

Proposition d'un stage de Master 2 en Biostatistique

Responsable

Yohann FOUCHER
SPHERE – EA4275, Université de Nantes
Yohann.Foucher@univ-nantes.fr
1, rue Gaston Veil
44035 Nantes

Titre du projet

Meta-Analysis of Prognostic MARKER in cancer (MAP-MARKER)

Situation actuelle du sujet

La médecine personnalisée est une des voies les plus prometteuses en cancérologie. Elle consiste à choisir le traitement du patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur (biomarqueurs) mais également en tenant compte de l'environnement du patient, de son mode de vie, etc. De nombreuses études, qui avaient pour but d'évaluer les capacités pronostiques de biomarqueurs, ont déjà été publiées. Des méta-analyses ont été menées pour synthétiser ces résultats, mais avec des méthodes statistiques classiques ne permettant pas d'évaluer la capacité pronostique des biomarqueurs.

Objectif de l'étude

L'objectif du projet MAP-MARKER est de ré-analyser une des 8 méta-analyses déjà publiées et détaillées dans le tableau 1 dans le domaine de la cancérologie en utilisant une nouvelle méthodologie (*summary ROCT*) permettant l'évaluation d'une courbe ROC dépendante du temps à partir de courbes de survie publiées [1]. Parallèlement à ces applications, nous souhaitons continuer le développement de la méthodologie Biostatistique.

Méthodologie

La sélection des papiers est déjà réalisée pour chaque méta-analyse, ces dernières sont toutes publiées. Il s'agira d'abord d'extraire les informations utiles à l'analyse statistique. Pour cette étape, il est nécessaire de retrouver les coordonnées des courbes de survie à partir des documents PDF des publications originelles (logiciel R). Ensuite, la méthode *summary ROCT* consiste à estimer la distribution du marqueur et la distribution du temps d'apparition de l'événement conditionnellement à la valeur du marqueur. Ces deux modèles permettent de reconstruire la distribution bivariable du marqueur et du temps d'événement et de reconstruire une courbe ROC dépendante du temps. Une région de confiance est obtenue par des simulations de type Monte-Carlo. L'ensemble de ces estimations sont disponibles dans le package SROCT (<http://www.divat.fr/fr/logiciel/sroct>). Nous souhaitons continuer le développement de la méthode SROCT, en particulier en levant certaines hypothèses paramétriques et en l'adaptant au concept de *prognostic ROC* [2].

Référence	Patients	Marqueur	Critère de jugement
Ocana et al. [3]	Solid tumors: <ul style="list-style-type: none"> • colorectal cancer • gastric cancer • breast cancer • melanoma • ovarian cancer • head and neck cancer • pancreatic cancer • cervical cancer 	Human epidermal growth factor receptor 3 (HER3)	Overall survival
Yu et al [4]	Ovarian cancer	vascular endothelial growth factor (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival • Overall survival
Gupta and Lis [5]	<ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinal • lung • multiple sites • other cancers 	Serum albumin	Overall survival
Meurs et al. [6]	After radical prostatectomy	CAPRA rule (Cancer of the Prostate Risk Assessment)	Biochemical recurrence-free survival
Huang et al. [7]	Cervical cancer	cyclooxygenase-2 (COX-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Disease-free survival • Response to chemoradiation
Zhang et al. [8]	Breast cancer	circulating tumor cells (CTC)	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Disease-free survival • Progression-free survival
Peng et al. [9]	Non-small cell lung cancer	matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)	Overall survival
Smith et al. [10]	Pancreatic adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • VEGF • Smad4 • P53 • P16 • Bax • Bcl-2 	Overall survival

Tableau 1 – Liste des métaanalyses déjà identifiées.

Perspectives

Nous souhaitons continuer ce stage par une thèse de science en Biostatistique au sein de l'EA 4275 en collaboration avec l'ICO (Institut de Cancérologie de l'Ouest).

Durée

5 à 6 mois

Références

1. Combesure C, Daures J, Foucher Y. A literature-based approach to evaluate the predictive capacity of a marker using time-dependent summary receiver operating characteristics. *Stat Methods Med Res.* 2012.
2. Combesure C, Perneger TV, Weber DC, Daures JP, Foucher Y. Prognostic ROC Curves: A Method for Representing the Overall Discriminative Capacity of Binary Markers with Right-Censored Time-to-Event Endpoints. *Epidemiology.* 2014; **25**: 103-9.
3. Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Templeton A, Pandiella A, Amir E. HER3 Overexpression and Survival in Solid Tumors: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012.
4. Yu L, Deng L, Li J, Zhang Y, Hu L. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012.
5. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010; **9**: 69.
6. Meurs P, Galvin R, Fanning DM, Fahey T. Prognostic value of the CAPRA clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012.
7. Huang M, Chen Q, Xiao J, Liu C, Zhao X. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013; **132**: 363-73.
8. Zhang L, Riethdorf S, Wu G, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2012; **18**: 5701-10.
9. Peng WJ, Zhang JQ, Wang BX, Pan HF, Lu MM, Wang J. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Chim Acta.* 2012; **413**: 1121-6.
10. Smith RA, Tang J, Tudur-Smith C, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analysis of immunohistochemical prognostic markers in resected pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2011; **104**: 1440-51.