

Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic du cancer du sein

Considérations méthodologiques

■ Introduction

- Tumeurs des femmes jeunes plus agressives:
 - grades plus élevés
 - envahissement ganglionnaire plus fréquent
- Survie relative : 85% à 5 ans
- Survie des femmes jeunes **inférieure** à celle des femmes plus âgées
 - **Pour quelle(s) raison(s)?**
 - dû aux facteurs de mauvais pronostics ?
 - effet indépendant de l'âge jeune?
- **Etudes précédentes:**
 - Résultats contradictoires
 - Etudes récentes^{1,2} en faveur d'un effet indépendant de l'âge

▪ Considérations méthodologiques

Mais, dans la plupart de ces études:

Les méthodes statistiques utilisées ne permettent pas une analyse approfondie de l'effet de l'âge

- Méthode « univariée »
 - Pas de prise compte de plusieurs covariables (régression)

- Age en classes
 - Perte d'informations
 - Linéarité / Non linéarité non testable
- ❖ Non linéarité: ↗ de 10 ans n'a pas le même effet à 40 ans et à 70 ans
 - Modèles à taux proportionnel (Cox, ...)
- ❖ Non proportionnalité: l'effet de la covariable n'est pas le même selon le temps écoulé depuis le diagnostic
 - Survie brute / Survie nette

▪ Méthodes d'estimation de la survie

- **Survie brute:** toutes causes de décès confondues
- **Survie nette:** décès liés à une maladie (cancer du sein ici)
 - **Survie spécifique:** nécessite de connaître précisément la cause de décès
 - **Survie relative:** ne nécessite pas de connaître la cause de décès => *Intérêt ++*

Survie relative

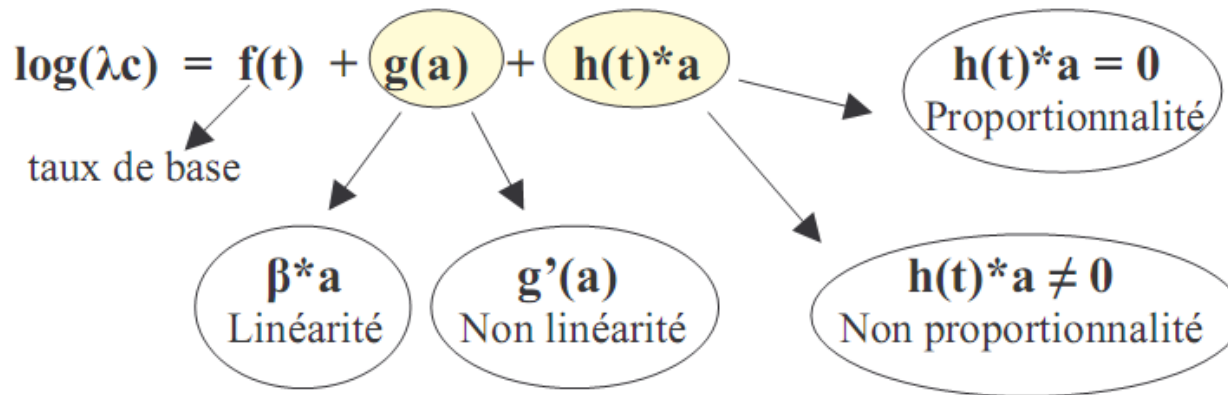
$$\lambda_{\text{obs}} = \lambda_{\text{c}} + \lambda_{\text{att}}$$

λ_{obs} = taux instantané de mortalité observée dans la cohorte

λ_{att} = taux de mortalité attendue dans la population générale de même âge, sexe, etc...

λ_{c} = **taux de mortalité en excès « due au cancer »**

▪ Modélisation proposée par Remontet et al.¹



λ_c = taux de mortalité en excès 'due au cancer'
t = temps écoulé depuis le diagnostic
a = âge au diagnostic - **variable continue**
h(t) = spline cubique à 1 noeud à 1 an de suivi
g'(a) = spline cubique à 1 noeud à l'âge moyen

Intérêt:

- Modèles Linéaires Généralisés
- Grande souplesse apportée par les splines de régression
- Pas de forme définie « à priori »
- Test simultanée de la linéarité et de la proportionnalité

▪ Illustration

Cluze et al. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2008

Objectif :

- Étude de **l'effet de l'âge au diagnostic** sur la survie relative avec prise en compte du **stade** et du **grade** tumoral, par une méthode statistique adaptée

▪ Matériel et méthode

Matériel :

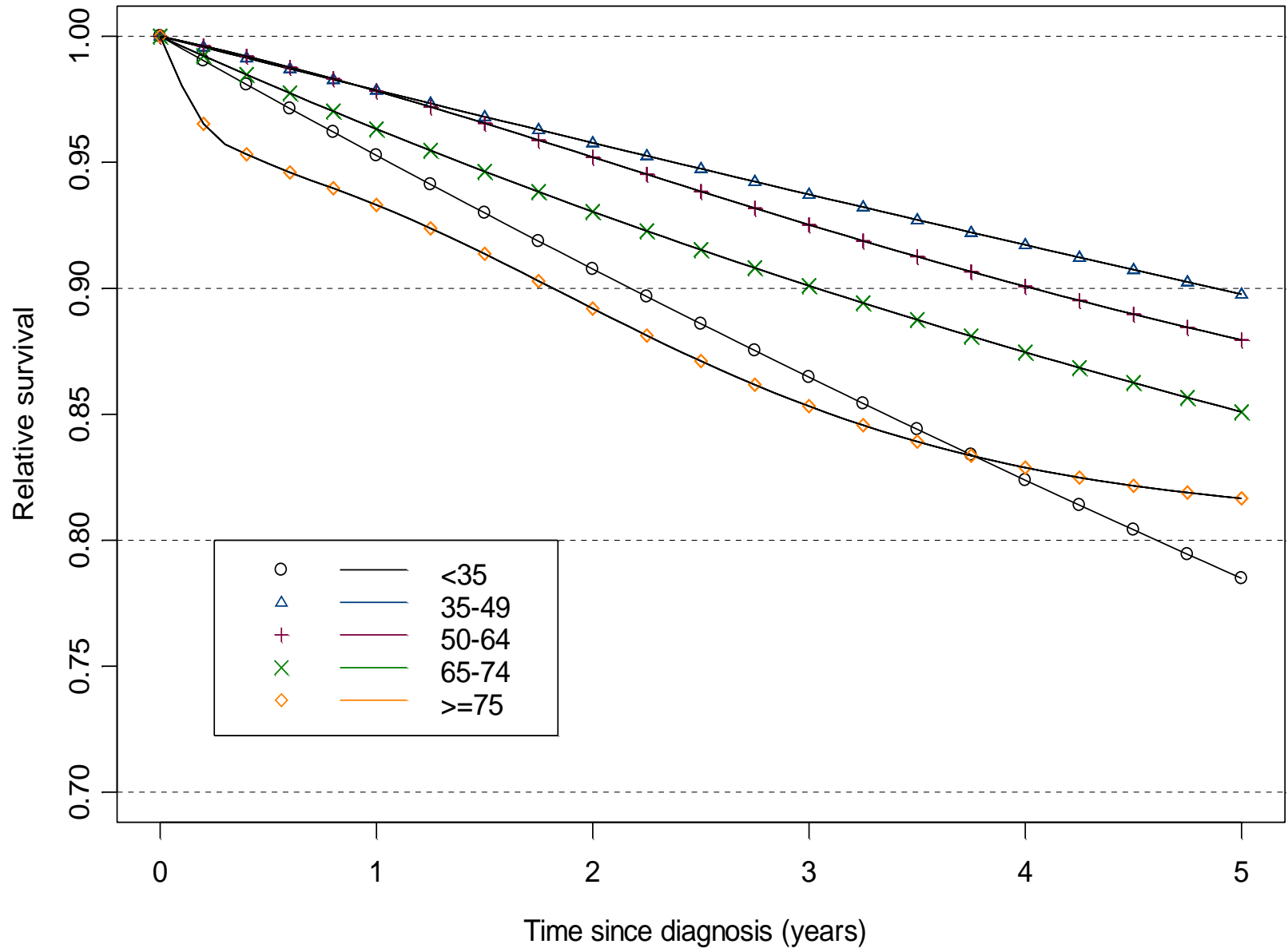
- Données du registre des cancers de l'Isère
- 4791 femmes (≥ 15 ans)
- Cancers invasifs diagnostiqués entre 1990 et 1997
- Date de point: 01/01/2002
- Suivi médian des patientes vivantes: 7 ans
- Age moyen au diagnostic: 60 ans

Méthode:

- *Modélisation statistique présentée ci-dessus*
- Sélection d'un modèle pour chaque stade et chaque grade
 - Grade SBR
 - Stade tumoral d'après le pTNM (classification AJCC)

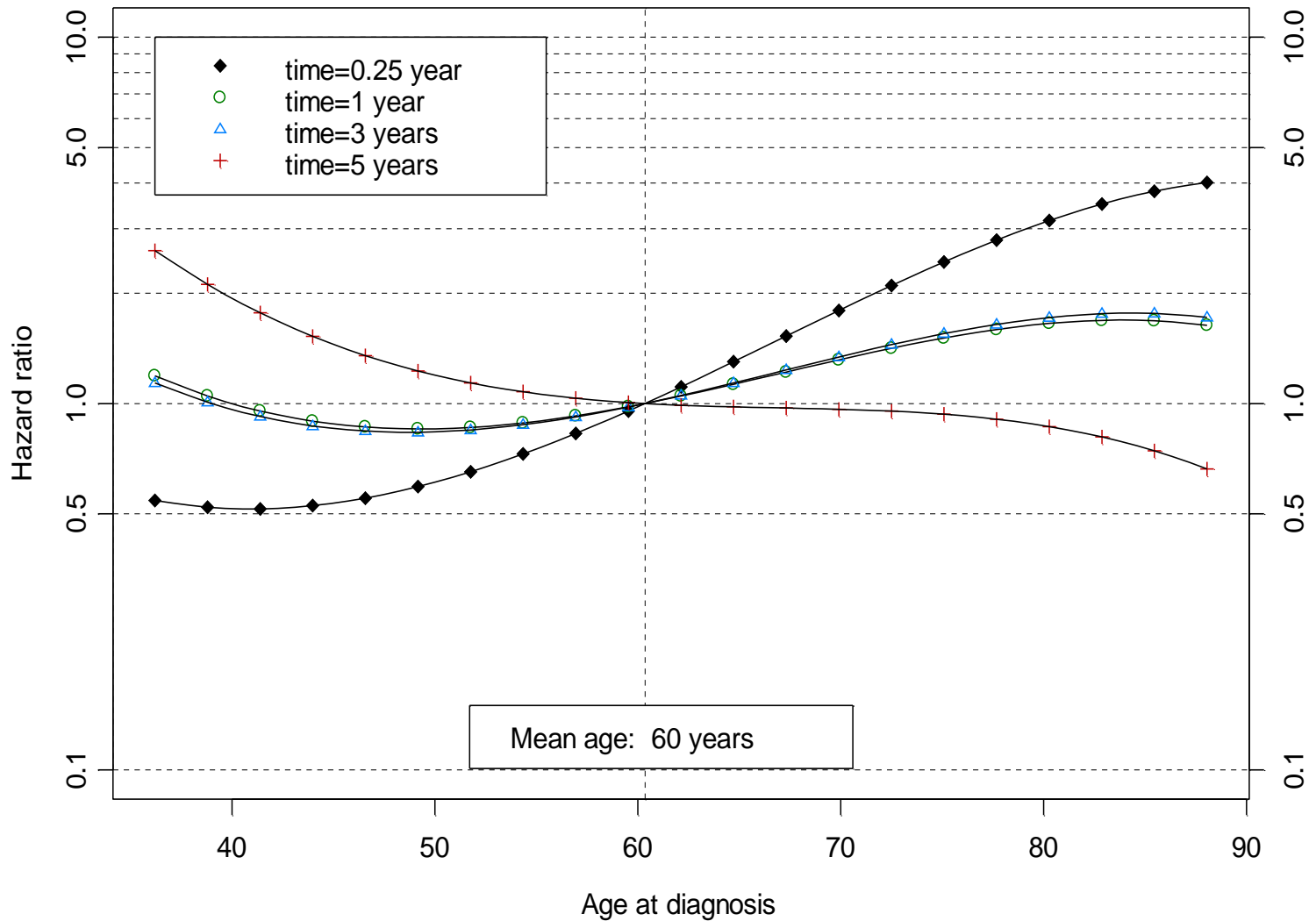
■ Résultats

Survie relative par classe d'âge



Modèles retenus

All women

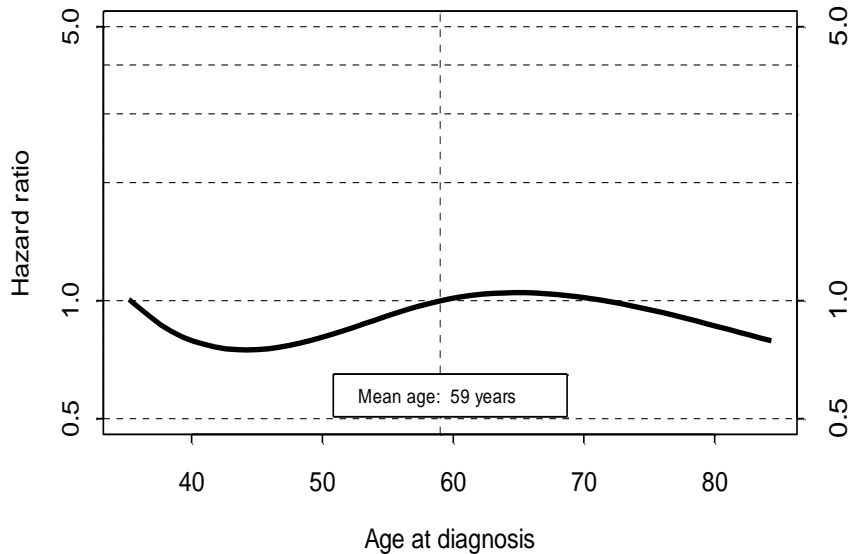


$$TR = \log\left(\frac{\lambda c(t, a_1)}{\lambda c(t, a_0)}\right) = g(a_1) - g(a_0) + h(t)(a_1 - a_0)$$

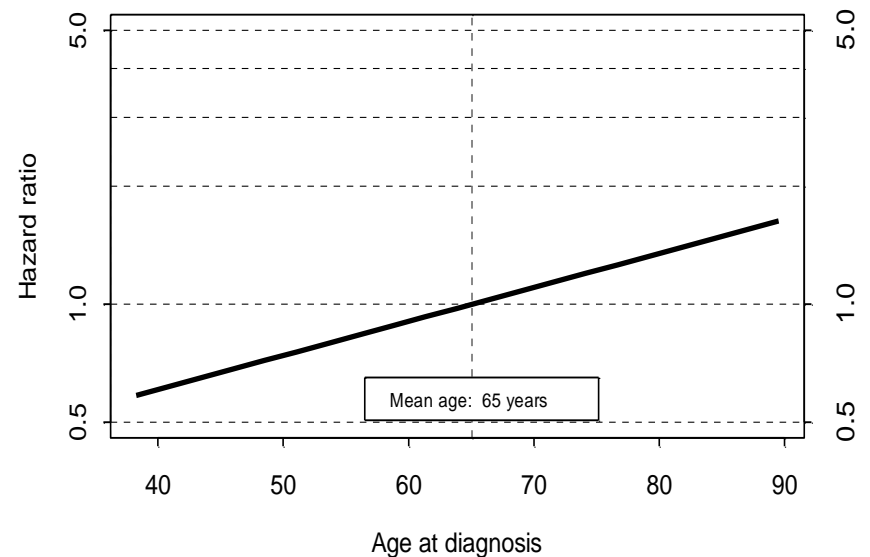
▪ Modèles retenus selon le stade

- **Stade 1:** Pas de convergence des modèles (peu de décès)
- **Stade 3:** Pas d'effet significatif de l'âge

Stage 2



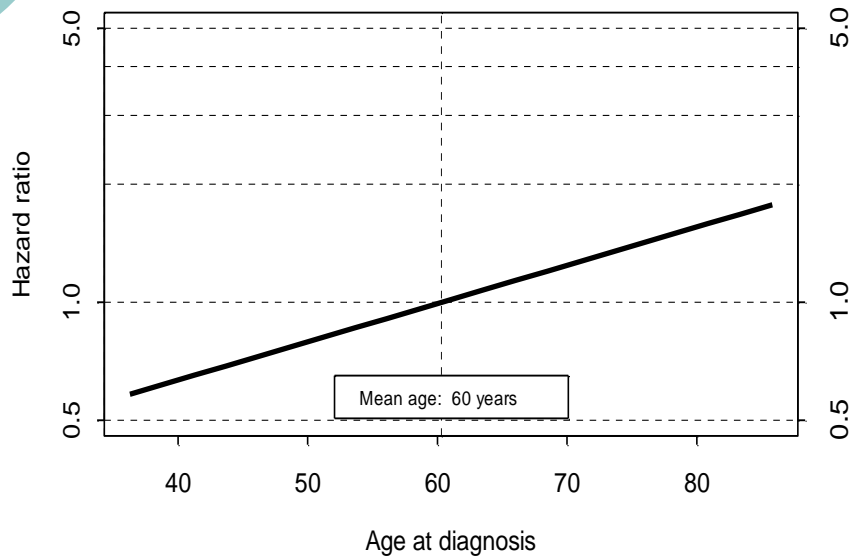
Stage 4



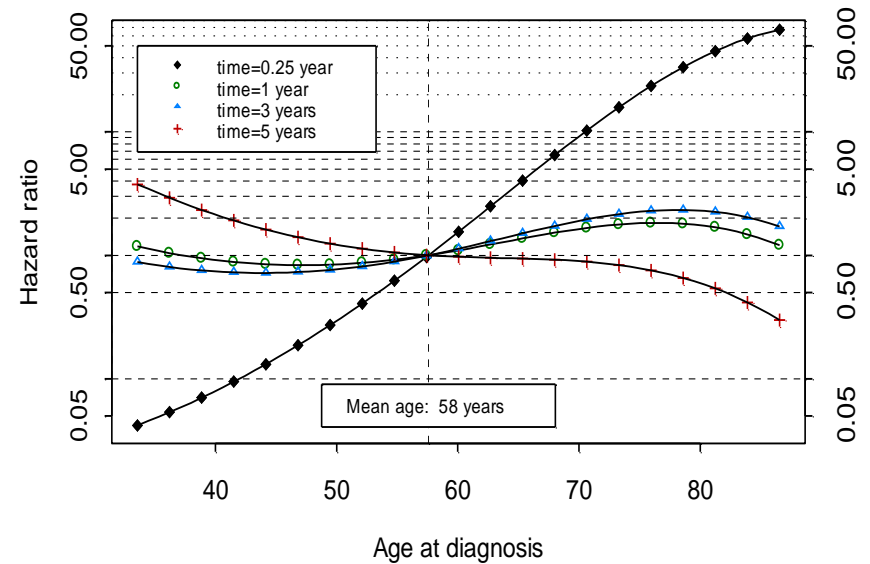
▪ Modèles retenus selon le grade SBR

- **Grade 1:** Pas d'effet significatif de l'âge

Grade 2



Grade 3



■ Conclusion

- Âge jeune n'apparaît plus comme un facteur de mauvais pronostic après prise en compte du stade et du grade
- *Sauf pour grade 3: profil particulier des taux de mortalité en excès*
- **Intérêt de la méthode statistique:**
 - Survie relative
 - Modèles souples
 - Test simultané des hypothèses de linéarité et de proportionnalité
- *Il serait intéressant d'appliquer cette méthode aux prochaines études*



- *Conflits d'intérêts*

- Aucun conflit d'intérêt



Merci pour votre attention