

## Modélisation conjointe de données longitudinales de lésions individuelles et de données de survie

### Contexte

Dans les essais cliniques en oncologie, deux types de données sont collectées pour évaluer l'effet d'un traitement sur une population. D'une part, les données longitudinales de la Somme des plus Longs Diamètres des lésions cibles (SLD), comme marqueur de la taille tumorale, évaluent la durabilité de l'effet traitement. D'autre part, des données de temps de décès sont collectées pour quantifier l'effet du traitement sur la probabilité de survie. La modélisation conjointe non-linéaire de ces deux types de données permet d'informer sur le mécanisme de réponse au traitement[1] et d'améliorer la prédiction de la survie des patients[2]. Pourtant, l'utilisation du SLD présente des limites car elle néglige la variabilité au sein du patient, portée entre autres par ses différentes lésions. Afin de discriminer les patients au profil atypiques[3], et d'anticiper au mieux l'effet du traitement sur la probabilité de survie[4], un nouveau modèle conjoint multi-hiérarchique a été développé pour décrire individuellement les différentes lésions cibles et leur impact sur la probabilité de survie[5]. La complexité computationnelle induite par un tel modèle a longtemps limité son utilisation, et requiert de puissants algorithmes d'estimation. La spécification d'information a priori dans un contexte d'inférence Bayésien favorise l'estimation des paramètres de ce type de modèle, mais son identifiabilité reste à évaluer.

### Objectifs du stage

1. Une étude de simulation sera réalisée pour évaluer la capacité de l'algorithme HMC, implémenté dans le logiciel Stan[6], à estimer les paramètres d'un modèle conjoint de lésions individuelles et de survie. En particulier, on cherchera à évaluer la quantité de données nécessaire à la bonne estimation des paramètres en termes de nombre de patients, de lésions, de mesures et d'évènements de décès.
2. On appliquera le modèle à des données de patients atteints de cancer métastatique traités à l'Institut Curie par immunothérapie[7]. On portera une attention particulière à la qualité d'ajustement aux données chez des patients identifiés préalablement comme présentant des réponses dissociées, définies comme au moins une lésion qui répond et une lésion qui progresse.
3. On cherchera à quantifier l'impact de ces réponses dissociées sur la probabilité de survie. On pourra également comparer la qualité de la prédiction de la survie obtenue chez ces patients à partir de l'historique de l'évolution des lésions individuelles à un temps donné avec celle obtenue à partir de l'historique du SLD.

### Profil recherché :

- Bac+5 en statistiques ou biostatistiques (ENSAI, M2...)
- Connaissance des modèles à effets mixtes (non-linéaires) et des modèles de survie
- Maîtrise du logiciel statistique R
- Une connaissance des logiciels d'estimation Bayésienne (JAGS, BUGS, Stan) serait un plus
- Capacités rédactionnelle et de communication

### Environnement de travail :

L'étudiant sera accueilli au sein de l'équipe BIPID de l'UMR 1137 IAME INSERM situé sur le campus de l'hôpital Bichat (Paris 75018).

Encadrement : Marion Kerioui, Dr Jérémie Guedj (INSERM UMR 1137 IAME)

Travail réalisé en collaboration avec Dr Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

Contact : [marion.kerioui@inserm.fr](mailto:marion.kerioui@inserm.fr); [jeremie.guedj@inserm.fr](mailto:jeremie.guedj@inserm.fr)

## Références

1. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Guedj J. Nonlinear Mixed-effect Models for Prostate-specific Antigen Kinetics and Link with Survival in the Context of Metastatic Prostate Cancer: A Comparison by Simulation of Two-stage and Joint Approaches. *AAPS J.* 2015;17(3):691-699. doi:10.1208/s12248-015-9745-5
2. Tardivon C, Desmée S, Kerioui M, et al. Association Between Tumor Size Kinetics and Survival in Patients With Urothelial Carcinoma Treated With Atezolizumab: Implication for Patient Follow-Up. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):810-820. doi:10.1002/cpt.1450
3. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30(3):385-396. doi:10.1093/annonc/mdz003
4. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Sébastien B, Guedj J. Nonlinear joint models for individual dynamic prediction of risk of death using Hamiltonian Monte Carlo: application to metastatic prostate cancer. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):105. doi:10.1186/s12874-017-0382-9
5. Kerioui M, Desmée S, Bertrand J, Mercier F, Bruno R, Guedj J. Bayesian modelling of individual lesions dynamics and survival to characterize response to immunotherapy cancer treatments. *En préparation.*
6. Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, et al. *Stan* : A Probabilistic Programming Language. *J Stat Soft.* 2017;76(1). doi:10.18637/jss.v076.i01
7. Vaflard P, Paoletti X, Servois V, et al. Dissociated Responses in Patients with Metastatic Solid Tumors Treated with Immunotherapy. *Drugs R D.* Published online 25 September 2021. doi:10.1007/s40268-021-00362-3

