



1 INTRODUCTION

La **survie globale** est le critère de référence pour évaluer l'efficacité d'un traitement. En cancérologie, il est devenu courant de le substituer par un autre critère de jugement, un **surrogate**. Un surrogate valide est d'abord un critère de jugement **corrélé** à la survie globale¹. Il existe plusieurs estimateurs pour mesurer ce type de corrélation.

L'objectif du travail effectué est de comparer la performance de différents estimateurs de la corrélation entre la survie globale et un potentiel substitut : deux courbes de survie construites à partir de données censurées à droite.

2 MÉTHODES

Une **étude de simulation** a été mise en place pour comparer la performance de **trois estimateurs** de la corrélation entre deux courbes de survie :

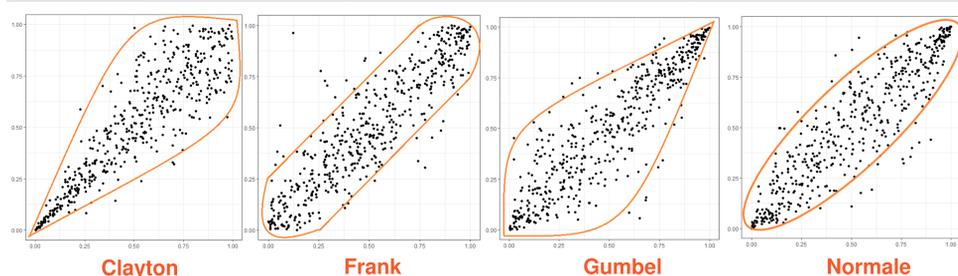
- Un estimateur non paramétrique sans prise en compte de la censure (**RR**)² ;
- Un estimateur non paramétrique avec prise en compte la censure (**HR**)² ;
- Un estimateur semi-paramétrique avec hypothèse de normalité sur la structure de dépendance et prise en compte la censure (**IMI**)³.

La **copule bivariée** est l'objet mathématique qui permet de simuler une structure de dépendance entre deux courbes de survie. On en déduit facilement les durées avant évènement et les durées avant censure, constitutives des données de survie utilisées pour construire les deux courbes de survie.

48 scénarios de simulation ont été construits à partir de 4 degrés de corrélation (0 ; 0,3 ; 0,6 ; 0,9), 3 taux de censure (0% ; 30% ; 70%) et 4 structures de dépendance (ou copules bivariées : Clayton, Frank, Gumbel, Normale). Chaque scénario est répété 100 fois. En tout, 4800 bases ont été simulées.

Les graphiques de la **Figure 1** montrent les différentes structures de dépendance (copules) utilisées pour la simulation. La partie bleue de la **Figure 2** présente les paramètres de simulation et les répétitions. La partie orange décrit les étapes suivies pour simuler une base de données.

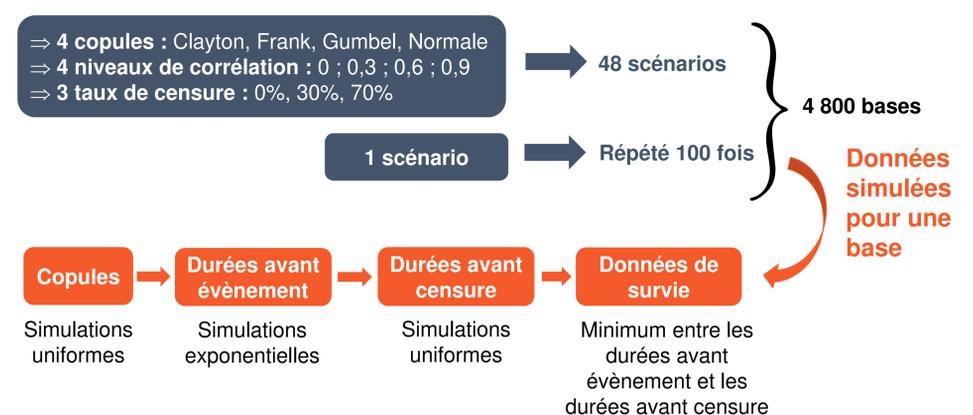
FIGURE 1 : Structures de dépendance (copules) utilisées pour la simulation



Trois coefficients de corrélation ont été estimés pour les 100 bases de chaque scénario, soit un coefficient de corrélation par estimateur et par base de données.

Trois mesures de performance ont été calculées : le biais, la variance et l'**erreur quadratique moyenne (EQM)**, utilisée comme mesure principale. Plus ces mesures de performance sont **faibles**, plus l'estimateur est **performant**.

FIGURE 2: Schéma explicatif de la simulation



3 RÉSULTATS

Comme attendu, c'est l'**estimateur RR** qui est le **moins performant des trois**. Il perd beaucoup en performance dès que la proportion de censure augmente : la moyenne de ses EQM passe de 0,015 lorsque le taux de censure est à 0% à 0,157 lorsque le taux de censure est à 70% (cf. **Table 1**).

C'est donc la comparaison entre les estimateurs HR et IMI qui a le plus d'intérêt. Leurs performances sont décrites dans la **Table 2** :

- Les moyennes des EQM pour les scénarios où la structure de corrélation est normale (cf. 2a) sont moins élevées pour l'**estimateur IMI** (en moyenne 0,02) que pour l'estimateur HR (en moyenne 0,03). IMI est l'estimateur le plus performant avec une **copule normale**.
- Avec une **copule de Clayton** comme structure de corrélation (cf. 2b), les moyennes des EQM sont moins élevées pour l'**estimateur HR** (en moyenne 0,02) que pour l'estimateur IMI (en moyenne 0,05). C'est donc l'estimateur HR qui est le plus performant dans ce cas de figure.
- Avec les copules de Frank et de Gumbel, il n'y a pas un estimateur qui est plus performant que l'autre pour tous les niveaux de corrélation et tous les taux de censure.

TABLE 1: Performance des trois estimateurs

Taux de censure	IMI	HR	RR
0%	0,023	0,015	0,015
30%	0,025	0,019	0,029
70%	0,043	0,043	0,157

TABLE 2: Performance selon la copule utilisée pour simuler les données

2a. Copule Normale	Moyenne des EQM		2b. Copule de Clayton	Moyenne des EQM	
	IMI	HR		IMI	HR
Coefficient de corrélation					
$\rho = 0$	0,02	0,04	$\rho = 0$	0,04	0,03
$\rho = 0,3$	0,01	0,03	$\rho = 0,3$	0,03	0,03
$\rho = 0,6$	0,02	0,02	$\rho = 0,6$	0,08	0,02
$\rho = 0,9$	0,01	0,02	$\rho = 0,9$	0,03	0,01
Taux de censure					
0%	0,01	0,02	0%	0,02	0,02
30%	0,02	0,02	30%	0,03	0,02
70%	0,02	0,05	70%	0,08	0,04

4 DISCUSSION

La performance de l'estimateur RR se dégrade dès qu'il y a de la censure, il n'est pas recommandé de l'utiliser sur des données avec un fort taux de censure. Comme la structure de dépendance n'est pas connue et qu'il existe de nombreuses autres formes que celles présentées en **Figure 2**, l'hypothèse de normalité est difficile à vérifier. **L'estimateur HR est donc préféré aux autres** même si l'estimateur IMI est plus performant quand l'hypothèse est vérifiée.

Ces résultats pourraient être consolidés avec davantage de scénarios (>48) et des jeux de données plus volumineux. L'étude de simulation pourrait être reproduite pour comparer la performance d'autres estimateurs⁴ de la corrélation entre deux courbes de survie et ainsi choisir celui qui serait le plus adapté aux données.