



Sujet de MASTER 2 ou niveau ingénieur  
en Biostatistique 2017-2018

**INFLUENCE PRONOSTIQUE DES PROGRESSIONS DE CANCER ET DE  
L'ÉVOLUTION DE LA TAILLE TUMORALE A PARTIR D'ESSAIS CLINIQUES EN  
CANCER**

**Contexte :**

En oncologie, les critères standardisés RECIST ont permis l'évaluation de la réponse tumorale et notamment l'évaluation de la progression de la maladie (1). Ces mesures semi-quantitatives sont souvent utilisées comme critères d'évaluation dans des essais de phase II et de phase III pour étudier l'efficacité de nouvelles thérapies dans les tumeurs solides. Cependant, de par cette catégorisation de la mesure continue de la taille tumorale dans les critères RECIST, des informations peuvent être perdues (2).

Le travail proposé par Litière et al (1) explore si une meilleure catégorisation de la réponse tumorale et/ou des composants de progressions, variant dans le temps, peut améliorer la prédiction de la survie globale. Cependant, cette étude a été effectuée avec des variables dépendantes du temps dans un modèle classique de Cox pouvant entraîner une estimation biaisée. Dans cette optique, l'analyse en modèle conjoint s'impose : en analysant les données longitudinales pour prédire la survie globale ainsi que les événements récurrents pour prédire la survie globale.

Nous avons récemment montré l'intérêt d'analyser conjointement l'évolution de la taille tumorale, l'apparition de nouvelles lésions et la survie des patients (3). Cette approche mérite néanmoins d'être améliorée selon plusieurs directions principales.

La dynamique de la croissance tumorale, le plus souvent en deux phases d'évolution, une décroissance après la prise d'un traitement et une progression par la suite, nécessite d'être approfondie et correctement modélisée. De plus la mesure de la taille tumorale est quantifiée par la somme des plus grosses lésions cibles. Or l'évolution de chaque lésion séparément pourrait être plus performante pour prédire le pronostic des patients. Enfin il est intéressant d'évaluer si le pouvoir prédictif de la survie globale est amélioré en considérant précisément cette évolution de la taille tumorale ou la survenue de nouvelles lésions (cibles ou non).



### **Objectif :**

Notre objectif est de proposer de nouvelles modélisations conjointes de marqueurs longitudinaux (la taille tumorale) ou de progression de cancer et de la survie globale après un premier cancer. L'objectif de ce projet sera également d'analyser des données réelles d'essais cliniques chez des patients atteints de cancers et issus d'une méta-analyse à partir de packages R (4).

### **Compétences requises :**

Très bonnes connaissances en biostatistique (modélisation) et bonne connaissance de la programmation sous R. Ecole d'ingénieur en statistique (ENSAI, INSA, ENSAE, ISUP ... ou équivalent) ou Master 2 en Biostatistique.

Ce projet pourra se poursuivre par une thèse de doctorat en Biostatistique.

### **Structure d'accueil :**

Centre de Recherche INSERM U1219 – Equipe Biostatistique

ISPED – Université Bordeaux Segalen

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex

<http://www.isped.u-bordeaux.fr/>

<http://www.bordeaux-population-health.center/les-equipes/biostatistique/>

Encadrement : Virginie Rondeau (INSERM, U1219, Bordeaux)

**Durée du stage :** 5-6 mois

**Gratification du stage :** selon les grilles prévues par l'INSERM (~550 euros / mois)

### **Contact :**

Virginie Rondeau

[Virginie.Rondeau@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:Virginie.Rondeau@isped.u-bordeaux2.fr)

Tel: 05 57 57 45 31



## REFERENCES :

1. Litière S, de Vries EGE, Seymour L, Sargent D, Shankar L, Bogaerts J. The components of progression as explanatory variables for overall survival in the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1 database. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Apr 28];50(10):1847–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726734>
2. An M, Mandrekar SJ, Branda M, Hillman S, Adjei A, Pitot H, et al. Comparison of continuous versus categorical tumor measurement-based metrics to predict overall survival in cancer treatment trials. *Clin cancer Res*. 2011;17(20):6592–9.
3. Krol A, Pignon J, Ducreux M, Michiels S, Rondeau V. Joint Model for Left-Censored Longitudinal Data , Recurrent Events and Terminal Event : Predictive Abilities of Tumor Burden for Cancer Evolution with Application to the FFCD 2000 – 05 Trial. *Biometrics*. 2016;
4. Krol A, Mauguen A, Laurent A, Michiels S, Rondeau V. Tutorial in Joint Modeling and Prediction : a statistical software for correlated longitudinal outcomes, recurrent events and a terminal event. *J Stat Softw*. 2016;