

Modèles de survie multi-états appliqués aux cancers

Projet M2

Tuteurs : Adeline Leclercq Samson et Florent Chuffart

Diagne Marame, McKenna Kevin, Pittion Florence, Silvestre
Théo, Wang Shuyu

Octobre 2021 - Février 2022

Adeline Leclercq Samson



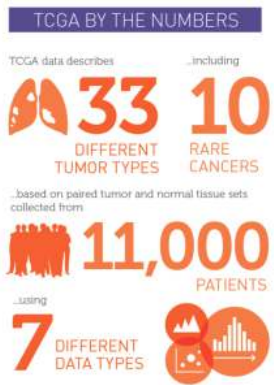
LABORATOIRE
JEAN KUNTZMANN
MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES - INFORMATIQUE



Florent Chuffart



Contexte du projet



Contexte du projet

TCGA BY THE NUMBERS

TCGA data describes



33

DIFFERENT
TUMOR TYPES

...including

10

RARE
CANCERS

...based on paired tumor and normal tissue sets
collected from



11,000

PATIENTS

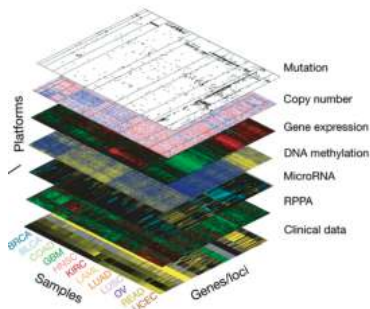
...using

7

DIFFERENT
DATA TYPES



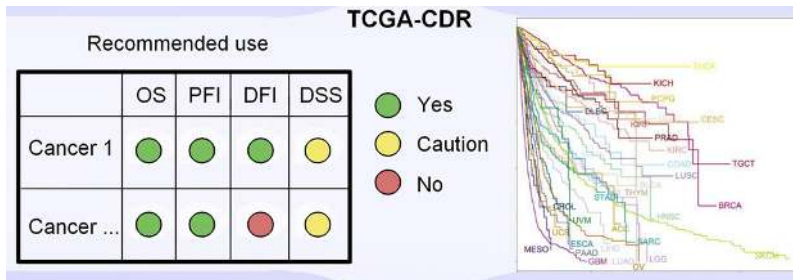
Omics characterizations



"An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality." *Liu J et coll. Cell. 2018*

Contexte du projet

"An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality." *Liu J et coll. Cell. 2018*



Objectif

- Identifier des modèles de survie

Objectif

- ▶ Identifier des modèles de survie
- ▶ Outils disponibles implémentant ces modèles

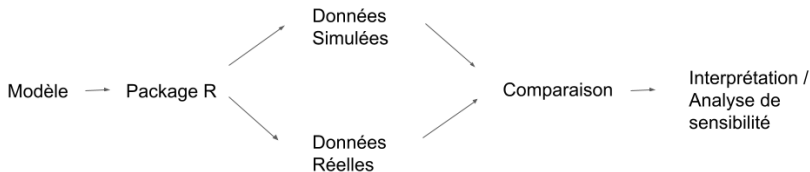
Objectif

- ▶ Identifier des modèles de survie
- ▶ Outils disponibles implémentant ces modèles
- ▶ Application jeu de données TCGA-CDR

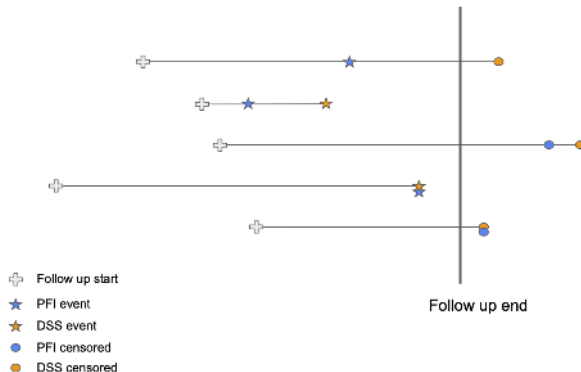
Objectif

- ▶ Identifier des modèles de survie
- ▶ Outils disponibles implémentant ces modèles
- ▶ Application jeu de données TCGA-CDR

Démarche



Données de Survie

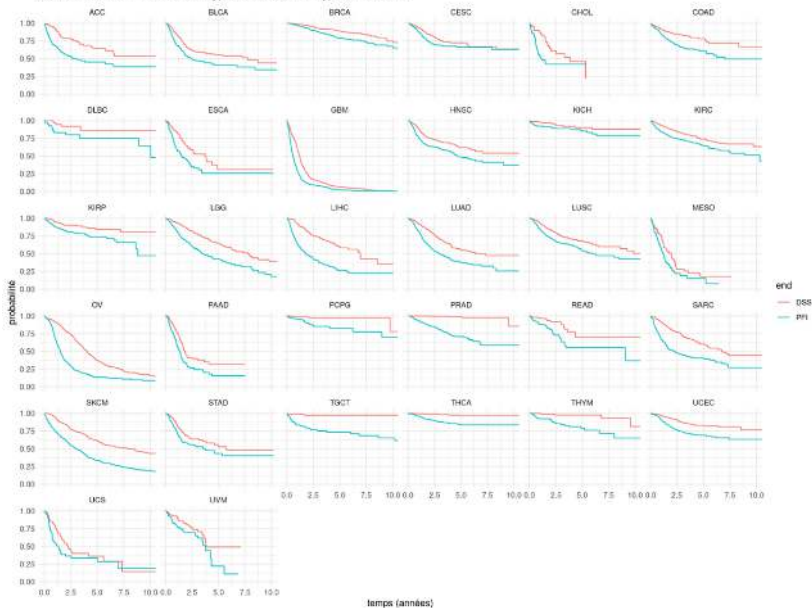


PFI = Progression Free Interval, DSS = Disease Specific Survival

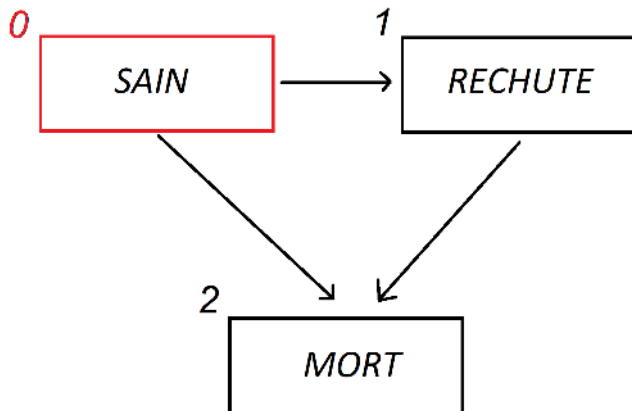
- Covariable: stade du cancer

Hétérogénéité des cancers

Courbe de survie en fonction du type de cancer et du type d'événement



Modèles multi-états



Nouvelles transitions



Modèles multi-états

- ▶ Le modèle utilise le processus $\{X_t\}_{t \in \mathbb{R}_+^*}$, $X_t \in S$, où S est un ensemble fini d'états.

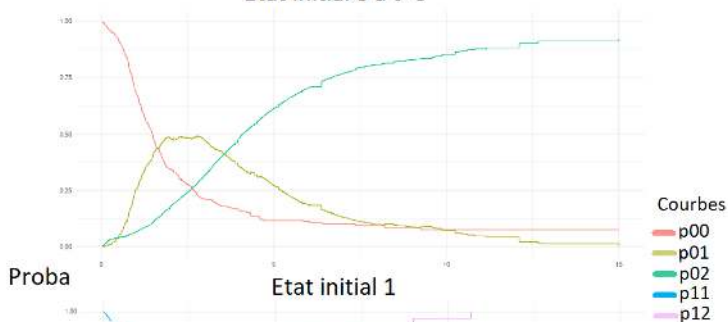
Modèles multi-états

- ▶ Le modèle utilise le processus $\{X_t\}_{t \in \mathbb{R}_+^*}$, $X_t \in S$, où S est un ensemble fini d'états.
- ▶ Fonction d'intensités de transitions α_{ij} de l'état i à l'état j ,

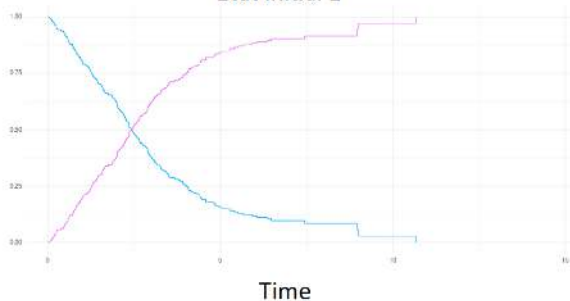
$$\alpha_{ij}(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(X_{t+h} = j \mid X_t = i)}{h}$$

Probabilités de transition

Etat initial 0 à $t=0$



Etat initial 1



Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .
1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .
1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.
 2. Tirer une réalisation $B \sim \mathcal{B}\left(\frac{\alpha_{02}}{\alpha_{01} + \alpha_{02}}\right)$.

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .

1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.

2. Tirer une réalisation $B \sim \mathcal{B}\left(\frac{\alpha_{02}}{\alpha_{01} + \alpha_{02}}\right)$.

3.1 Si $B = 0$, une transition de 0 à 1 s'effectue au temps T_1 .

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .

1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.

2. Tirer une réalisation $B \sim \mathcal{B}\left(\frac{\alpha_{02}}{\alpha_{01} + \alpha_{02}}\right)$.

3.1 Si $B = 0$, une transition de 0 à 1 s'effectue au temps T_1 .

0.1 Tirer une réalisation $T_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{12})$.

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .
- 1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.
- 2. Tirer une réalisation $B \sim \mathcal{B}\left(\frac{\alpha_{02}}{\alpha_{01} + \alpha_{02}}\right)$.
- 3.1 Si $B = 0$, une transition de 0 à 1 s'effectue au temps T_1 .
 - 0.1 Tirer une réalisation $T_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{12})$.
- 3.2 Si $B = 1$, une transition de 0 à 2 s'effectue au temps T_1 .

Simulations

- Définir des intensités de transition constantes que l'on notera α_{01} , α_{02} et α_{12} .
- 1. Tirer une réalisation T_1 selon la loi $\min(X_1, X_2)$, $X_1 \sim \mathcal{E}(\alpha_{01})$ et $X_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{02})$.
- 2. Tirer une réalisation $B \sim \mathcal{B}\left(\frac{\alpha_{02}}{\alpha_{01} + \alpha_{02}}\right)$.
- 3.1 Si $B = 0$, une transition de 0 à 1 s'effectue au temps T_1 .
 - 0.1 Tirer une réalisation $T_2 \sim \mathcal{E}(\alpha_{12})$.
- 3.2 Si $B = 1$, une transition de 0 à 2 s'effectue au temps T_1 .
- 4. Répéter l'algorithme suivant le nombre d'individus souhaité.

Intégration de covariables et packages

- Modèles de Cox:

$$\alpha^{ij}(t, Z) = \alpha_0^{ij}(t) \exp\left(\sum_{k=1}^n \beta_k^{ij} Z_k\right)$$

Intégration de covariables et packages

- Modèles de Cox:

$$\alpha^{ij}(t, Z) = \alpha_0^{ij}(t) \exp\left(\sum_{k=1}^n \beta_k^{ij} Z_k\right)$$

- Estimation des β^{ij} par maximum de vraisemblance.

Intégration de covariables et packages

- Modèles de Cox:

$$\alpha^{ij}(t, Z) = \alpha_0^{ij}(t) \exp\left(\sum_{k=1}^n \beta_k^{ij} Z_k\right)$$

- Estimation des β^{ij} par maximum de vraisemblance.

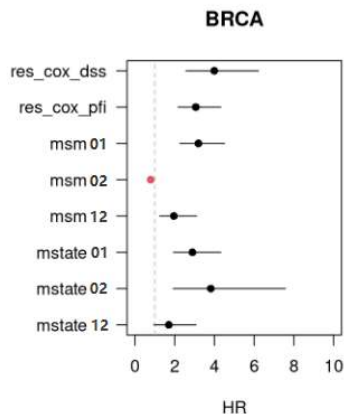
Deux packages: `msm` et `mstate`.

Effectifs

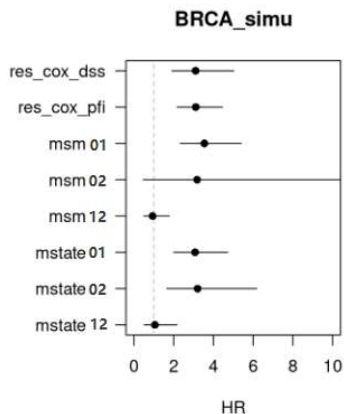
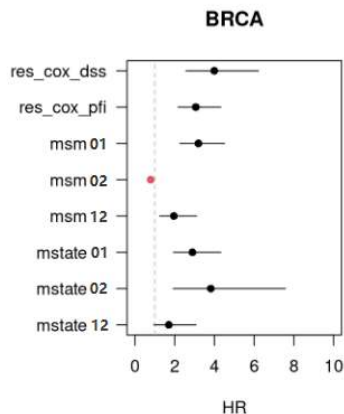
		BRCA		OV	
		réelles	simus	réelles	simus
T01	Censurées	943	956	192	195
	Non Censurées	98	85	349	346
T02	Censurées	1008	1005	490	494
	Non Censurées	33	36	51	47
T12	Censurées	995	1010	292	320
	Non Censurées	46	31	249	221

Table: Effectifs des censures

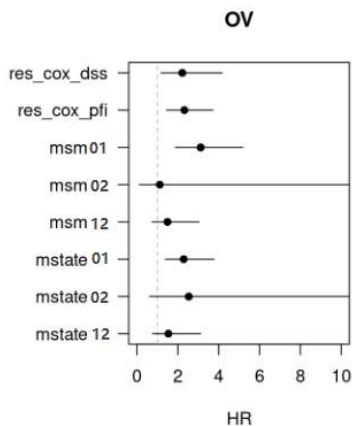
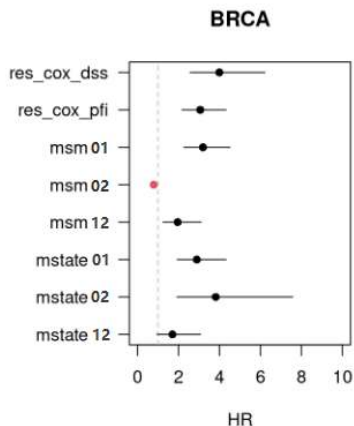
Comparaison des hazard ratios entre réelles et simulées



Comparaison des hazard ratios entre réelles et simulées



Comparaison des hazard ratios entre BRCA et OV



Analyse Sensibilité

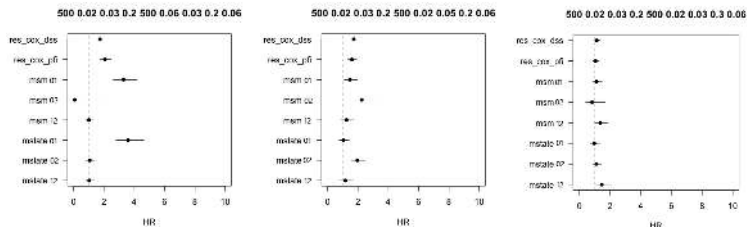


Figure: Effet de la variation des intensités de transition pour les stade de cancer pour les 3 transitions sur la significativité des HR

Difficultés rencontrées

- ▶ La création de l'algorithme de simulations de données avec censures.
- ▶ Mise en place de tests pour les morceaux de codes implémentés.
- ▶ Évaluation de la robustesse des hypothèses du modèle sur les données.
- ▶ Utilisation du package `msm`.

Perspectives

- ▶ Analyse de sensibilité.
- ▶ Application shiny pour la visualisation.

Conclusion

- ▶ Multi-états donnent plus d'information que Cox
- ▶ Multi-états supposent des hypothèses plus fortes

Sources

- ▶ Data - Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, Kovatich AJ, Benz CC, Levine DA, Lee AV, Omberg L, Wolf DM, Shriver CD, Thorsson V; Cancer Genome Atlas Research Network, Hu H. **An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics.** *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.052. PMID: 29625055; PMCID: PMC6066282.
- ▶ Multi-State-Models - Jason P. Fine Robert J. Gray, *Theory and Method, A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk*, Pages 496-509 — Received 01 Jul 1997, Published online: 17 Feb 2012
- ▶ Cox Model - Meira-Machado L, de Uña-Alvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. **Multi-state models for the analysis of time-to-event data.** *Stat Methods Med Res*. 2009;18(2):195-222. doi:10.1177/0962280208092301