

Comparaison de différentes approches statistiques permettant d'évaluer la valeur pronostique de biomarqueurs continus en oncologie.

Responsable : Thomas Filleron

Tél : +33 (0) 531 155 865

Mail : filleron.thomas@iuct-oncopole.fr

Lieu : IUCT-O. Institut Claudius Regaud. 1 avenue Irène Joliot-Curie. 31059 TOULOUSE Cedex 9

Contexte scientifique :

En oncologie, de nombreuses publications ont évalué la valeur pronostique de biomarqueurs continus. Cependant, peu de biomarqueurs sont utilisés en routine clinique et plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer les « échecs ». La plupart du temps, ces biomarqueurs sont dichotomisés en 2 catégories (bas risque vs haut risque) afin de faciliter leur interprétation et leur utilisation en pratique clinique. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour identifier la valeur dite « seuil » : dichotomisation à la médiane, approche de la minimum p-value, Cependant, comme illustré dans la figure 1, ce gain en simplicité entraîne une perte d'information et de puissance statistique (Royston, 2006).

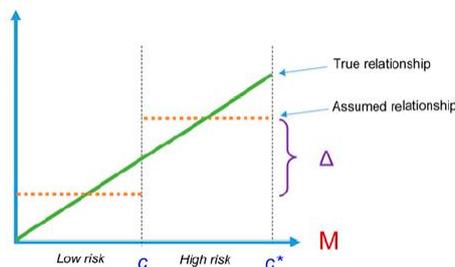


Figure 1 : Dichotomisation d'un biomarqueur (Polley, 2021)

Plusieurs publications, notamment celle du TRIPOD (Moons, 2015), recommande de conserver le biomarqueur en variable continue et d'étudier la nature de la relation entre ce dernier et le critère de jugement. Pour cela, différentes stratégies peuvent être appliquées pour étudier l'intérêt de ce biomarqueur en évaluant également son impact par rapport aux facteurs pronostiques classiques. Récemment, une stratégie d'évaluation reprenant ces différents principes a été proposée dans la littérature (Polley, 2021). Dans le cas où l'hypothèse de linéarité (i.e. le risque augmente ou diminue quand la valeur du biomarqueur augmente) est respectée (exemple figure 1), le modèle de Cox à risques proportionnels peut être utilisé pour évaluer la valeur pronostique d'un biomarqueur continu sur un critère de jugement de survie sans considérer de valeur seuil. En revanche, si cette hypothèse est remise en question, des méthodologies statistiques comme les régressions par splines cubiques restreints ou les modèles polynomiaux fractionnels peuvent être utilisées afin de modéliser la relation non-linéaire entre le biomarqueur continu et le critère de jugement (Harrell, 2015).

L'exemple présenté ci-dessous (figure 2) illustre l'intérêt d'étudier la relation fonctionnelle entre le biomarqueur et le critère de jugement. La figure 2A montre clairement une relation non-linéaire entre le ratio de neutrophiles-lymphocytes (NLR) et la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. Une transformation par splines restreints permet en effet de montrer une association significative entre le biomarqueur et la survie des patientes ($p < 0.0001$). En revanche, une dichotomisation arbitraire du biomarqueur à la médiane entraîne une perte d'information importante et ne permet pas de mettre en évidence l'effet du NLR sur le risque de décès des patientes (figure 2B, $p = 0.27$).

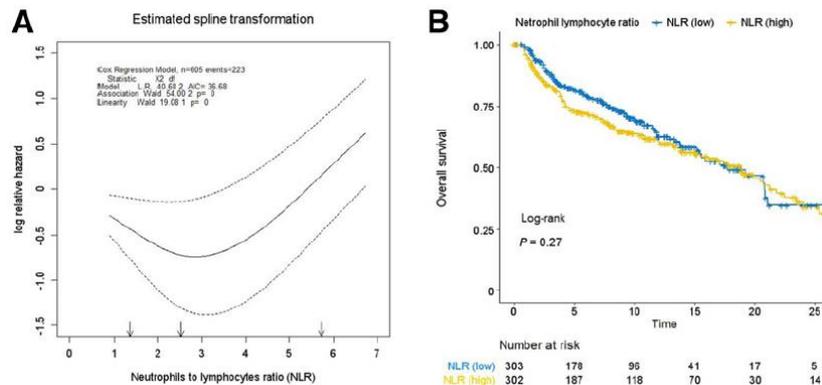


Figure 2 : Exemple d'une relation non-linéaire entre un biomarqueur (NLR) et la survie (Polley, 2021)

Objectif :

L'objectif de ce stage est de réaliser une revue de la littérature sur les différentes approches permettant d'évaluer la valeur pronostique de biomarqueurs continus. Les méthodologies seront ensuite appliquées à des données issues d'études cliniques en oncologie, notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique où la valeur pronostique de la lactate deshydrogénase (LDH) ou du nombre de cellules tumorales circulantes sera étudiée. L'objectif final sera de réaliser des recommandations quant à la stratégie d'évaluation des biomarqueurs continus.

Encadrement / Information Pratique : Le stagiaire bénéficiera d'un encadrement sur le plan méthodologique et sur le plan clinique.

Profil recherché : Master 2 en Biostatistique / Dernière année d'école d'ingénieurs

Prérequis : Bonnes connaissances en biostatistique (modélisation) et programmation sous les logiciels R et/ou STATA. Un caractère dynamique, entreprenant et motivé, ainsi qu'un esprit multidisciplinaire seront des atouts.

Références :

- Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Statist. Med.* 2006; 25:127–141
- Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73.
- Harrell FE. *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinary Regression, and Survival Analysis.* 2nd ed. Springer; 2015:22–28.
- Polley MYC, Dignam JJ. Statistical Considerations in the Evaluation of Continuous Biomarkers. *J Nucl Med* 2021; 62:605–611