Modules StatMed 1 & 2

Étude d'association et analyse de survie en oncologie

masedki.github.io

Université Paris-Saclay & NewMed

Mesure d'association et régression logistique

- Fixer le vocabulaire
- Pratiquer sur un jeu de données
- Accessoirement installer une ou plusieurs librairies sur R

```
require(riskCommunicator) ## on peut utiliser library()
require(Epi)
data("framingham")
?framingham
summary(framingham)
```

Objectifs à retenir de cette partie

- Pourquoi a-t-on besoin d'un odds-ratio alors qu'on a le risque relatif ?
- Pourquoi a-t-on besoin de la régression logistique ?
- Généralisation aux variables quantitatives
- Un piège classique
- Pourquoi l'analyse multivariée si on peut faire de l'univarié ?

Un test basique : lien entre deux variables binaires

```
attach(framingham) ## commande pour feignant
tab = table(DIABETES, HOSPMI)
tab
```

```
##          HOSPMI
## DIABETES     0     1
##        0 10061  1036
##        1   412   118
```

```
chisq.test(tab, correct = FALSE)
```

```
##
##  Pearson's Chi-squared test
##
## data:  tab
## X-squared = 94.57, df = 1, p-value < 2.2e-16
```

Risk Relatif (RR) et Odds Ratio (OR)

Table	Maladie (Oui)	Maladie(Non)
FR (Oui)	a	b
FR(Non)	c	d

- a, b, c et d sont des comptages
- Le RR est donné par

$$\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

- L'OR

$$\frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

Le tableau de contingence sous R

```
table(DIABETES, HOSPMI) ##  d, c, b et a
```

```
##          HOSPMI
## DIABETES     0     1
##        0 10061  1036
##        1   412   118
```

RR et OR sous R

```
twoby2(1-DIABETES, 1-HOSPMI) ## l'auteur de cette fonction est tordu
```

```
## 2 by 2 table analysis:
## ------------------------------------------------------
## Outcome   : 0
## Comparing : 0 vs. 1
##
##      0     1    P(0) 95% conf. interval
## 0  118   412  0.2226    0.1892   0.2601
## 1 1036 10061  0.0934    0.0881   0.0989
##
##                                    95% conf. interval
##              Relative Risk: 2.3848    2.0133   2.8248
##          Sample Odds Ratio: 2.7814    2.2447   3.4465
##     Probability difference: 0.1293    0.0955   0.1670
##
##         Asymptotic P-value: 0.0000
## ------------------------------------------------------
```

Régression logsitique : principe

On note Y (**la maladie**) et X (**le facteur de risque**). La régression logistique repose sur

$$\mathbb{P}\Big(Y = 1|X = x\Big) = \frac{e^{\beta_0+\beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0+\beta_1 x}}$$

De manière équivalente et plus interprétable

$$\frac{\mathbb{P}\Big(Y = 1|X = x\Big)}{\mathbb{P}\Big(Y = 0|X = x\Big)} = e^{\beta_0+\beta_1 x} = e^{\beta_0} \times e^{\beta_1 x}$$

Comment fait-on sous R ?

```
m = glm(HOSPMI~DIABETES, data=framingham, family = binomial)
summary(m)
```

```
##
## Call:
## glm(formula = HOSPMI ~ DIABETES, family = binomial, data = framingham)
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept) -2.27330    0.03263 -69.671   <2e-16 ***
## DIABETES     1.02296    0.10939   9.351   <2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##     Null deviance: 7521.2  on 11626  degrees of freedom
## Residual deviance: 7447.5  on 11625  degrees of freedom
## AIC: 7451.5
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Lien avec l'OR

```
twoby2(1-DIABETES, 1-HOSPMI)
```

```
## 2 by 2 table analysis:
## ------------------------------------------------------
## Outcome    : 0
## Comparing : 0 vs. 1
##
##      0     1    P(0) 95% conf. interval
## 0  118   412  0.2226    0.1892   0.2601
## 1 1036 10061  0.0934    0.0881   0.0989
##
##                                    95% conf. interval
##              Relative Risk: 2.3848    2.0133   2.8248
##          Sample Odds Ratio: 2.7814    2.2447   3.4465
##     Probability difference: 0.1293    0.0955   0.1670
##
##         Asymptotic P-value: 0.0000
## ------------------------------------------------------
```

```
exp(coefficients(m))
```

```
## (Intercept)    DIABETES
##   0.1029719   2.7814175
```

Un autre facteur de risque quantitatif

```
m1 = glm(HOSPMI~BMI, data=framingham, family = binomial)
summary(m1)
```

```
##
## Call:
## glm(formula = HOSPMI ~ BMI, family = binomial, data = framingham)
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept) -3.186340   0.191206 -16.664  < 2e-16 ***
## BMI          0.037494   0.007146   5.247 1.55e-07 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##     Null deviance: 7483.8  on 11574  degrees of freedom
## Residual deviance: 7457.3  on 11573  degrees of freedom
##   (52 observations effacées parce que manquantes)
## AIC: 7461.3
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Examen de l'OR

```
exp(coefficients(m1))
```

```
## (Intercept)         BMI
##  0.04132285  1.03820547
```

```
exp(confint(m1))
```

```
## Attente de la réalisation du profilage...
```

```
##                   2.5 %     97.5 %
## (Intercept) 0.02843493 0.06017651
## BMI         1.02366643 1.05275247
```

Gestion de la confusion : les pièges classiques

```
ms1 = glm(HOSPMI~CURSMOKE, data=framingham, family = binomial)
#summary(ms1)
exp(coefficients(ms1))
```

```
## (Intercept)    CURSMOKE
##  0.09437718  1.39480930
```

```
exp(confint(ms1))
```

```
## Attente de la réalisation du profilage...
```

```
##                  2.5 %   97.5 %
## (Intercept) 0.08651401 0.102745
## CURSMOKE    1.23494540 1.575467
```

```
ms2 = glm(HOSPMI~CIGPDAY, data=framingham, family = binomial)
#summary(ms2)
exp(coefficients(ms2))
```

```
## (Intercept)     CIGPDAY
##  0.09649215  1.01439423
```

```
exp(confint(ms2))
```

```
## Attente de la réalisation du profilage...
```

```
##                  2.5 %    97.5 %
## (Intercept) 0.08932769 0.1040837
## CIGPDAY     1.00974194 1.0189872
```

Modèle logistique multivarié

```
mv = glm(HOSPMI~AGE + SEX + CURSMOKE + CIGPDAY + DIABETES + BMI,
         data=framingham, family = binomial)
summary(mv)
```

```
##
## Call:
## glm(formula = HOSPMI ~ AGE + SEX + CURSMOKE + CIGPDAY + DIABETES +
##     BMI, family = binomial, data = framingham)
##
## Coefficients:
##               Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept) -3.0451918  0.3250160  -9.369  < 2e-16 ***
## AGE          0.0253844  0.0035392   7.172 7.37e-13 ***
## SEX         -1.1949699  0.0698267 -17.113  < 2e-16 ***
## CURSMOKE     0.3732739  0.1025009   3.642 0.000271 ***
## CIGPDAY     -0.0007418  0.0038573  -0.192 0.847499
## DIABETES     0.8679602  0.1153942   7.522 5.41e-14 ***
## BMI          0.0355116  0.0080000   4.439 9.04e-06 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##     Null deviance: 7423.6  on 11497  degrees of freedom
## Residual deviance: 6912.2  on 11491  degrees of freedom
##   (129 observations effacées parce que manquantes)
## AIC: 6926.2
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Les OR ajustés

```
exp(coefficients(mv))
```

```
## (Intercept)         AGE         SEX    CURSMOKE     CIGPDAY    DIABETES
##  0.04758719  1.02570935  0.30271308  1.45248216  0.99925847  2.38204688
##         BMI
##  1.03614966
```

```
exp(confint(mv))
```

```
## Attente de la réalisation du profilage...
```

```
##                  2.5 %     97.5 %
## (Intercept) 0.02517437 0.09002621
## AGE         1.01862767 1.03286052
## SEX         0.26374600 0.34681552
## CURSMOKE    1.18703547 1.77418282
## CIGPDAY     0.99166910 1.00678269
## DIABETES    1.89353407 2.97769202
## BMI         1.01992144 1.05241935
```

Données de survie

```
require(survival)
```

```
## Le chargement a nécessité le package : survival
```

```
data(cancer, package="survival")
?lung
head(lung)
```

```
##   inst time status age sex ph.ecog ph.karno pat.karno meal.cal wt.loss
## 1    3  306      2  74   1       1       90       100     1175      NA
## 2    3  455      2  68   1       0       90        90     1225      15
## 3    3 1010      1  56   1       0       90        90       NA      15
## 4    5  210      2  57   1       1       90        60     1150      11
## 5    1  883      2  60   1       0      100        90       NA       0
## 6   12 1022      1  74   1       1       50        80      513       0
```

Objectifs à retenir

- On a le temps à gérer en plus
- L'analogue du test du khi-deux en analyse de survie
- L'analogue de la régression logistique en analyse de survie

Analyse de survie : ses ingrédients

L'analyse de survie permet de modéliser le **temps qui s'écoule jusqu'à ce qu'un évènement se produise**, de comparer le temps écoulé jusqu'à l'évènement entre différents groupes ou de déterminer l'effet de variables quantitatives sur le temps écoulé jusqu'à l'évènement.

Vocabulaire classique

- Censure
- Fonction de survie
- Test du Log-Rank
- Estimation par Kaplan-Meier
- Risque instantané (*hazard* en anglais)

Notion de censure

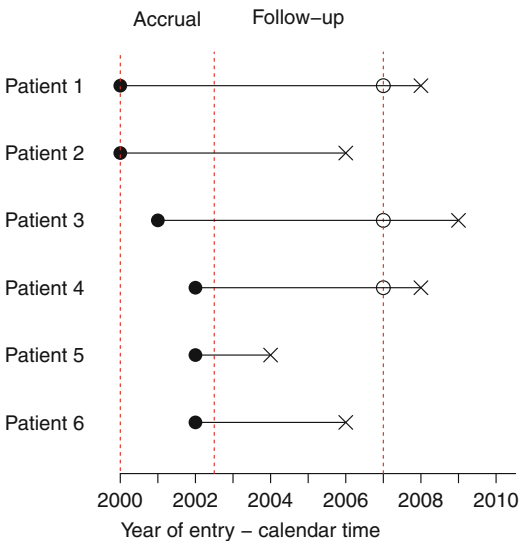


Figure 1: Temps réel

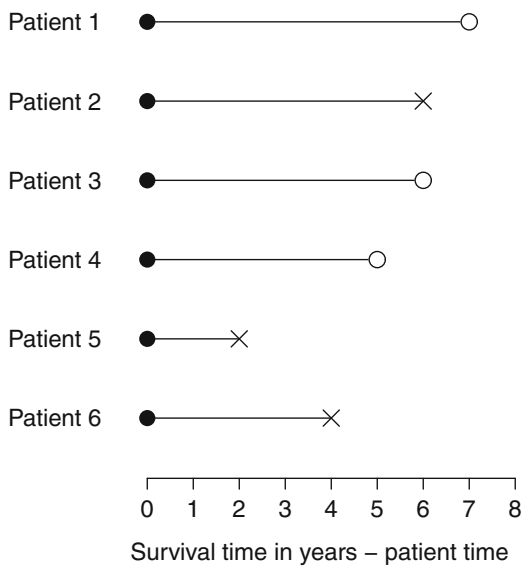


Figure 2: Résumé

Patient	Survtime	Status
1	7	0
2	6	1
3	6	0
4	5	0
5	2	1
6	4	1

Figure 3: Données

Fonction de survie

La fonction de survie est la probabilité qu'un individu survive (ou la probabilité que l'évènement qui nous intéresse ne se produise pas) jusqu'au temps t inclus. C'est la probabilité que l'évènement (par exemple, le décès) ne se soit pas encore produit.

$$S(t) = \mathbb{P}\big(T > t\big).$$

On a $0 \leq S(t) \leq 1$ car c'est une probabilité et $T \geq 0$ (c'est un temps).

Son estimation par Kaplan-Meier

Pour les curieux (c'est un estimateur de $S(t)$)

$$\widehat{S(t)} = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

- n_i nombre de patients à risque au temps t_i
- d_i le nombre d'évènements au temps t_i

Si $t_1 < t_2 < t_3 < \ldots < t_k < t$, alors

$$\widehat{S(t)} = \left(1 - \frac{d_1}{n_1}\right) \times \left(1 - \frac{d_2}{n_2}\right) \times \cdots \times \left(1 - \frac{d_k}{n_k}\right)$$

Risque instantané (*hazard*) : encore un truc abstrait !!

C'est le taux de décès instantané. Il s'agit de la probabilité que, étant donné qu'un sujet a survécu jusqu'à l'instant t, il succombe dans le petit intervalle de temps suivant, divisé par la longueur de cet intervalle. Formellement

$$h(t) = \lim_{\delta \to 0} \frac{\mathbb{P}\Big(t < T < t + \delta | T > t\Big)}{\delta}.$$

Il est préférable de visualiser

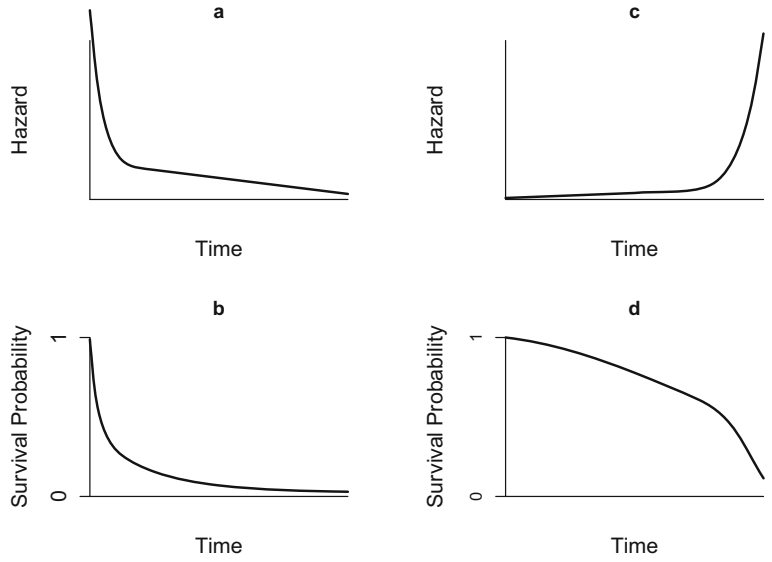


Figure 4: Deux fonctions de risque instantané

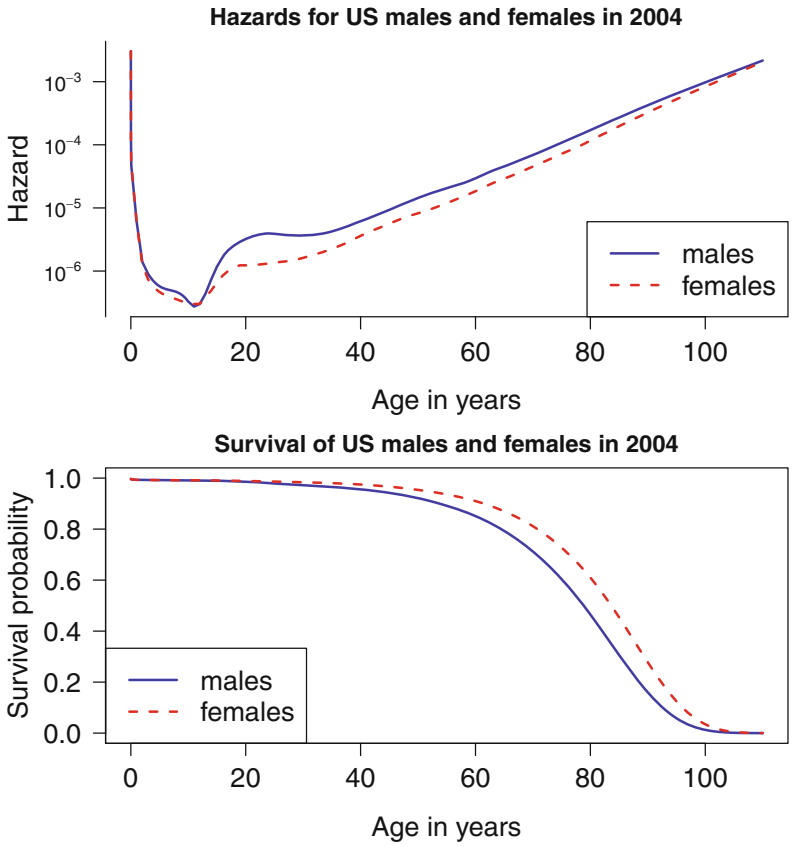


Figure 5: Décès aux USA jusqu'en 2004

La librairie survival fait le job

```
s <- Surv(lung$time, lung$status)
class(s)
```

```
## [1] "Surv"
```

```
s[1:10]
```

```
##  [1]  306   455  1010+  210   883  1022+  310   361   218   166
```

```
head(lung)
```

```
##   inst time status age sex ph.ecog ph.karno pat.karno meal.cal wt.loss
## 1    3  306      2  74   1       1       90       100     1175      NA
## 2    3  455      2  68   1       0       90        90     1225      15
## 3    3 1010      1  56   1       0       90        90       NA      15
## 4    5  210      2  57   1       1       90        60     1150      11
## 5    1  883      2  60   1       0      100        90       NA       0
## 6   12 1022      1  74   1       1       50        80      513       0
```

Notre première courbe de Kaplan-Meier

```
sfit <- survfit(Surv(time, status)~1, data=lung) ## aucune stratification
sfit
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = lung)
##
##         n events median 0.95LCL 0.95UCL
## [1,] 228    165    310     285     363
```

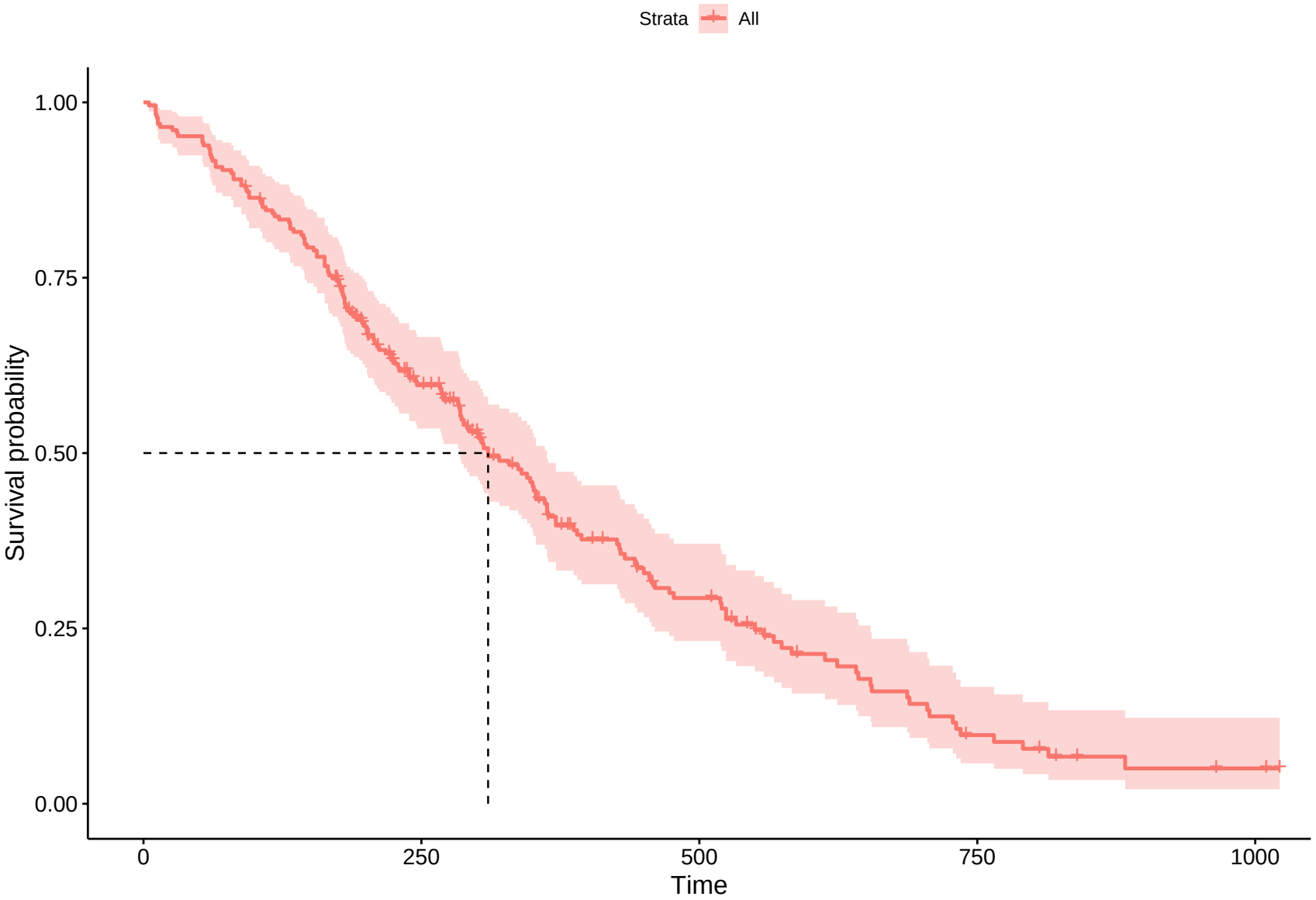
```
summary(sfit, times=seq(0, 1000, 250))
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = lung)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##     0    228       0   1.0000  0.0000        1.0000        1.000
##   250    115      89   0.5967  0.0333        0.5349        0.666
##   500     41      49   0.2933  0.0351        0.2320        0.371
##   750     10      23   0.0979  0.0266        0.0575        0.167
##  1000      2       4   0.0503  0.0228        0.0207        0.123
```

```
## Commande à tester :  plot(sfit)
```

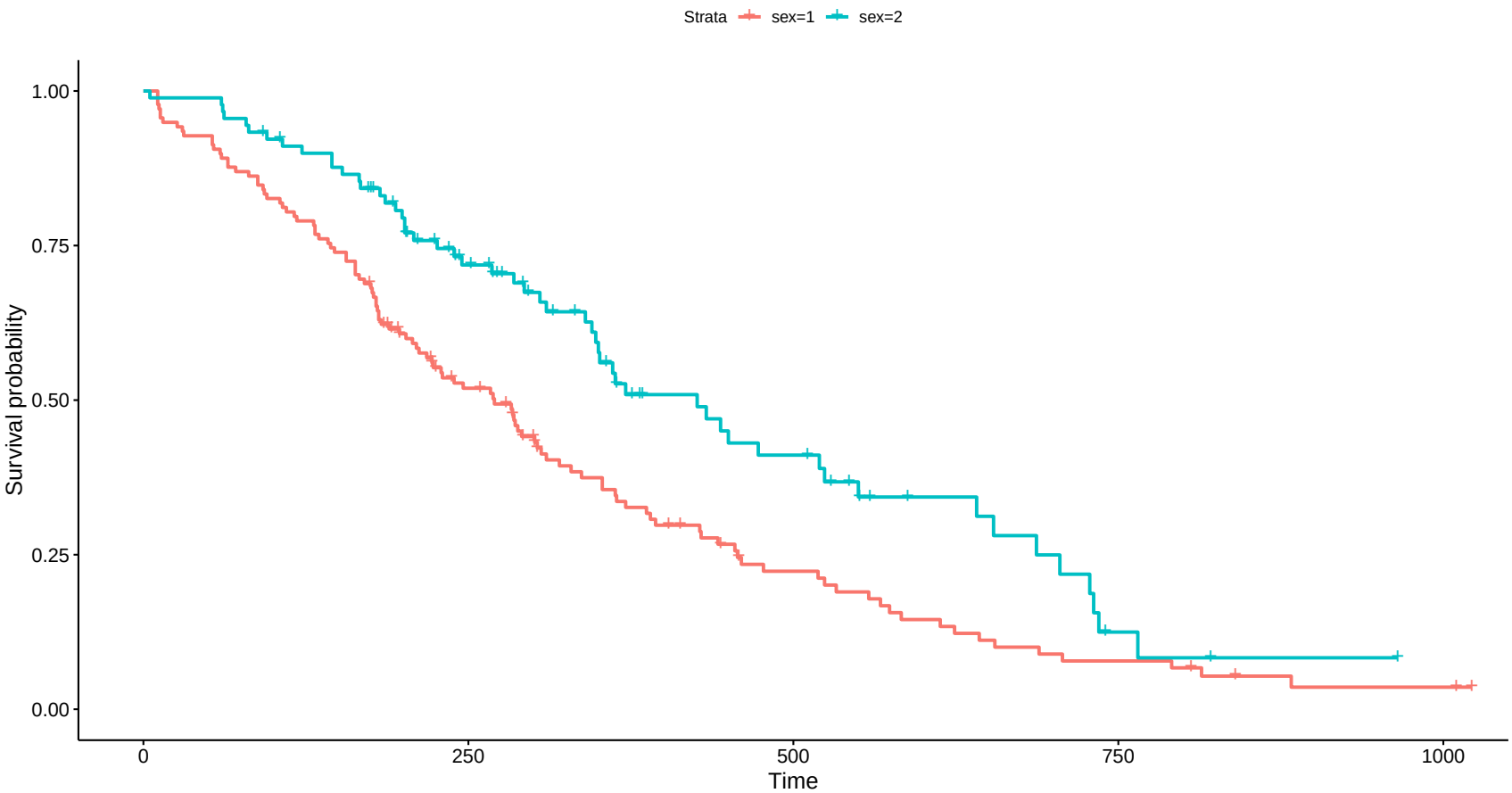
Une librairie pour améliorer les figures

```
require(survminer)
ggsurvplot(sfit, surv.median.line = "hv")
```



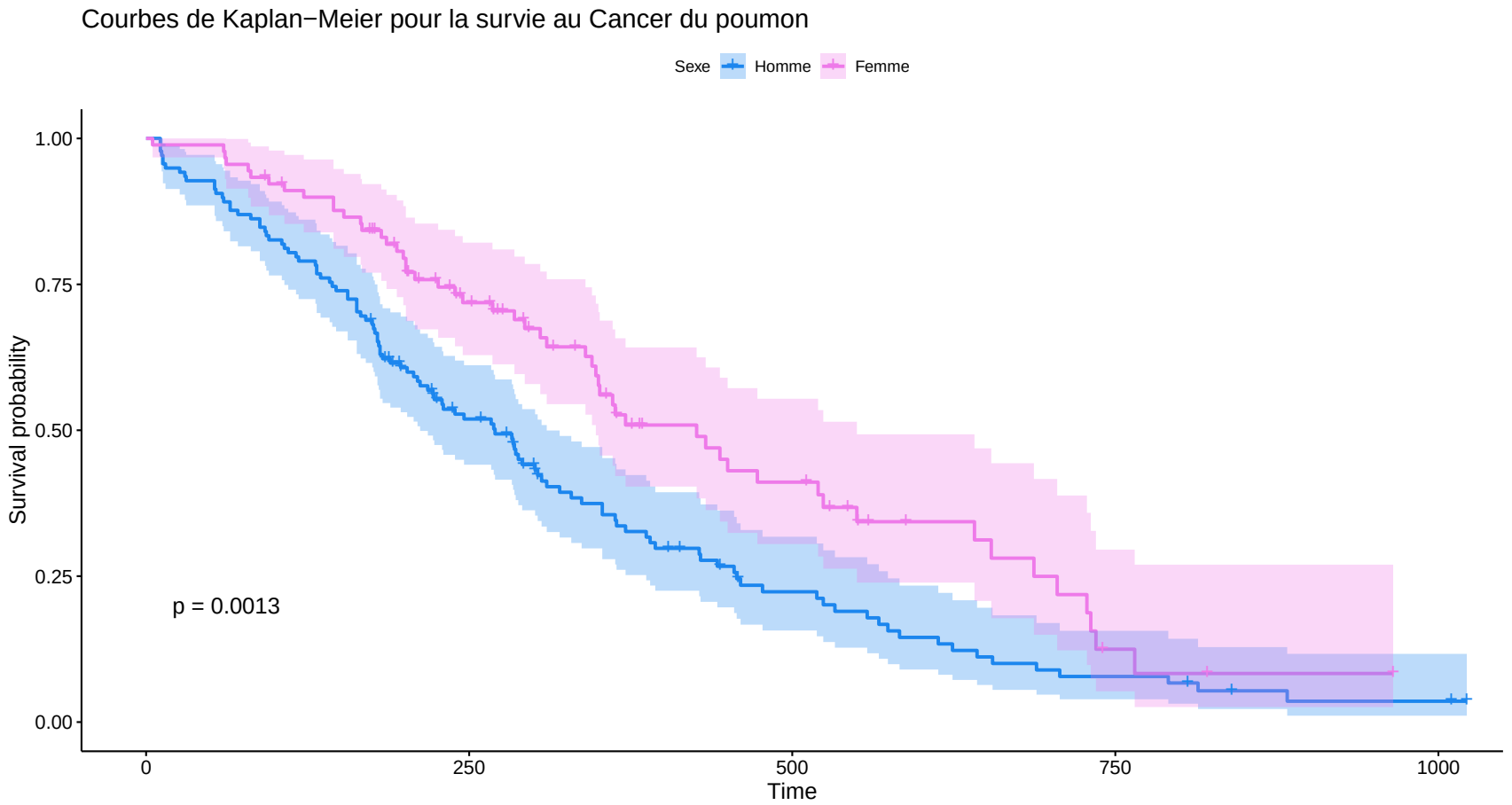
Effet d'une variable binaire comme un traitement, sexe ou facteur de risque

```
sfit1 <- survfit(Surv(time, status)~sex, data=lung)
ggsurvplot(sfit1)
```



Ajout d'infos sur la figure : test du log-rank

```
ggsurvplot(sfit1, conf.int=TRUE, pval=TRUE, risk.table=FALSE,
           legend.labs=c("Homme", "Femme"), legend.title="Sexe",
           palette=c("dodgerblue2", "orchid2"),
           title="Courbes de Kaplan-Meier pour la survie au Cancer du poumon",
           risk.table.height=.15)
```



Quantifier l'effet d'une variable sur la survie

```
survdiff(Surv(time, status)~sex, data=lung)
```

```
## Call:
## survdiff(formula = Surv(time, status) ~ sex, data = lung)
##
##         N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## sex=1 138      112     91.6      4.55      10.3
## sex=2  90       53     73.4      5.68      10.3
##
##  Chisq= 10.3  on 1 degrees of freedom, p= 0.001
```

- Le test du log-rank fonctionne comme à un test d'indépendance du khi-deux.
- Une hypothèse de modélisation :

L'analyse de survie compare les fonctions de survie de différents groupes. Si vous avez suivi les deux groupes jusqu'à ce que tout le monde meure, les deux courbes de survie se termineront à 0%, mais un groupe pourrait avoir survécu en moyenne beaucoup plus longtemps que l'autre. L'analyse de survie y parvient en comparant les risques instantanés à différents moments de la période d'observation. **L'analyse de survie ne suppose pas que le risque est constant, mais que le rapport des risques entre les groupes est constant dans le temps**.

La régression des risques instantanés proportionnels (*Proportional Hazards*), également appelée régression de Cox, est l'approche la plus courante pour évaluer l'effet de différentes variables sur la survie.

Le modèle Cox PH

$$\ln\left[h(t)\right] = \ln\left[h_0(t)\right] + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_p x_p$$

- Une seule variable d'exposition catégorielle ($x_1 = 1$ et $x_1 = 0$)

$$h(t) = h_0(t) \times e^{\beta_1 x_1}$$

- On peut estimer le Hazard Ratio, en comparant les individus exposés aux individus non exposés au temps t :

$$HR(t) = \frac{h_1(t)}{h_0(t)} = e^{\beta_1}.$$

On retrouve le HR du modèle de Cox qui est constant dans le temps.

Comment ça marche sous R

```
coxfit <- coxph(Surv(time, status)~sex, data=lung)
summary(coxfit)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ sex, data = lung)
##
##   n= 228, number of events= 165
##
##        coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## sex -0.5310    0.5880   0.1672 -3.176  0.00149 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##     exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## sex     0.588      1.701    0.4237     0.816
##
## Concordance= 0.579  (se = 0.021 )
## Likelihood ratio test= 10.63  on 1 df,   p=0.001
## Wald test            = 10.09  on 1 df,   p=0.001
## Score (logrank) test = 10.33  on 1 df,   p=0.001
```

Interprétation

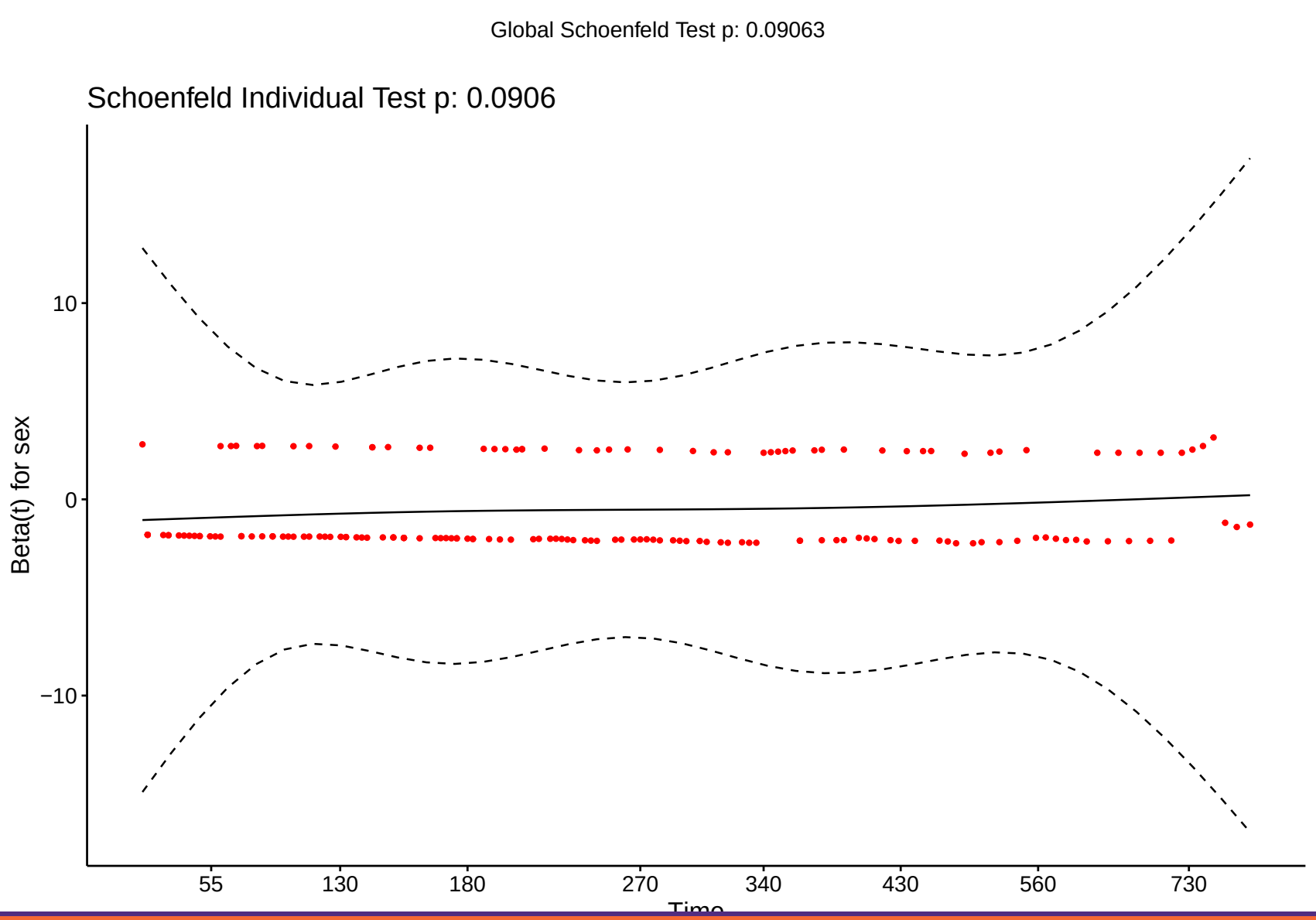
La colonne exp(coef) contient e^{β_1}. Il s'agit du HR, l'effet multiplicatif de cette variable sur le taux de risque (pour chaque unité d'augmentation de cette variable). Ainsi, pour une variable catégorielle comme le sexe, passer de l'homme (base) à la femme entraîne une réduction du risque d'environ 40%. On peut également inverser le signe de la colonne coef et prendre exp(0.531), ce qui peut être interprété comme le fait d'être un homme entraîne une augmentation du risque de 1.7 fois, ou comme le fait que les hommes meurent à un taux par unité de temps environ 1.7 fois supérieur à celui des femmes (les femmes meurent à un taux par unité de temps 0.588 fois supérieur à celui des hommes).

À retenir :

- $HR = 1$: pas d'effet
- $HR > 1$: augmentation du risque
- $HR < 1$: réduction du risque (protection)

Tester la validité de l'hypothèse PH

```
test.ph <- cox.zph(coxfit)
ggcoxzph(test.ph)
```



Cox PH multivarié

```
coxfitmv <- coxph(Surv(time,status)~sex+age+ph.ecog+ph.karno+pat.karno+meal.cal+wt.loss,
                  data=lung)
coxfitmv
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ sex + age + ph.ecog + ph.karno +
##     pat.karno + meal.cal + wt.loss, data = lung)
##
##                 coef  exp(coef)   se(coef)      z       p
## sex       -5.509e-01  5.765e-01  2.008e-01 -2.743 0.00609
## age        1.065e-02  1.011e+00  1.161e-02  0.917 0.35906
## ph.ecog    7.342e-01  2.084e+00  2.233e-01  3.288 0.00101
## ph.karno   2.246e-02  1.023e+00  1.124e-02  1.998 0.04574
## pat.karno -1.242e-02  9.877e-01  8.054e-03 -1.542 0.12316
## meal.cal   3.329e-05  1.000e+00  2.595e-04  0.128 0.89791
## wt.loss   -1.433e-02  9.858e-01  7.771e-03 -1.844 0.06518
##
## Likelihood ratio test=28.33  on 7 df, p=0.0001918
## n= 168, number of events= 121
##    (60 observations effacées parce que manquantes)
```

Bonus : données TCGA

L'Atlas du génome du cancer (TCGA) est le fruit d'une collaboration entre le **National Cancer Institute (NCI)** et le **National Human Genome Research Institute (NHGRI)**, qui a permis de recueillir de nombreuses données cliniques et génomiques sur 33 types de cancer.

```
# Install the main RTCGA package
#BiocManager::install("RTCGA")
# Install the clinical and mRNA gene expression data packages
#BiocManager::install("RTCGA.clinical")
#BiocManager::install("RTCGA.mRNA")
require(RTCGA)
require(RTCGA.clinical)
dim(BRCA.clinical)
```

```
## [1] 1098 3703
```

Bonus : extraction des données

Nous allons utiliser la fonction **survivalTCGA()** du package **RTCGA** pour extraire les informations de survie des données cliniques. Pour ce faire, elle examine le statut vital (mort ou vivant) et crée une variable temporelle qui est soit le nombre de jours avant le décès. On lui donne une liste d'ensembles de données cliniques à extraire, et un vecteur de caractères de variables à extraire. Examinons le cancer du sein, le cancer de l'ovaire et le glioblastome multiforme. Extrayons simplement le type de cancer (**admin.disease_code**).

```
clin <- survivalTCGA(BRCA.clinical, OV.clinical, GBM.clinical,
                     extract.cols="admin.disease_code")
# Show the first few lines
head(clin)
```

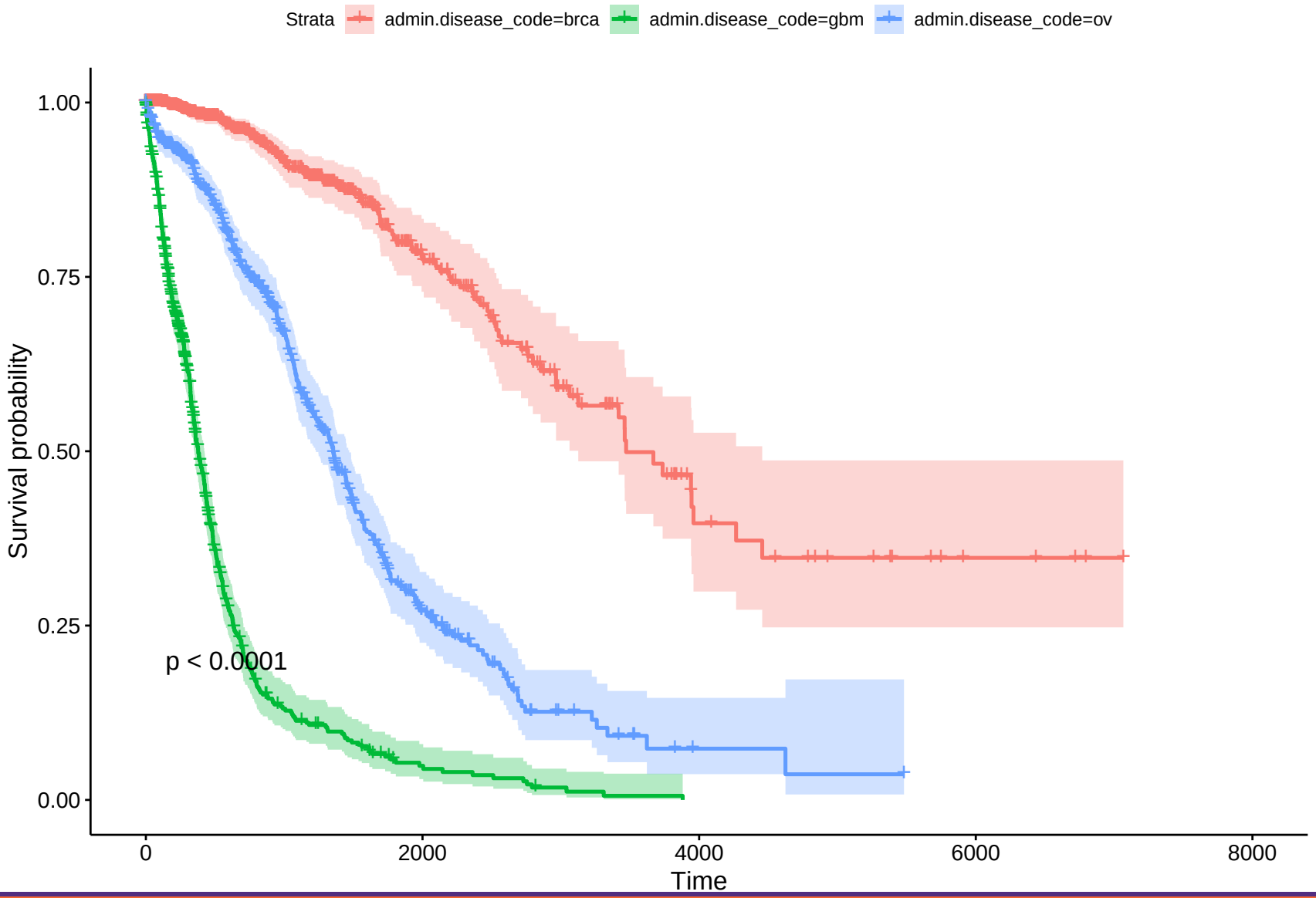
```
##            times bcr_patient_barcode patient.vital_status admin.disease_code
## 379.31.0    3767        TCGA-3C-AAAU                    0                brca
## 379.31.0.1  3801        TCGA-3C-AALI                    0                brca
## 379.31.0.2  1228        TCGA-3C-AALJ                    0                brca
## 379.31.0.3  1217        TCGA-3C-AALK                    0                brca
## 379.31.0.4   158        TCGA-4H-AAAK                    0                brca
## 379.31.0.5  1477        TCGA-5L-AAT0                    0                brca
```

```
table(clin$admin.disease_code)
```

```
##
## brca  gbm   ov
## 1098  595  576
```

Les fonctions de survie pour les 3 cancers

```
sfit_tgca <- survfit(Surv(times, patient.vital_status)~admin.disease_code, data=clin)
ggsurvplot(sfit_tgca, conf.int=TRUE, pval=TRUE)
```



Intepréter le risque par rapport au cancer du sein

```
cox_tcga <- coxph(Surv(times, patient.vital_status)~admin.disease_code, data=clin)
cox_tcga
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(times, patient.vital_status) ~ admin.disease_code,
##     data = clin)
##
##                           coef exp(coef) se(coef)     z      p
## admin.disease_codegbm  2.8875   17.9476   0.1129 25.57 <2e-16
## admin.disease_codeov   1.5470    4.6973   0.1153 13.42 <2e-16
##
## Likelihood ratio test=904.3  on 2 df, p=< 2.2e-16
## n= 2269, number of events= 847
```

Table of Contents