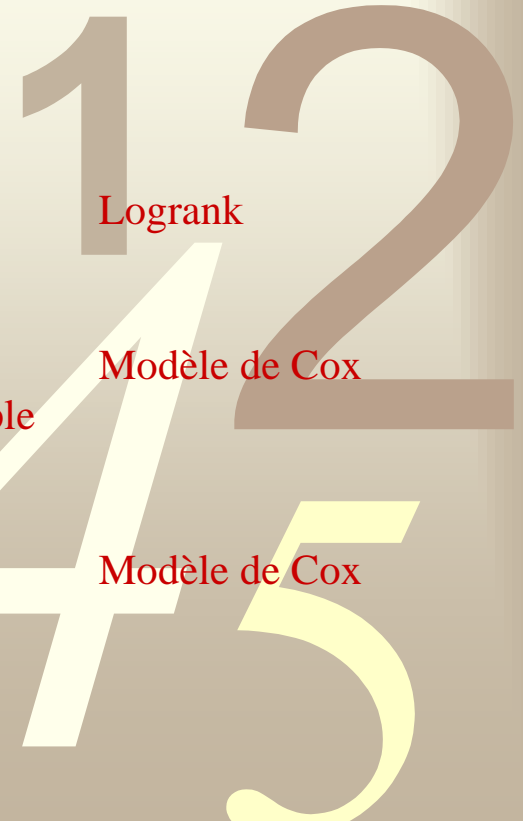
Comparer statistiquement s'il y a un bon équilibre ou non pour ces facteurs entre les 2 groupes de ttt

*Comment ?*

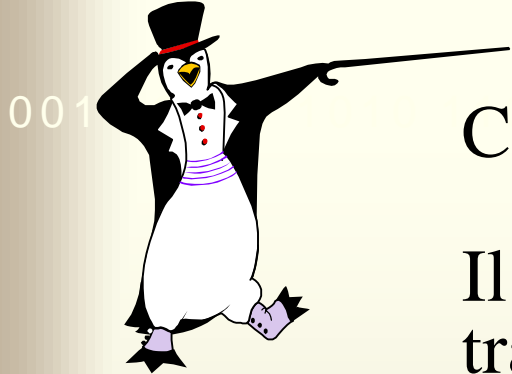


## Comment choisir un test statistique ?

But	Données numériques ( $n \geq 25$ ) (ex: âge)	Données numériques ( $n < 25$ ) (ex : âge)	Oui vs. non (ex : sexe)	Données censurées (ex: survie)
00 Analyse descriptive	Moyenne, SE, SD	Médiane, quartiles	Proportion	Kaplan-Meier
Comparer 2 groupes non pairs	Unpaired T-test	Mann-Whitney	Chi-carré ( $n \geq 5$ ) ou Fisher 's exact test	Logrank ou Gehan
Comparer 2 groupes pairs	Paired T-test	Wilcoxon	McNemar	
Comparer $\geq 3$ groupes	ANOVA	Kruskal-Wallis	Chi-carré	Logrank
Prédire une valeur en utilisant une valeur mesurée	Régression linéaire	Régression non-paramétrique	Régression logistique simple	Modèle de Cox
Prédire une valeur en utilisant plusieurs valeurs mesurées	Régression linéaire multiple		Régression logistique multiple	Modèle de Cox



## *Paired T-test*

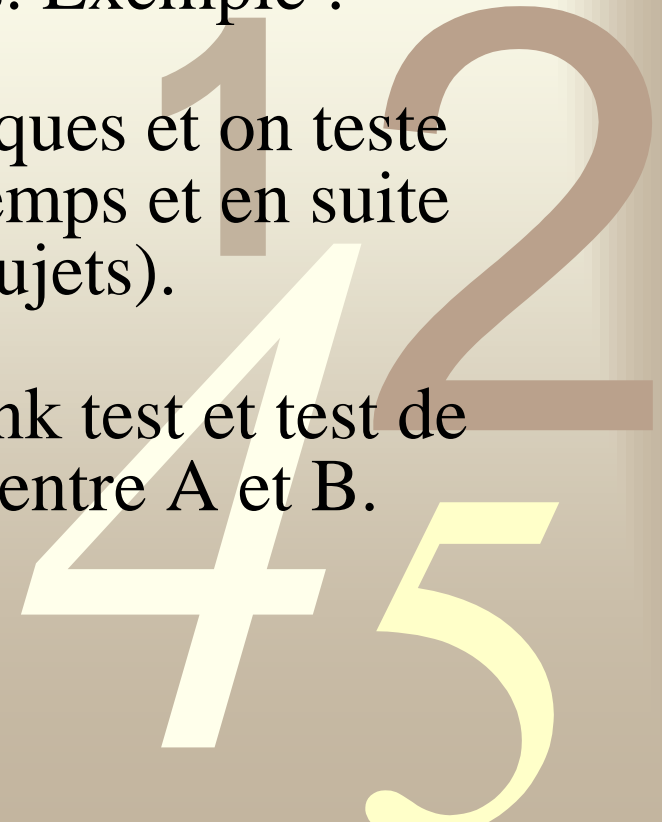


Ce test est rarement utilisé en Oncologie car :

Il nécessite de tester deux ou plusieurs types de traitements sur les mêmes patients. Exemple :

Un groupe de 100 patients diabétiques et on teste d'abord un ttt A pour un certain temps et en suite on teste le ttt B (chez les mêmes sujets).

Paired T-test, Wilcoxon signed rank test et test de McNemar analysent la différence entre A et B.



# *Tous types d'étude*

0011

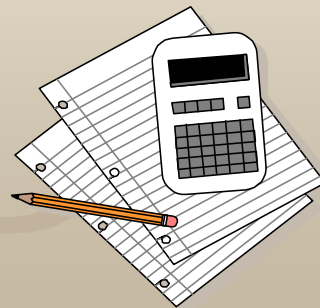
## **Matériels et Méthodes (II)**

Décrire le follow-up

Décrire les méthodes statistiques utilisées

Décrire les événements utilisés pour les comparaisons

***Comment ?***



1 2  
4 5

## ***Follow-up***

Selon l'événement que l'on analyse (ex: survie, rechute, probabilité d'une complication tardive, etc)

1. **Exclure les patients avec l'événement** (ex: exclure les patients décédés)
2. En utilisant les patients **sans événement** (patients at risk)

Décrire les **min., max., moyenne, médiane**, etc.



# *Méthodes statistiques utilisées*

0011

Types de tests utilisés. Exemples (typiquement):

Proportions sont comparées en utilisant le test de **chi-carré** pour valeurs (cases)  $\geq 5$  et **double-sided Fisher's exact test** pour valeurs  $< 5$

Moyennes sont comparées en utilisant le **test de T** (*Student's T-test*)

Courbes de survie estimées avec la **méthode de Kaplan-Meier**

Comparaison des courbes avec le **test de logrank**

Analyses multivariées par le **modèle de Cox**

1 2  
4 5

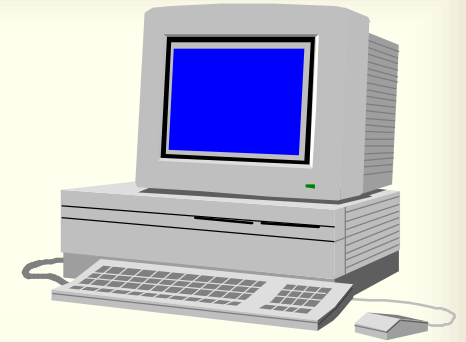
# *Décrire les événements et le temps*

Analyse	Evénement (val = 0)	Censuré (val = 1)	Temps (mois)
Survie globale	Décès (tous types)	Vivants	ddn**–diag
Survie spécifique	Décès liés à la maladie	Vivants ou décès sans maladie	ddn–diag
DFS*	Rechute ou décès (tous types)	Vivants <u>sans</u> rechute	date rech–diag ou ddn–diag
Contrôle local	Rechute locale	Vivants ou décès sans rechute locale	date rech loc–diag ou ddn–diag
Probabilité d'une complication	Complication	Ceux ou celles sans complication	date comp–diag ou ddn–diag

*\*DFS : disease-free survival ; \*\*ddn : date de dernières nouvelles*

0011

## *Remarque pour le logiciel JMP*



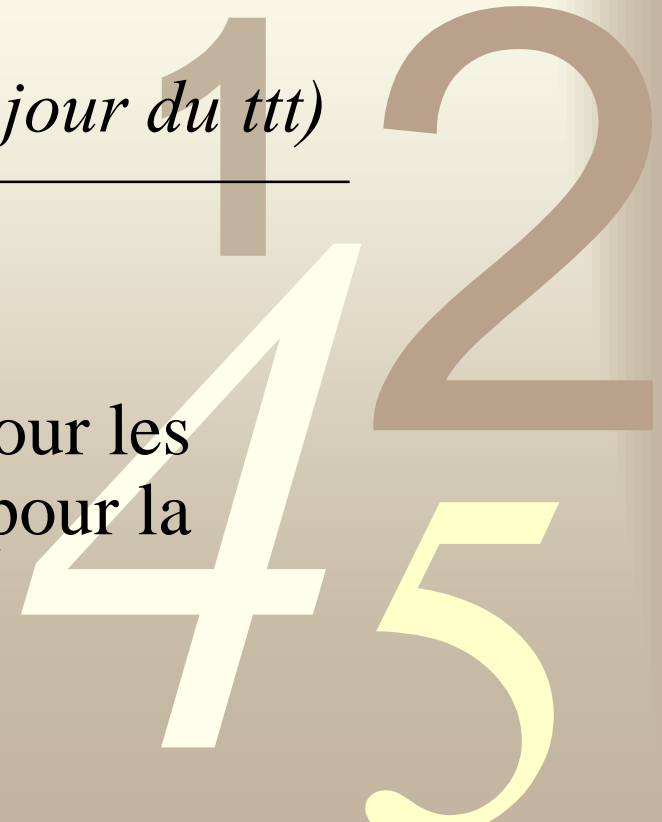
Pour calculer un temps (ex: survie) dans JMP, il faut faire le calcul de (conversion seconde  $\rightarrow$  mois) :

*(date de dernière nouvelle – date du 1<sup>er</sup> jour du ttt)*

---

*2 '635 '200*

L'événement à analyser doit être « 1 » pour les censurés et « 0 » pour l'événement (ex: pour la survie, vivant = 1 et décédé = 0)



00110000

In the long run, we are all dead

*John Keynes*

12  
45

# *Courbes de survie*

0011

Les courbes de survie sont des graphiques simples montrant la probabilité de survie (axe y : %) en fonction du temps (axe x : mois)

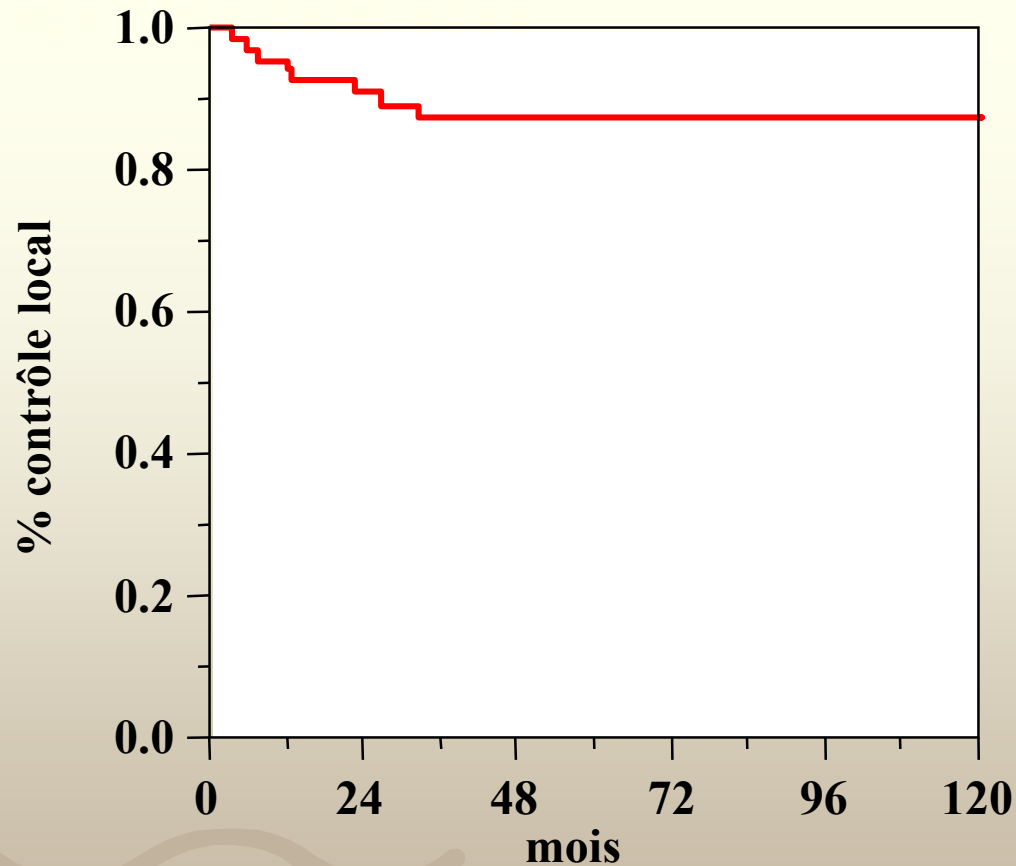
Au temps « zéro » tous les patients sont vivants (100%)

Le temps « zéro » n'est pas une date fixe : mais c'est généralement date de diagnostic ou date de randomisation (à préciser dans les méthodes statistiques !)

On les calcule soit avec la méthode de **Kaplan-Meier** soit avec celle de *life-table*



# *Cancer de larynx T1 et T2N0 ttt par chir: Probabilité du contrôle local*



*Comment la calcule-t-on ?*

1 2  
4 5

# Kaplan-Meier

0011

Temps*	Rechutes	Censurés	At risk	Calcul	Probabilité
0.00	0	0	72	1-0/72	1.00
1.00	0	1	72	1-0/72	1.00
3.00	0	1	71	1-0/71	1.00
4.00	1	0	70	1-1/70	0.98
6.00	1	0	69	(1-1/69) x 0.98	0.97
8.00	0	1	68	(1-0/68) x 0.97	0.97
8.03	1	0	67	(1-1/67) x 0.97	0.96
12.00	0	1	66	(1-0/66) x 0.96	0.96
12.39	1	0	65	(1-1/65) x 0.96	0.94
13.00	1	2	64	(1-1/64) x 0.94	0.93
14.00	0	2	61	(1-0/61) x 0.93	0.93
22.00	0	2	59	(1-0/59) x 0.93	0.93
23.18	1	0	57	(1-1/57) x 0.93	0.91
26.00	0	1	56	(1-0/56) x 0.91	0.91
27.00	0	2	55	(1-0/55) x 0.91	0.91
27.34	1	0	53	(1-1/53) x 0.91	0.89
...	...	...	...	...	...

\**(date rechute-date diag) ou (ddn-date diag)*

## *Méthodes actuarielles*

En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, on peut estimer n'importe quelle probabilité à condition qu'elle dépende des données censurées et varie dans le temps. Exemple :

Si nous avons 15 complications tardives (ex: fistule) dans un groupe de 100 patients traités, est-ce que l'incidence de fistule est 15% (15/100) ?

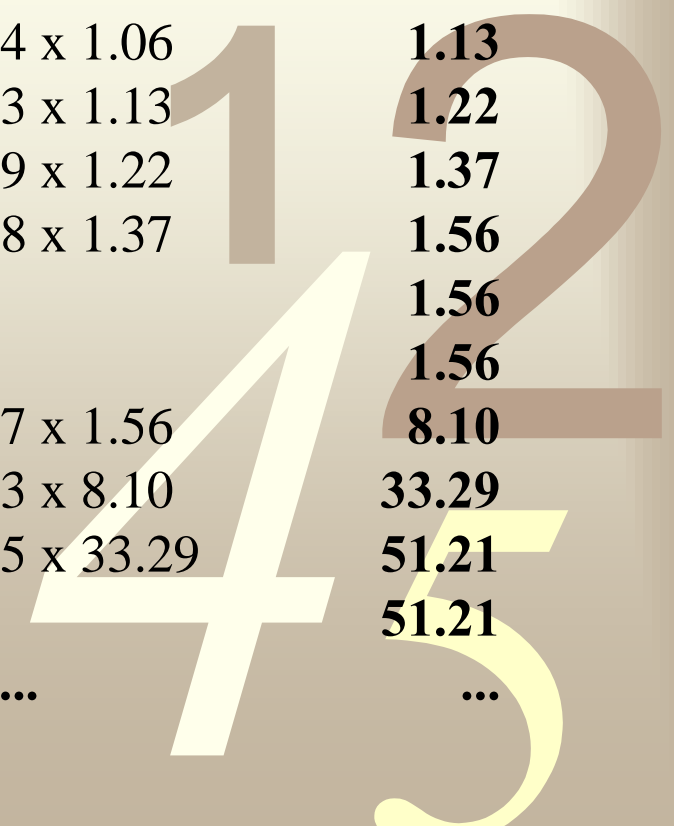
Réponse : probablement non.

*Pourquoi ?*

# Kaplan-Meier (probabilité de fistule)

Temps	Rechutes	Censurés	At risk	Calcul	Probabilité
0.00	0	0	100	0/100	0.00
1.00	1	0	100	1/100	1.00
3.00	1	0	99	1/99 x 1.00	1.01
4.00	0	2	98		1.01
6.00	0	2	96		1.01
8.00	1	0	95	1/95 x 1.01	1.06
12.00	1	0	94	1/94 x 1.06	1.13
15.00	1	3	93	1/93 x 1.13	1.22
16.00	1	0	89	1/89 x 1.22	1.37
18.00	1	2	88	1/88 x 1.37	1.56
20.00	0	4	85		1.56
22.00	0	4	81		1.56
24.00	4	0	77	4/77 x 1.56	8.10
26.00	3	5	73	3/73 x 8.10	33.29
35.00	1	5	65	1/65 x 33.29	51.21
48.00	0	10	59		51.21
...	...	...	...	...	...

0011



00110000

In the long run, we are all dead

*John Keynes*

1  
2  
4  
5

## *Méthodes actuarielles*

0011

La méthode de Kaplan-Meier estime que toute la population analysée **aura** l'événement un jour (ex: pour la survie, tout le monde sera mort un jour)

C'est pour cela que dans l'exemple précédent on trouve 51% de fistule au lieu de 15% (nous ne sommes pas 100% sûrs que tout le monde aura un jour une fistule !)

*Qu'est-ce qu'il faut faire ?*

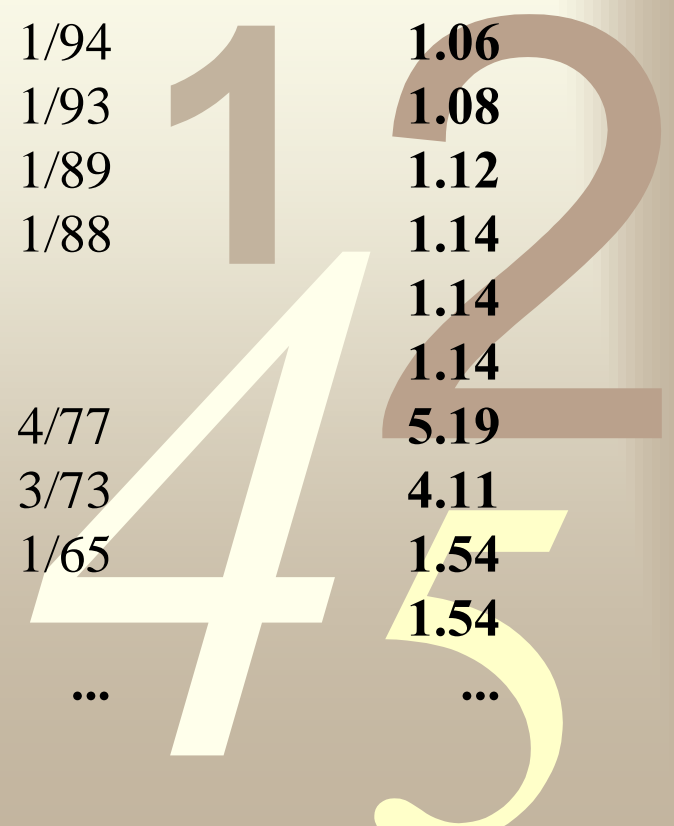
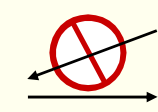
Nous devons calculer l'incidence cumulative

1 2  
4 5

# *Incidence cumulative (probabilité de fistule)*

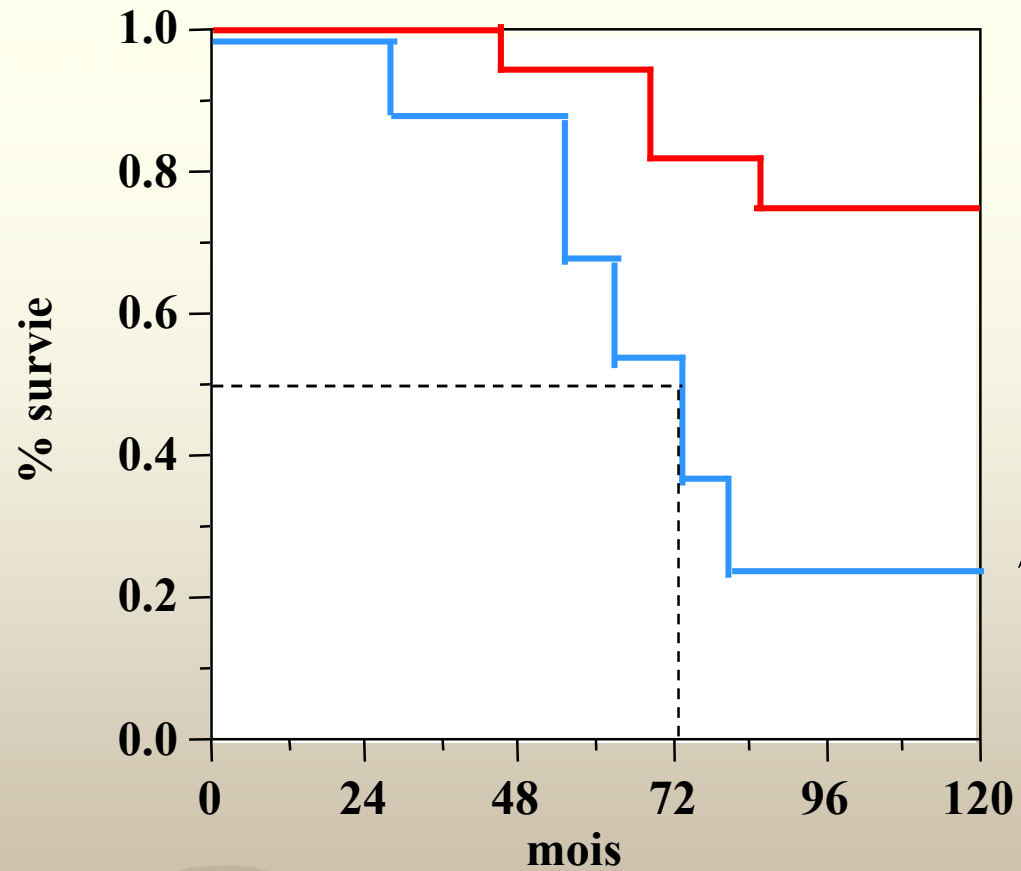
Temps	Rechutes	Censurés	At risk	Calcul	Probabilité
0.00	0	0	100	0/100	<b>0.00</b>
1.00	1	0	100	1/100	<b>1.00</b>
3.00	1	0	99	1/99	<b>1.01</b>
4.00	0	2	98		<b>1.01</b>
6.00	0	2	96		<b>1.01</b>
8.00	1	0	95	1/95	<b>1.05</b>
12.00	1	0	94	1/94	<b>1.06</b>
15.00	1	3	93	1/93	<b>1.08</b>
16.00	1	0	89	1/89	<b>1.12</b>
18.00	1	2	88	1/88	<b>1.14</b>
20.00	0	4	85		<b>1.14</b>
22.00	0	4	81		<b>1.14</b>
24.00	4	0	77	4/77	<b>5.19</b>
26.00	3	5	73	3/73	<b>4.11</b>
35.00	1	5	65	1/65	<b>1.54</b>
48.00	0	10	59		<b>1.54</b>
...	...	...	...	...	...

0011



# Survie médiane

0011



?

72 mois

Note : *survie moyenne n'existe pas !*

1  
2  
4  
5

# *Quels tests de comparaison entre 2 groupes de ttt (A vs. B) et quand (données non-censurées)?*

0011

*(condition : tous les patients doivent avoir eu l'événement dans les deux groupes)*

## **Analyses univariées**

*Test de T (comparaison des moyennes de la durée de survie dans ttt A vs. B) ou test de chi-carré (comparaison de nombres d'événements dans 2 groupes)*

## **Analyses multivariées**

*Analyse de régression logistique multiple*



# *Quels tests et quand (données censurées)?*

0011 **Analyses univariées** (logrank ou Wilcoxon [Gehan])

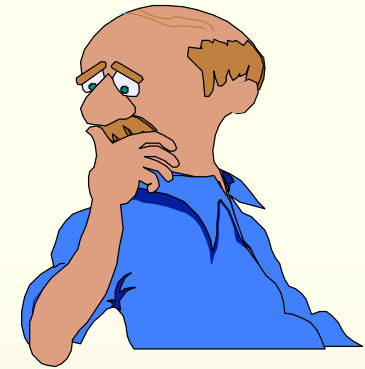
*Comparaison des 2 ou plusieurs courbes de survies (n'importe quel événement) (ex: ttt A vs B)*

**Analyses multivariées** (modèle de Cox)

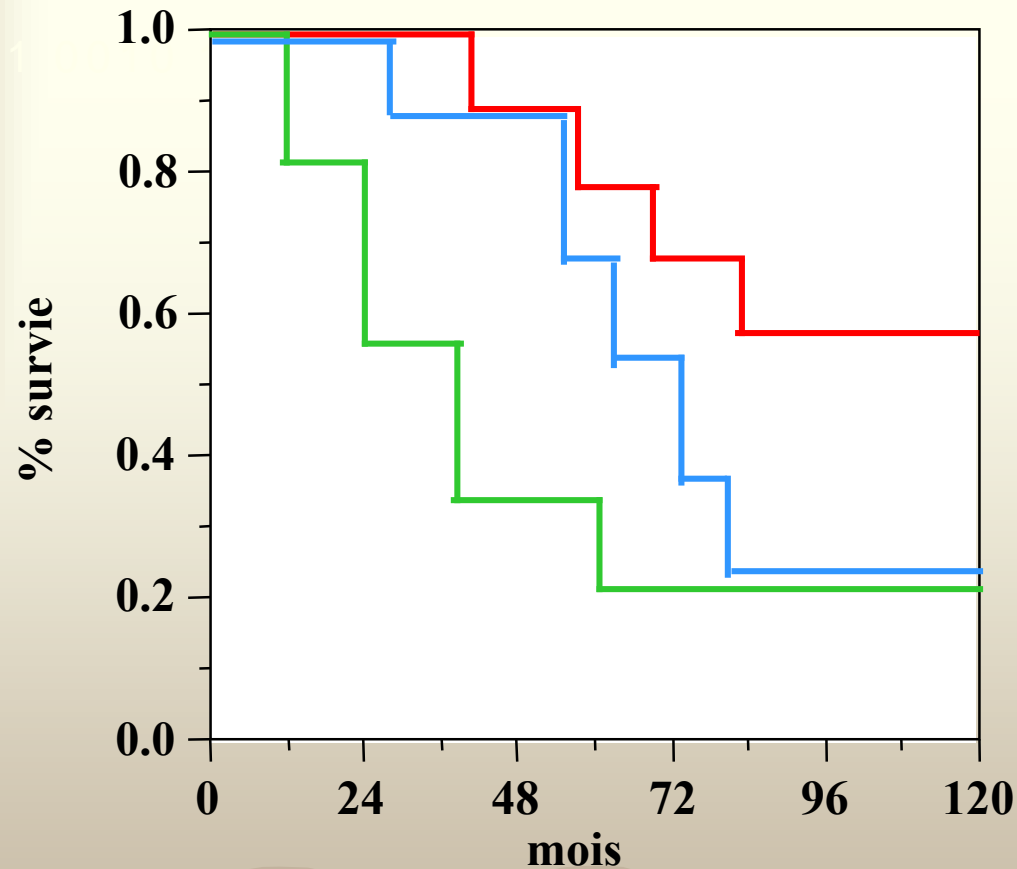
*Evaluation de l'influence de plusieurs variables sur l'événement (ex: analyser en même temps l'âge, TNM, type de ttt [A vs. B], etc) et trouver ceux qui sont indépendamment significatifs*



# Logrank vs. Wilcoxon (Gehan) ?



0011

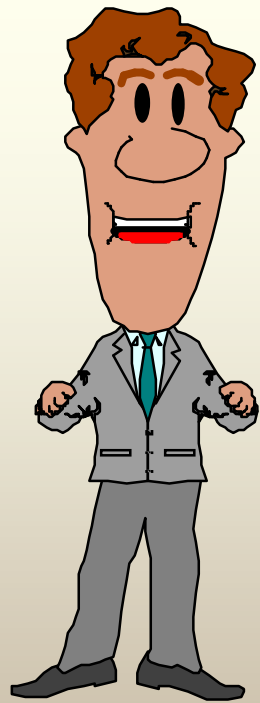


	<u>Logrank</u>	<u>Gehan</u>
Red vs. Green	P < 0.05	P < 0.05
Red vs. Blue	P < 0.05	P = NS
Green vs. Blue	P = NS	P < 0.05

1  
2  
4  
5

# *Pourquoi analyse multivariée (I) ?*

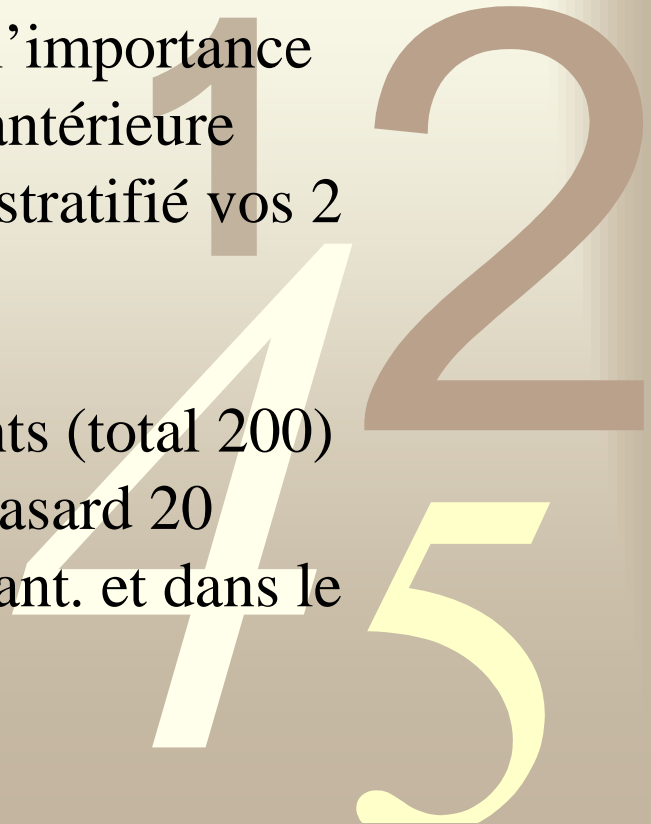
0011



Imaginez que vous comparez dans une étude randomisée **RT vs chir** pour le cancer de larynx T1N0

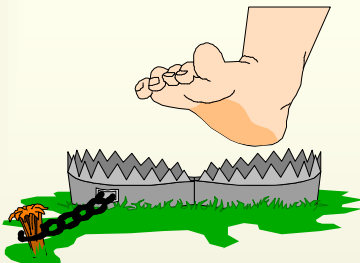
Supposons que vous ne savez pas l'importance de l'infiltration de la commissure antérieure jusqu'à ce jour et vous n'avez pas stratifié vos 2 bras de randomisation

Vous avez 2 groupes de 100 patients (total 200) où dans le groupe RTH il y a par hasard 20 patients avec atteinte de la comm. ant. et dans le groupe chir il y en a 4.




## *Pourquoi analyse multivariée (II) ?*

0011



Votre test de logrank (analyse univariée) trouve un taux de rechute plus élevé dans le groupe RT et sans une analyse multivariée votre conclusion serait chir est mieux que RT.



Par contre, en faisant une analyse multivariée selon le **modèle de Cox** incluant les variables type de ttt (A vs. B), sexe, âge, atteinte de la comm. ant., etc on trouverait que le seul facteur significatif influençant indépendamment le contrôle local est l'atteinte de la comm. ant.

1 2  
4 5

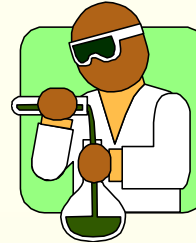
# Coupable vs. non-coupable ou significatif vs. non-significatif ?

## Étape



## Juge

1. Accusé n'est pas coupable
2. Observez bien les évidences (ne tenez pas compte des journaux, etc)
3. Est-ce que vos témoins disent la vérité ? Évaluez !
4. Est qu'il y a une évidence prouvant l'innocence ?
5. Si évidence, déclarez innocent  
Si pas d'évidence, coupable !



## Chercheur

1. Il n'y a pas de différence
2. Tirez des conclusions en ne vous basant que sur vos données (ne tenez pas compte des autres études)
3. Est-ce que vos expérimentations sont faites correctement ?
4. Calculez votre « P »
5. Si  $P < 0.05$  ; déclarez qu'il y a une différence  
Sinon, pas de différence

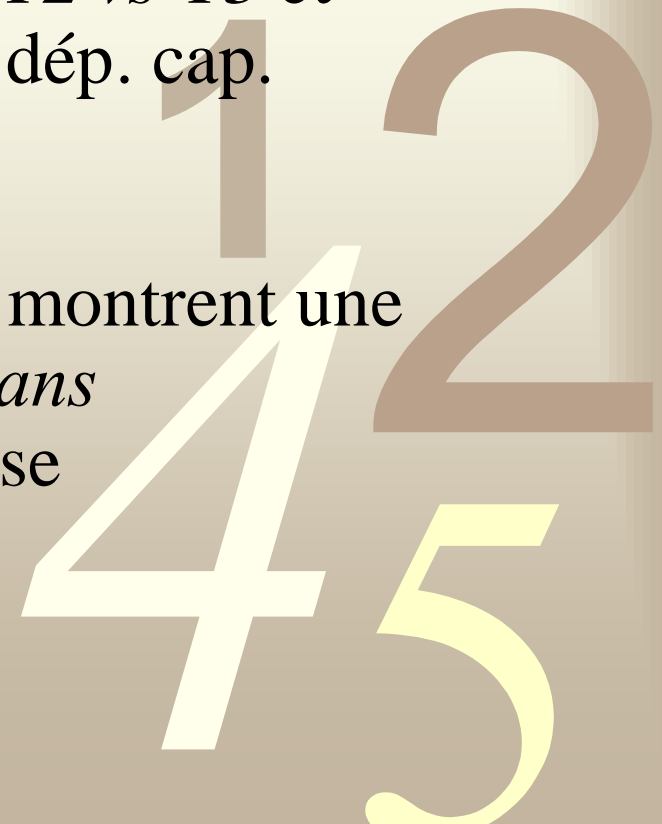
*(dans les deux situations, vous ne pouvez pas dire peut-être ou wait and see)*

# *Modèle de Cox (I)*

0011

On fait plusieurs analyses univariées (test de logrank) pour comparer chaque fois 2 groupes (ex: ttt A vs B, âge  $<50$  vs  $\geq 50$ , homme vs femme, T1 et T2 vs T3 et T4, N0 vs N+, tranches de section + vs -, dép. cap. + vs -, etc).

En suite, on ne prend que les facteurs qui montrent une valeur  $p < 0.10$  (ou  $p < 0.15$ ; à préciser dans *matérielles et méthodes*) et on fait l'analyse multivariée.



## *Modèle de Cox (II)*

0011

En règle générale, il faut éviter d'utiliser des variables numériques dans Cox mais il vaut mieux de les transformer en variables logiques : au lieu de prendre l'âge ou TNM comme facteurs numériques, il faut plutôt les utiliser comme **âge < 40 vs > 40** ou **T1+T2 vs T3+T4**.

Quand on fait n'importe quel type d'analyse multivariée, il faut que toutes les données soient remplies dans notre fichier statistique pour tous les patients. S'il y a des données qui manquent, notre logiciel de statistique exclura tous les patients avec les données manquantes.

