



**HAL**  
open science

## Analyse longitudinale de la qualité de vie en cancérologie par modèles à équations structurelles et à effets aléatoires

Antoine Barbieri, Myriam Tami, Xavier Bry, David Azria, Sophie Gourgou,  
Caroline Bascoul-Mollevi, Christian Lavergne

### ► To cite this version:

Antoine Barbieri, Myriam Tami, Xavier Bry, David Azria, Sophie Gourgou, et al.. Analyse longitudinale de la qualité de vie en cancérologie par modèles à équations structurelles et à effets aléatoires. 11ième Journées Cancéropôle Grand Sud-Ouest, Nov 2015, Bordeaux, France. hal-01226196

**HAL Id: hal-01226196**

**<https://hal.science/hal-01226196>**

Submitted on 9 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



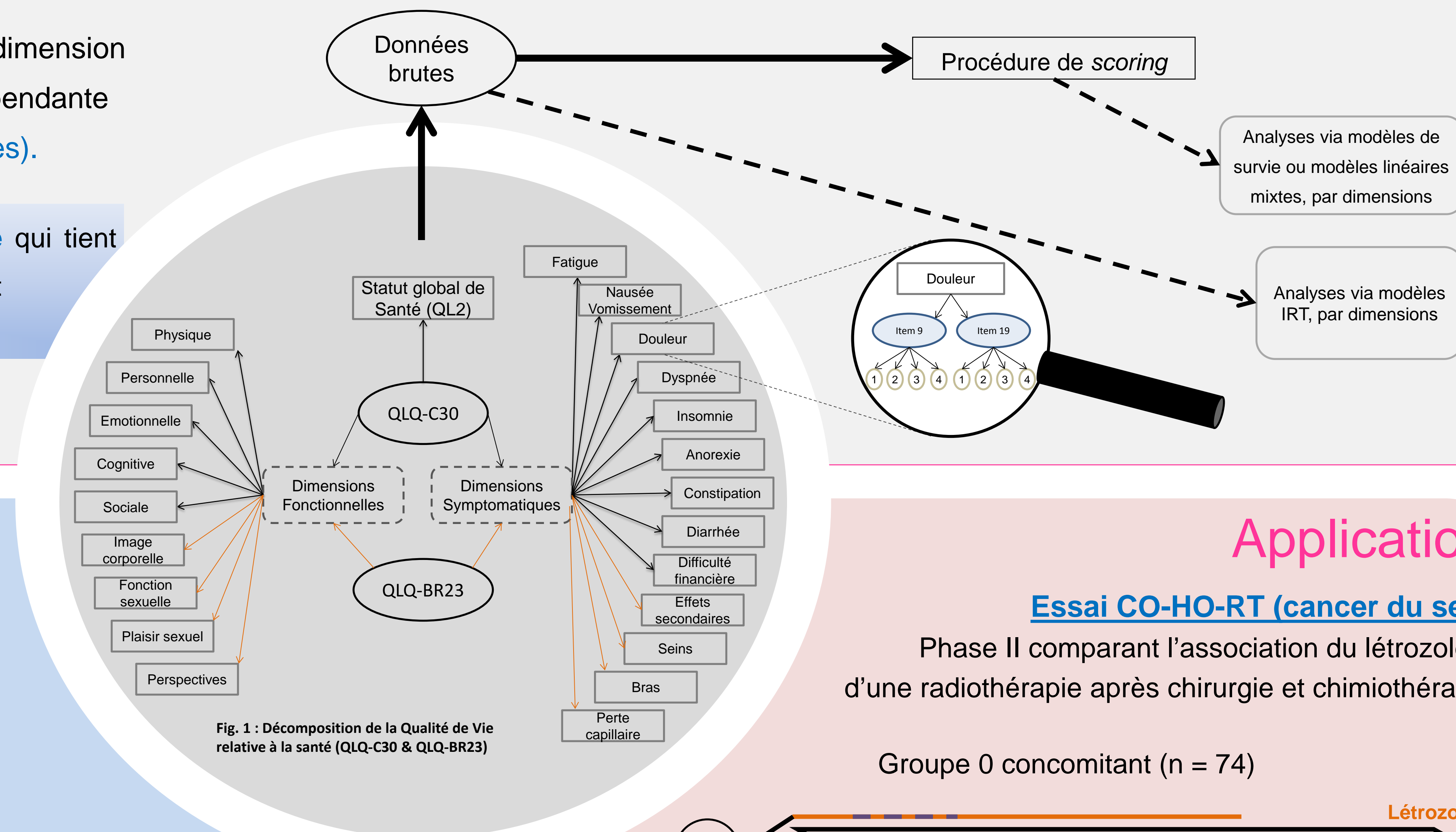
Antoine Barbieri<sup>(1,2)</sup>, Myriam Tami<sup>(1)</sup>, Xavier Bry<sup>(1)</sup>, David Azria<sup>(3)</sup>, Sophie Gourgou<sup>(2)</sup>, Caroline Bascoul-Mollevi<sup>(2)</sup>, Christian Lavergne<sup>(1,4)</sup>  
 (1) Institut Montpellierain Alexander Grothendieck, Université de Montpellier, France ; (2) Unité de Biométrie – Institut régional du Cancer Montpellier – Val d'Aurelle, France ;  
 (3) Département de Radiothérapie Oncologique, Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) - Val d'Aurelle ; (4) Université Paul-Valéry Montpellier 3, France

## État de l'art

Dans les essais cliniques en cancérologie, la **qualité de vie relative à la santé** (QdV) est un critère essentiel pour évaluer l'efficacité d'une prise en charge. Les mesures de QdV sont réalisées par l'intermédiaire d'**auto-questionnaires collectés à différentes visites du traitement et du suivi**. Le questionnaire standard en Europe est l'EORTC-QLQ-C30 et décompose la QdV en plusieurs sous-dimensions. Chacune des dimensions est mesurée par l'intermédiaire d'un ou plusieurs items.

Aujourd'hui, l'analyse s'effectue dimension par dimension de manière indépendante (problème de tests multiples).

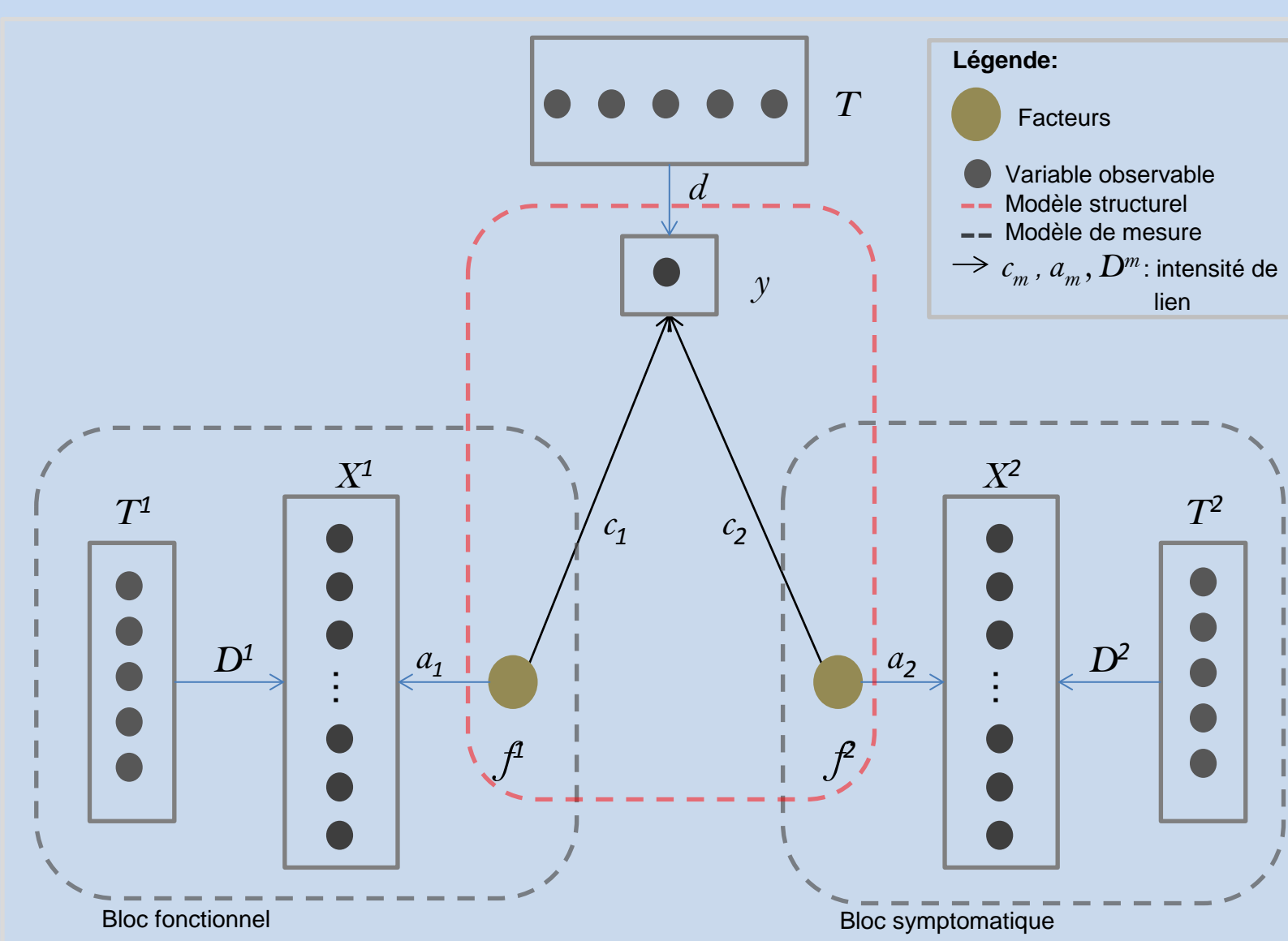
**Objectif :** proposer une **Nouvelle Approche** qui tient compte conjointement de l'aspect longitudinal et de la nature multidimensionnelle de la QdV.



## Approche statistique

Utilisation de la procédure de **scoring** proposée par l'EORTC : considérer une variable unidimensionnelle par dimension, représentée par la moyenne de(s) item(s) exprimée de 0 à 100.

→ **Première étape (transversale)**



→ **Résumer** le statut global fonctionnel et le statut global symptomatique respectivement reflétés par les dimensions fonctionnelles et les dimensions symptomatiques, via des facteurs (variables latentes).  
 → **Expliquer** le statut global de santé (QL2) par l'intermédiaire des deux facteurs.

### Modèle

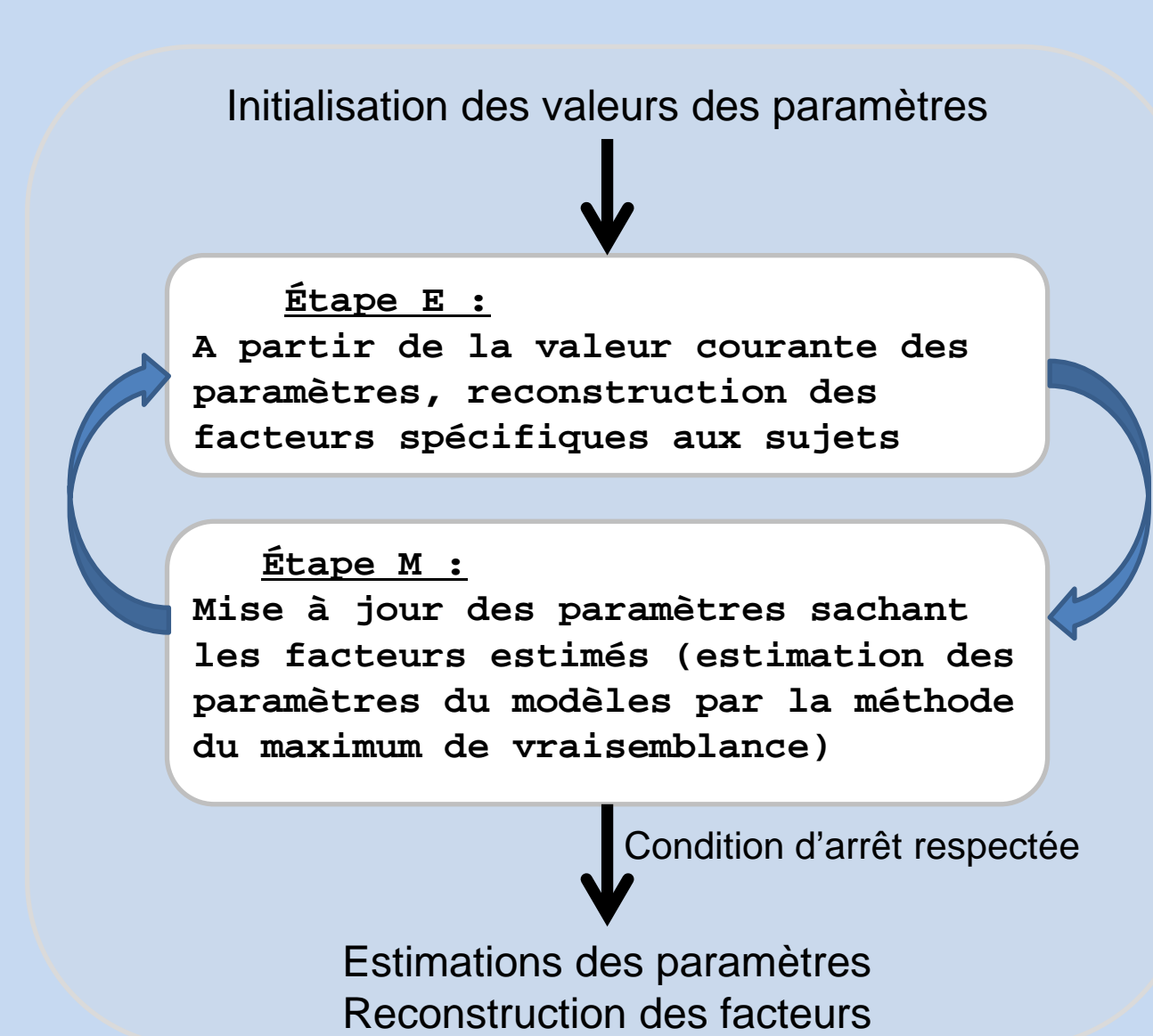
Le modèle à équations structurelles (SEM) découle de la construction du QLQ-C30,

$$\begin{cases} X^1 = T^1 D^1 + f^1 a^1 + \varepsilon^1 \\ X^2 = T^2 D^2 + f^2 a^2 + \varepsilon^2 \\ y = Td + f^1 c^1 + f^2 c^2 + \varepsilon^y \end{cases}$$

### Hypothèses :

Observations indépendantes et gaussiennes  
 $f^m \sim N(0, Id_m)$  pour  $m=1,2$   
 $f^1$  et  $f^2$  mutuellement indépendants  
 $\varepsilon^y \sim N(0, \sigma^2)$  ;  $\varepsilon_m^m \sim N(0, \sigma_m^2 Id_{q_m})$   
 où  $q_m$  le nombre de variables du bloc  $m$ .

### Estimation : utilisation de l'algorithme EM



→ **Seconde étape (longitudinale)**

L'évolution de la QdV globale est modélisée au travers d'un modèle linéaire mixte (LMM), où le QL2 ( $y$ ) est expliqué par des variables explicatives (dont les deux variables latentes reconstruites) et un effet individu (effet aléatoire) tel que :

$$y_{iv} = \alpha + \underbrace{x'_{iv}\beta}_{(f_{iv}^m + \text{covariables})} + \underbrace{u'_i \xi_i}_{(\text{specific-sujet})} + \varepsilon_{iv}$$

Avec  $\alpha$  une constante,  $\beta$  le vecteur des effets fixes du modèle,  $\xi_i$  le vecteur des effets aléatoires (normalement distribués) spécifiques au sujet  $i$  et  $\varepsilon_{iv}$  le terme d'erreur (normalement distribué).

## Application

### Essai CO-HO-RT (cancer du sein)

Phase II comparant l'association du létrozole et d'une radiothérapie après chirurgie et chimiothérapie.

Groupe 0 concomitant (n = 74)



Groupe 1 séquentiel (n = 75)

### Données de QdV

Questionnaire générique QLQ-C30 et module complémentaire QLQ-BR23 spécifique au cancer du sein : 7 dimensions fonctionnelles, 12 dimensions symptomatiques, statut global de santé.

### Résultats transversaux

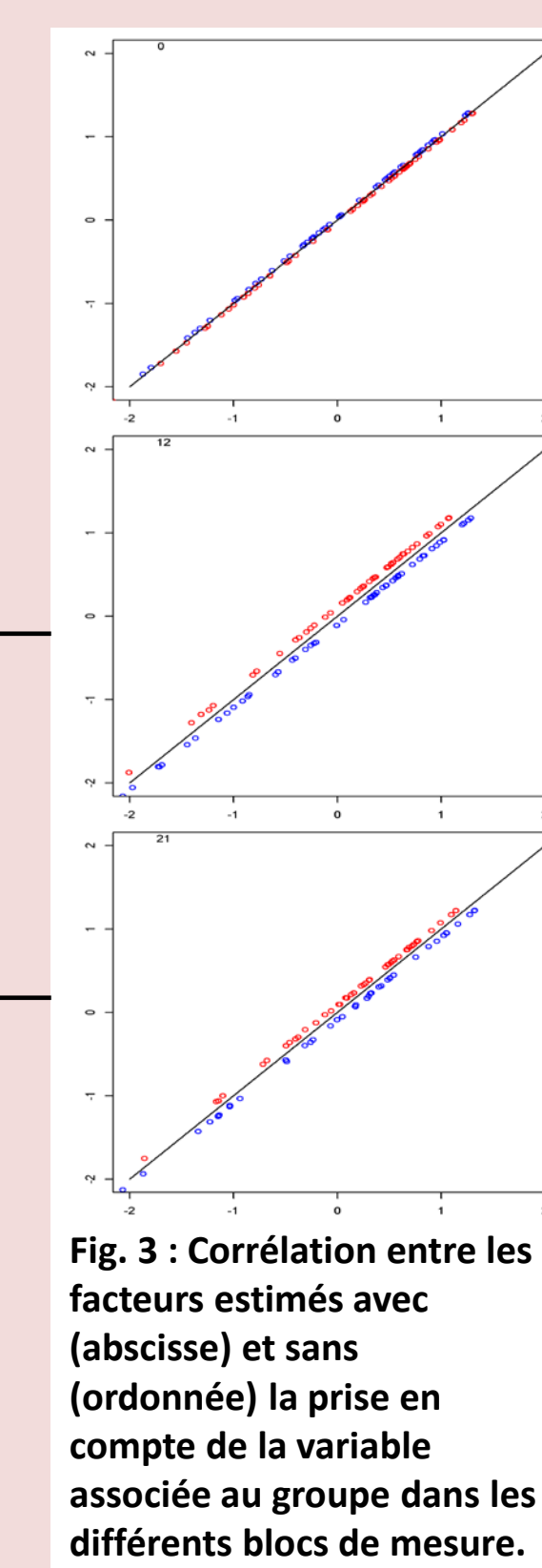
Tab. 1 : Caractéristique du SEM pour chaque visite considérée

	Visites $v$ (en mois)							
	0	3	6	12	15	18	21	24
Effectifs ( $n_v$ )	113	106	102	100	102	84	91	90
Nombre d'itération	34	50	58	45	56	59	64	62
Temps (s)	0.42	0.79	0.83	0.71	0.58	0.80	0.50	0.49

Tab. 2 : Estimations des paramètres  $p$  associés à la matrice D1 du SEM

Visites	$p$	Dimensions fonctionnelles						
		PF2	RF2	EF	CF	SF	BRBI	BRFU
Baseline	$\mu_0$	82.88	85.49	75.17	75.82	91.61	84.83	60.43
	$\delta$	1.68	1.30	-1.73	2.65	0.25	2.14	0.68
3 mois	$\mu_0$	82.01	85.75	75.30	77.91	91.11	87.83	71.56
	$\delta$	-1.17	-3.58	-0.87	1.73	0.16	-1.75	-5.38
6 mois	$\mu_0$	81.43	83.36	73.69	77.07	87.10	88.67	63.81
	$\delta$	-0.32	1.65	1.03	2.16	0.32	-1.87	3.90
12 mois	$\mu_0$	80.66	81.74	73.01	79.77	90.47	86.32	69.97
	$\delta$	-5.40	-6.22	-3.29	2.37	-1.87	-2.86	-7.64
15 mois	$\mu_0$	82.62	80.71	74.27	79.45	89.75	89.31	67.67
	$\delta$	1.31	-0.94	-3.96	0.56	-1.67	-6.28	-3.25
18 mois	$\mu_0$	83.54	82.77	69.66	78.19	91.19	88.70	69.49
	$\delta$	2.50	-0.06	0.98	4.04	0.57	-5.10	-0.09
21 mois	$\mu_0$	85.37	81.66	77.58	80.32	90.07	87.68	65.20
	$\delta$	-4.54	1.60	-7.78	-4.10	-1.85	-5.20	-1.54
24 mois	$\mu_0$	82.07	81.00	74.01	77.88	88.49	85.68	67.42
	$\delta$	0.54	3.72	0.20	1.34	1.21	-1.82	-0.79

$\mu_0$ : score moyen du groupe recevant l'administration de manière concomitante  
 $\delta$ : différence entre les deux groupes



Score du groupe 1 uniformément plus bas

→ La capacité fonctionnelle globale semble être moins bonne lors des visites à 12 et 21 mois lorsque l'administration se fait de manière séquentielle,  
 → Aucun argument clinique n'explique ces différences ponctuelles.

### Résultats longitudinaux

$\mathcal{M}_l : y_{iv} = \beta_0 + \beta_1 \tilde{f}_{iv}^1 + \beta_2 \tilde{f}_{iv}^2 + \xi_{i0} + \varepsilon_{iv}$

Modèles	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\hat{\sigma}_{\xi_0}^2$	$\hat{\sigma}_{\varepsilon}^2$	BIC	$\gamma$
$\mathcal{M}_l$	69.11	10.14	-7.61	78.77	160.40	6440.4	0
$\mathcal{M}_1$	68.97	15.89	×	92.91	168.14	6481.6	41.2
$\mathcal{M}_2$	69.07	×	-15.17	77.89	180.71	6516.2	75.8
$\mathcal{M}_3$	69.12	8.65	-8.38	×	236.83	6568.2	127.8
$\mathcal{M}_4$	68.14	×	×	225.64	245.65	6823.0	382.7

→ Aucune différence entre les deux groupes  
 → Part individuelle et part des facteurs importantes pour expliquer le QL2

## Conclusions

Cette **approche globale de l'analyse de la QdV** permet de réduire/éviter les tests multiples par l'intermédiaires de facteurs résumant le statut fonctionnel et le statut symptomatique du patient. L'évaluation de l'impact de covariables s'effectue **ponctuellement (SEM)** et également **au cours du temps (LMM)**.



Barbieri, A., Tami, M. et al. (Being written) EM algorithm in a structural equation modeling for longitudinal study of quality of life.

Aaronson, NK et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. 85(5):365-376.

Azria D, Belkacemi Y, Romieu G et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. The Lancet Oncology 2010; 11(3): 258-265.

