

Risque cardiaque à long terme accru après un second cancer chez les anciens patients de cancer pédiatrique

Thibaud Charrier
R. Allodji, A. Latouche

Childhood Cancer Survivors

- ~ 80% des patients survivent >5 ans après le diagnostic, ⁽¹⁾
- Plus de 300,000 CCS en Europe aujourd'hui. ⁽²⁾
- Beaucoup d'effets secondaires, plus fréquents que dans la population générale⁽³⁾
 - Seconds cancers
 - Maladies cardiaques
- Un risque accru a été observé jusqu'à 40 ans⁽⁴⁾ après le diagnostic.

(1) Gatta 2014, *The Lancet. Oncology*

(2) Mariotto 2009, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

(3) Robison 2014, *Nature Reviews Cancer*

(4) Reulen 2011, *JAMA*

French Childhood Cancer Survivors Study

- Cohorte rétrospective avec un suivi prospectif.
- Enfants traités entre 1945 et 2000 pour un cancer solide ou un lymphome dans 8 centres français.
- 7670 patients qui ont survécu plus de 5 ans après leur diagnostic.

Valeurs moyennes [médianes]

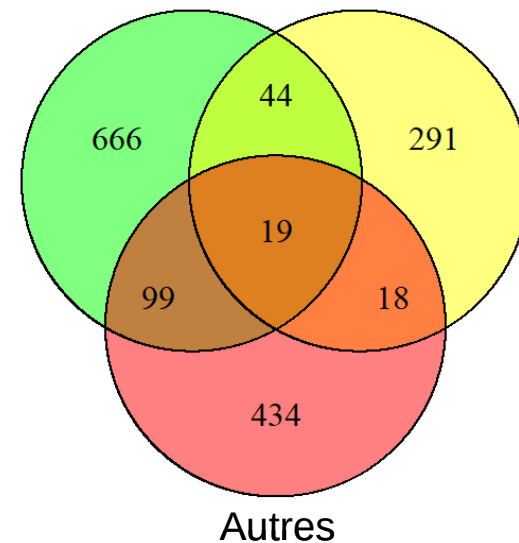
- Temps de suivi: 30 [30] ans
- Age à la fin du suivi: 37 [37] ans
- 1497 décédés
- Age au décès: 28 [30] ans
- Temps de suivi au décès: 21 [23] ans

French Childhood Cancer Survivors Study

évènement	n
second cancer	828
cardiaque	470
auditif	243
cérébrovasculaire	129
diabète	139
rénale	112

Seconds Cancers

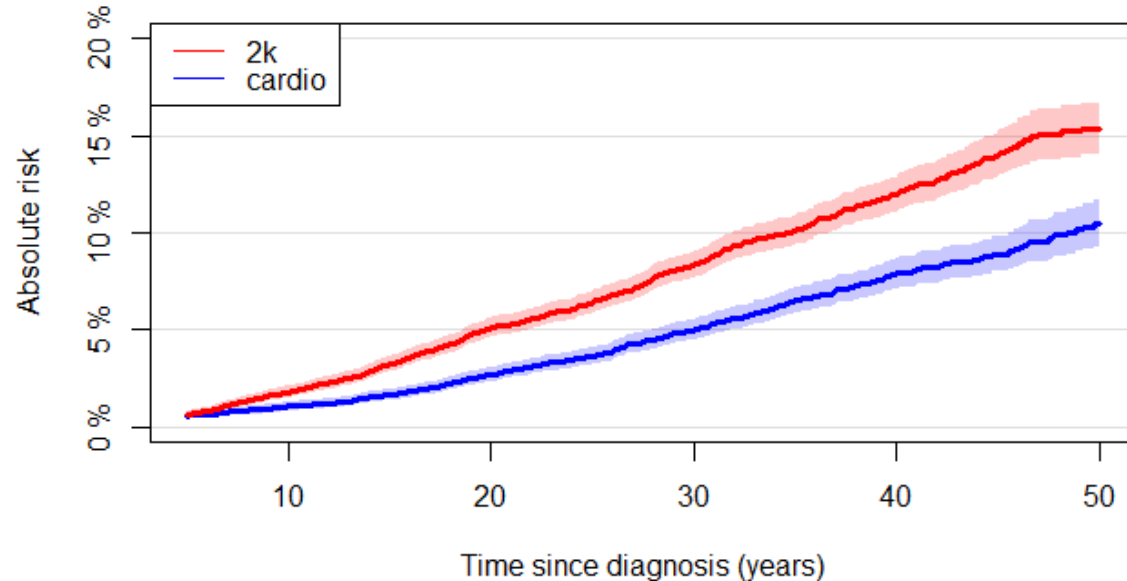
Maladies cardiaques



	n (%)
Sex	
Male	4201 (54.8%)
Female	3469 (45.2%)
Age at first diagnosis(years)	
<1	1244 (16.2%)
1-9	4160 (54.2%)
+10	2266 (29.5%)

	n (%)
Treatment Combination	
RT + CT	3108 (41%)
CT only	2568 (33%)
RT only	1089 (14%)
No treatment	901 (12%)
First Cancer Diagnosis (ICCC-3)	
II. Lymphomas	1278 (17%)
III. CNS	1140 (15%)
VI. Renal tumors	1140 (15%)

Le pourquoi du sujet



- De nombreux patients ont plusieurs évènements iatrogènes au cours de leur vie (37.6 % CCS vs 13.1 % siblings ⁽¹⁾)
- Risque cardiaque⁽²⁾ et de second cancer⁽³⁾ accru chez les CCS par rapport à la population générale

(1) Oeffinger 2006, The New England Journal of Medicine

(2) Mulrooney 2009, BMJ

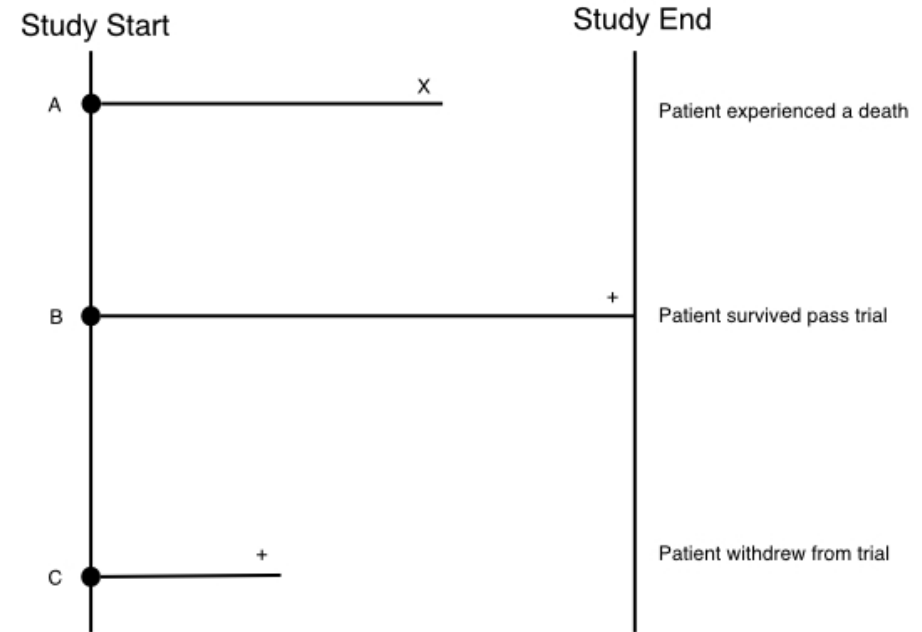
(3) Reulen 2011, JAMA

Objectifs de l'étude

1. Est-ce qu'un second cancer augmente l'incidence cumulée des événements cardiaques ?
2. Est-ce qu'un second cancer augmente le risque instantané d'évènement cardiaque ?

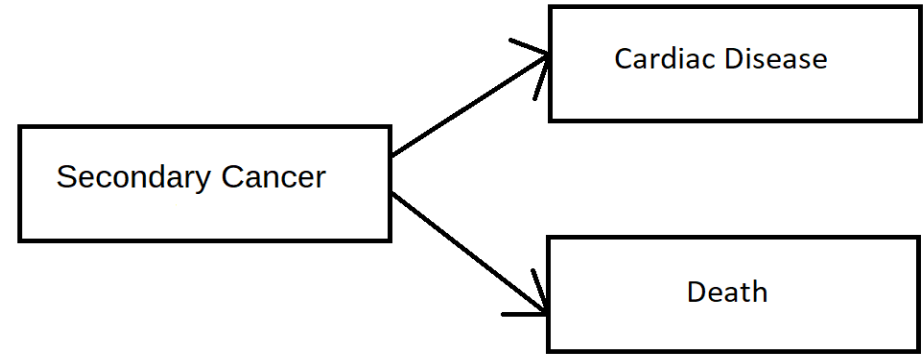
Données censurées à droite

- Patients suivis jusqu'à leur sortie de l'étude.
- Si fin du suivi avant l'occurrence d'un évènement d'intérêt, l'observation est dite censurée.



Décès comme risque concurrent

- Hypothèse centrale de l'analyse de survie
 - la censure et l'évènement sont indépendants.
- Après un second cancer, beaucoup de patients meurent.
- Censurer la mort a pour conséquence de surestimer l'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt



Données censurées à droite

évènements concurrents

- Parmi les multiple évènements, on observe le premier qui se produit
- On pose T le temps d'évènement (ou de fin de suivi si censure).
- On pose e le type d'évènement (0 si censure)

Facteurs de risques

- Analyses univariable et multivariable.
- Modèles de régression.
- Pas de sélection de variables
 - Aspect clinique: Informations disponibles disparates selon le patient.

Covariables utilisées

- Toutes les informations de traitement concernant le cancer pédiatrique.
- Les informations de traitement du second cancer ne sont jamais incluses, car indisponibles.
- Toutes les variables numériques ont été catégorisées.

	Univariable	Basic Information	Basic Information 2	CT doses	RT heart dose	RT CT doses	RT CT doses 2	All doses	All doses 2
SMN	True	True	True	True	True	True	True	True	True
Sexe		True	True	True	True	True	True	True	True
RT		True	True	True					
CT		True	True		True				
Age at CC diagnosis		True	True	True	True	True	True	True	True
Year of CC diagnosis			True				True		True
Cum. Anthracycline doses				True		True	True	True	True
Alkylating agent				True		True	True	True	True
Platinum agent				True		True	True	True	True
Mean RT Doses @ Heart					True	True	True	True	True
Mean RT Doses @ Brain								True	True
RT @ Neck								True	True

Note:

CC = Childhood Cancer

Mesure du risque instantané

- **Cause Specific Hazard (CSH)**
- CSH est l'extension naturel du risque instantané d'une analyse de survie à évènement unique à une analyse de survie multi-états.

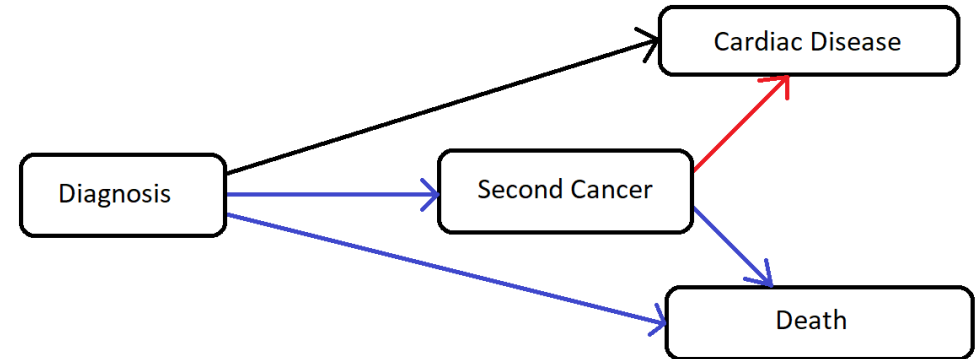
$$CSH := \hat{\lambda}_h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{P(t \leq T < t + \Delta t, e = h \mid T \geq t)}{\Delta t} \right)$$

Où

- h est l'état de destination
- T est le temps d'évènement

Régression sur le CSH

- Second cancer introduit comme variable dépendant du temps.
- Modèle à risque proportionnel
- $\lambda_{02}(t, X) = \lambda_0(t) \exp(\beta X)$
- $\lambda_{12}(t, X) = \lambda_0(t) \exp(\beta X + \beta_{2k})$



Où

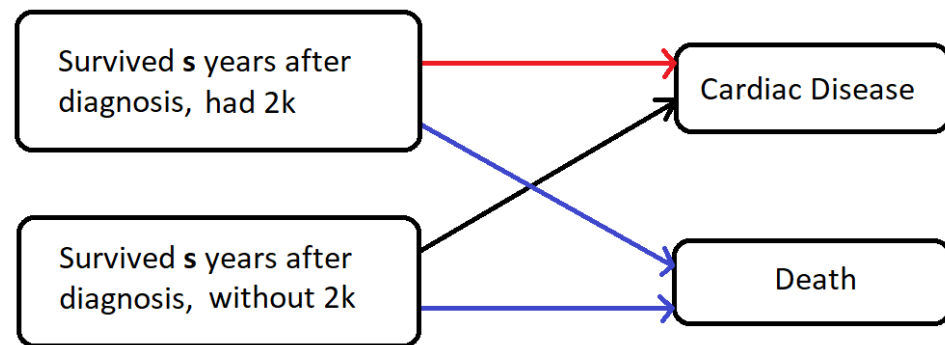
- λ_0 est le CSH de base pour les évènements cardiaques
- λ_{02} est le CSH pour la transition diagnostic → évènement cardiaque
- λ_{12} est le CSH pour la transition second cancer → évènement cardiaque
- X les covariables (RT, CT, age au diagnostic, ...)

Du CSH à l'incidence cumulée

- L'effet devient fonction du temps
- Une régression sur les événements concurrents devient nécessaire
- → Interprétation difficile

L'incidence cumulée → Landmark

- Patients inclus conditionnellement à leur survie au temps s .
- Statut du second cancer fixé à s .
- Deux échelles de temps utilisées
 - Années depuis le diagnostic: 15, 20, ..., 35
 - Âge atteint: 20, 25, 30, 35



Régression sur l'incidence cumulée

Modèle additif pour sa simplicité d'interprétation:

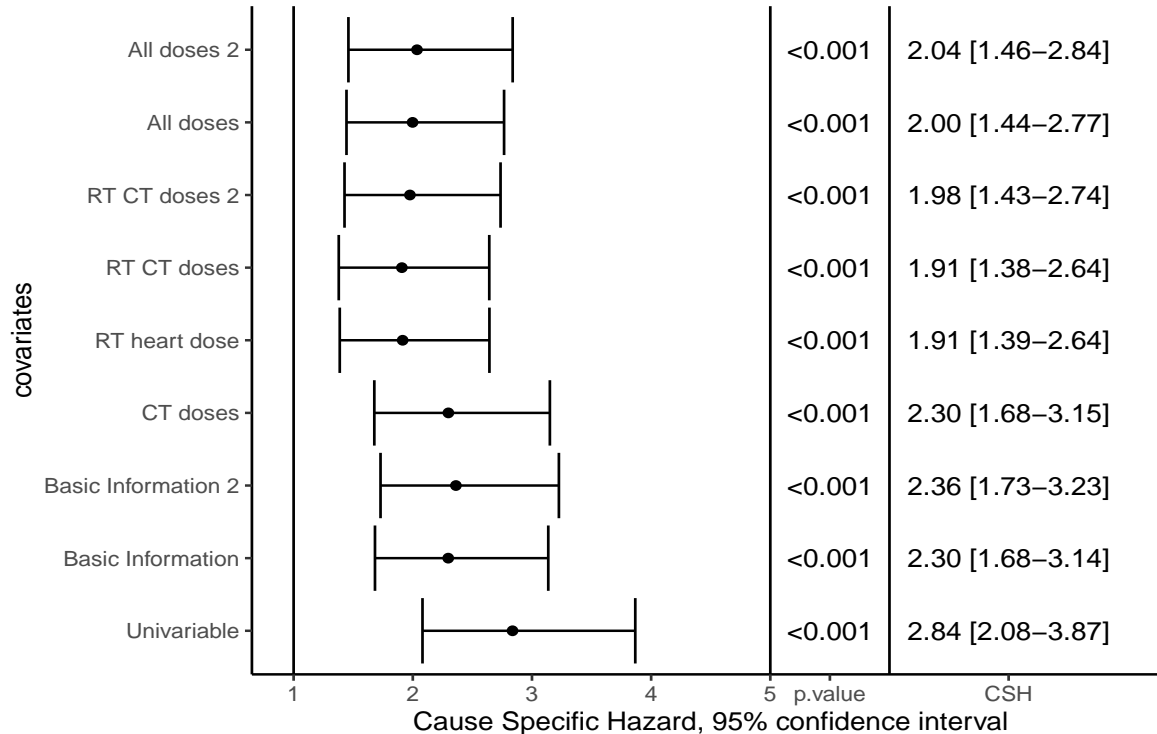
- Estime directement le pourcentage de patient dont l'évènement cardiaque est attribuable au second cancer.
- $P(T \leq t, e = \text{cardio} \mid X, X_{2k}(s), T > s) = F_s(t) + \beta X + \beta_{2k,s} X_{2k}(s)$

Où

- T est le temps d'évènement observé
- e est le type d'évènement
- $\beta, \beta_{2k,s}$ les paramètres estimés
- X les covariables.
- $X_{2k}(s)$ le statut de second cancer au temps s .
- $F_s(t)$ est la fonction de base de l'incidence cumulée.

Résultats

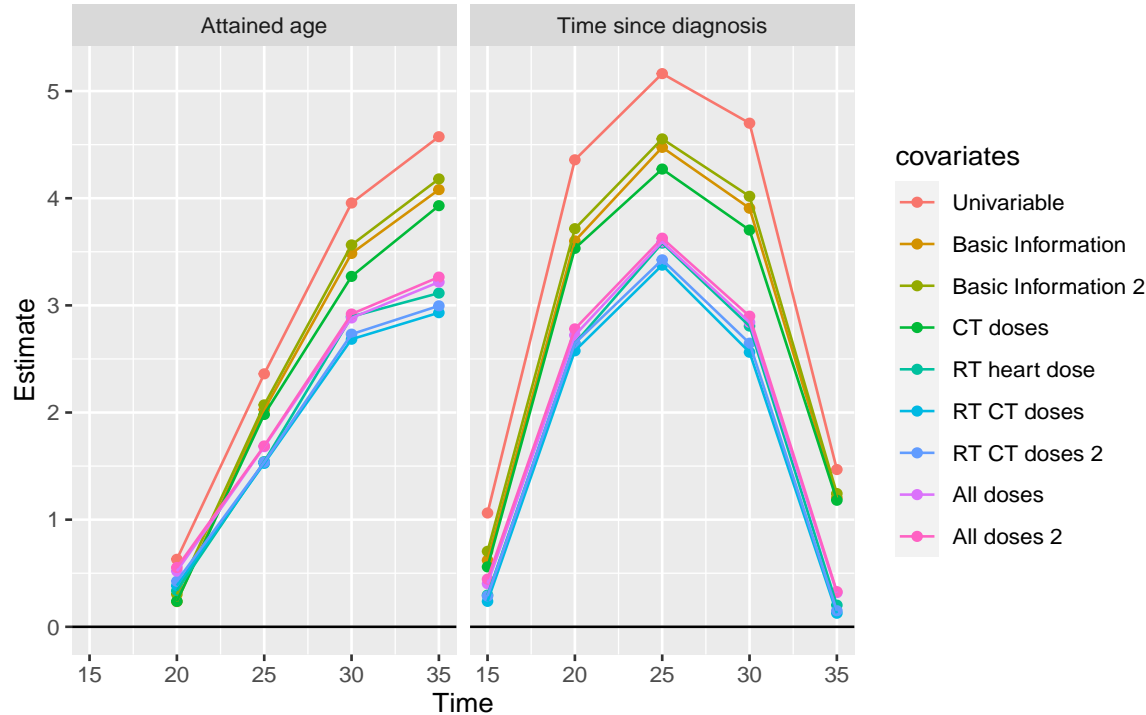
Effet sur le risque instantané (*modèle multiplicatif*)



- ♦ **Second cancer multiplie le risque cardiaque par 2.**
- ♦ Effet assumé constant au cours du temps.

Effet sur l'incidence cumulée (*modèle additif*)

SMN effect on Cumulative Incidence of CD, using an additive model



- ◆ Probabilité d'évènement cardiaque augmentée de 3-5 % après un second cancer occurring dans les 25 ans après le premier cancer.
- ◆ Incidence cumulée de 6%.

Résumé

- ♦ **Second cancer augmente la probabilité d'évènement cardiaque de 3-5 %**
- ♦ **Second cancer multiplie le risque instantané d'évènement cardiaque par 2.**
- ♦ **Facteur confondants:**
 - **Génétique**
 - **Traitement de second cancer**
 - **Environnement / Comportement à risque pour la santé**

Perspectives

- Analyse sur la cohorte PanCare (~100k patients dans 12 pays européens)
- Etude des années de vie perdues par cause.
 - Exemples de cause: second cancer, cardiovasculaire, doses de radiothérapie
 - Difficulté : Présence de troncature à gauche.

Merci pour votre attention

References

- Cortese, Guiliana (2010), Competing risks and time-dependent covariates
- Wolkewitz et al. (2009), Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality
- Oeffinger et al. (2006), Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer
- Chow et al. (2015), Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors
- Chow et al. (2018), Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 339:b4606, 2009

References

- Gatta et al. (2014), Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCare-5--a population-based study
- Robison et al. (2014), Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities
- Mariotto (2009), Long-term survivors of childhood cancers in the United States
- Beyersmann et al. (2012), Competing Risks and Multistate Models with R
- Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, et al: Long-term Risks of Subsequent Primary Neoplasms Among Survivors of Childhood Cancer. JAMA 305:2311–2319, 2011

References

- Therneau T (2022). A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.3-1, <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.
- Halekoh U, Højsgaard S, Yan J (2006). “The R Package geepack for Generalized Estimating Equations.” Journal of Statistical Software, 15/2, 1–11.
- Yan J, Fine JP (2004). “Estimating Equations for Association Structures.” Statistics in Medicine, 23, 859–880.
- Yan J (2002). “geepack: Yet Another Package for Generalized Estimating Equations.” R-News, 2/3, 12–14.

Acknowledgement

- Investigators of the fccss cohort.

Contact Info

- Thibaud.charrier@gustaveroussy.fr
- <https://cesp.inserm.fr/fr/agent/charrier>

Technical Details

- All analyses were run using **R 4.1.1**.
- R packages used are:
 - **prodlim** (estimate pseudo-values. See pkg **pseudos** too).
 - **geepack** (General Estimating Equations)
 - **survival** (Cause-Specific Proportional Hazard models)
 - **ggplot2** (graphics), **kableExtra** (tables)

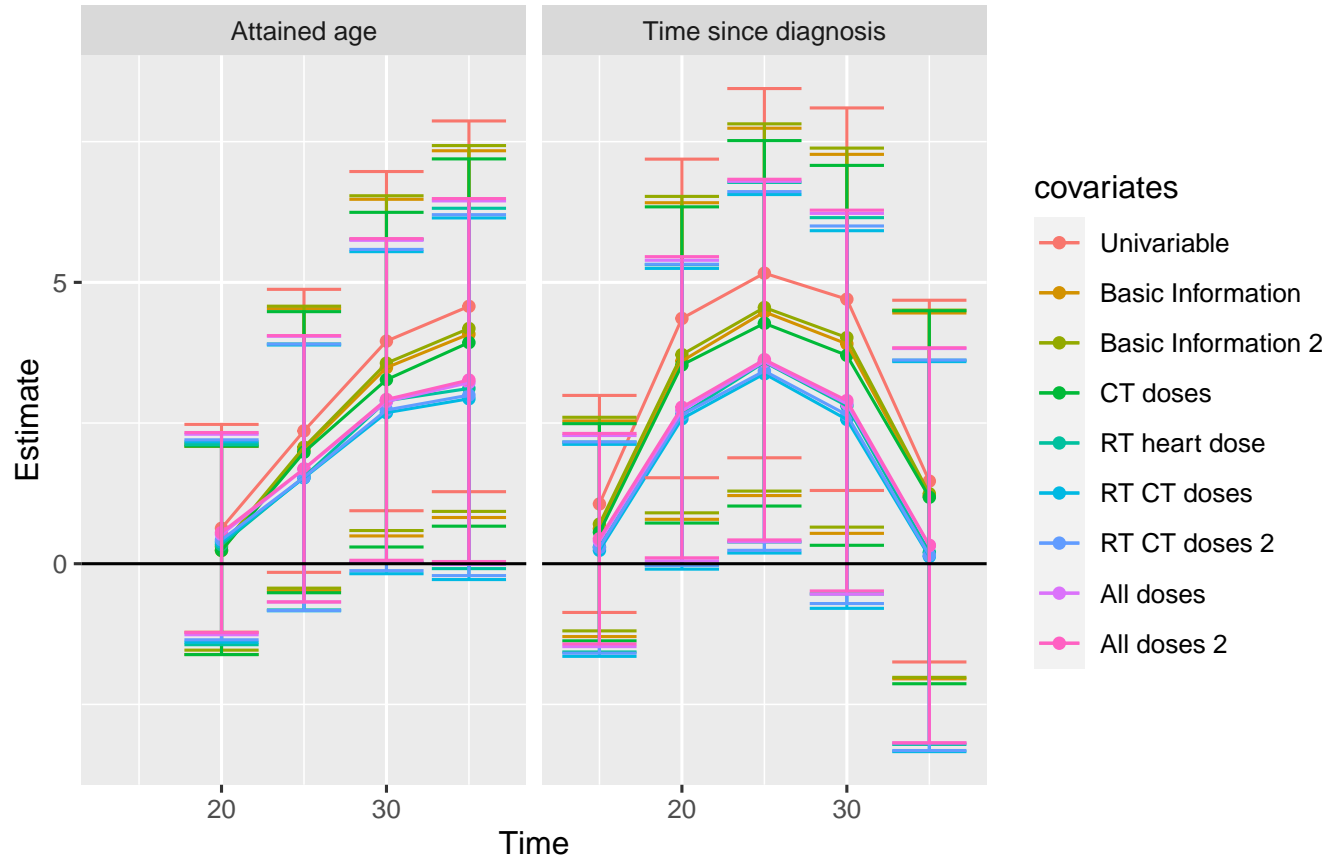
French Childhood Cancer Survivors Study

	n (%)
Sex	
Male	4201 (54.8%)
Female	3469 (45.2%)
Age at first diagnosis(years)	
<1	1244 (16.2%)
1-4	2482 (32.4%)
5-9	1678 (21.9%)
10-14	1623 (21.2%)
+15	643 (8.4%)
Treatment Combination	
RT + CT	3108 (40.5%)
CT only	2568 (33.5%)
RT only	1089 (14.2%)
No treatment	901 (11.7%)
Missing	4 (0.1%)

	n (%)
First Cancer Diagnosis (ICCC-3)	
II. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms	1278 (16.7%)
III. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms	1140 (14.9%)
IV. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors	1034 (13.5%)
V. Retinoblastoma	619 (8.1%)
VI. Renal tumors	1140 (14.9%)
VII. Hepatic tumors	79 (1%)
VIII. Malignant bone tumors	686 (8.9%)
IX. Soft tissue and other extraosseous sarcomas	859 (11.2%)
X. Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	469 (6.1%)
Other	358 (4.7%)
NA	8 (0.1%)

Effect on cumulative incidence

SMN effect on Cumulative Incidence of CD, using an additive model



Effect on cumulative incidence (*additive model*)

