

# **Valeur descriptive et pronostique d'un modèle mathématique mécanistique de l'évolution métastatique du Neuroblastome de Haut-Risque**

**Coline Sentis<sup>1</sup>, Sébastien Benzekry<sup>2</sup>, Laetitia Tessonnier<sup>3,4</sup>, Carole Coze<sup>1,3</sup>, Nicolas  
André<sup>1,3,5</sup>,**

1 : Department d'Oncologie et d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital pour enfant de La Timone, AP-HM, Marseille, France

2 : MONC Team, INRIA, Bordeaux Sud-Ouest et Institut de Mathématiques de Bordeaux, France.

3 : Université de Médecine d'Aix Marseille

4 : Département de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, Marseille

5 : SMARTc unit, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille Inserm U1068 Aix Marseille Univ, Marseille France.

## Résumé

**CONTEXTE** : Le neuroblastome de haut risque (HRNB), est la seconde tumeur solide en fréquence chez l'enfant. Son pronostic reste réservé, et ce malgré l'usage de stratégies thérapeutiques multimodales adaptées au risque (EFS à 5ans < 50%). Plusieurs modèles mathématiques ont été développés au cours des dernières années pour décrire la charge tumorale totale, primitive et métastatique, mais aucun dans le neuroblastome, et leur valeur pronostique n'a pas encore été déterminée.

**OBJECTIFS** : Construire un modèle mécanistique, vérifier sa validité et évaluer sa valeur pronostique.

**MATERIEL ET METHODES** : Nous avons établi un modèle mathématique mécanistique pour HRNB, utilisant la taille de tumeur associée à 2 coefficients :  $\alpha$  (diffusion) et  $\mu$  (*croissance*). Le modèle a été calibré à l'aide du niveau circulant de lactate de hydrogénase (LDH) et du score mIBG SIOPEN. On a utilisé les données d'une cohorte de 49 patients HRNB traités selon les recommandations HRNBL1 au cours des 10 dernières années.

**RESULTATS** Le modèle a pu décrire l'évolution de la charge métastatique de la maladie. Nous avons trouvé l'existence d'un sous-groupe de HRNB avec un pronostic plus défavorable en termes de rechute et de survie globale pour un niveau élevé de LDH (70-80<sup>ème</sup>) et de score de SIOPEN (90<sup>ème</sup> percentile) ( $p < 0,05$ ) avec les techniques classiques d'analyse de survie, confirmé par notre modèle pour le taux de LDH. Nous avons également constaté qu'une valeur élevée de  $\mu$  est associée à une meilleure survie globale ( $p < 0,05$ )

**CONCLUSION** : Notre modèle mathématique mécanistique peut décrire et prévoir la charge tumorale en utilisant des données clinico-biologiques chez l'Homme. Il a permis d'identifier un nouveau facteur de risque,  $\mu$ , associé à de meilleurs résultats en termes de survie globale dans notre population. La détermination du substrat physiologique sous-jacent à ce résultat nécessite encore d'autres explorations.

## Introduction

Le neuroblastome est la deuxième tumeur solide chez les enfants (8-10% cancers infantiles aux Etats-Unis et en Europe) avec un âge médian au diagnostic autour de 2 ans (1), (2), et est responsable de près de 15 % des décès infantiles par cancer(3). Il s'agit d'une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité tant clinique, qu'histologique ou biologique (4). Par conséquent, son spectre pronostique est également large (5). L' « International Neuroblastoma Risk Group » (INRG) a proposé en 2009 un modèle de classification en fonction des données sur le cancer (diffusion du neuroblastome, catégorie histologique, grade de différenciation tumorale, anomalies génétiques telles que l'amplification de NMyC (6) âge du patient (3) (7) avec pour âge limite 18 mois (8)) (Annexe 1), encore utilisé de nos jours. Ainsi le neuroblastome est divisé en 3 groupes : Neuroblastome à Faible, Intermédiaire ou Haut risque (HRNB), présentant des survies très différentes. Pour les patients traités selon les protocoles élaborés par « The International Society for Paediatric Oncology European » (SIOPEN) la survie globale à 5 ans est de plus de 90 % pour le premier groupe grâce à des traitements minimes (chirurgie et/ou chimiothérapie ou simple surveillance), 60 à 80 % pour le second (recommandations LINES) (5) et moins de 50 % pour le dernier groupe qui représente près de 50 % des patients (3) ,(9), (10), (11), (12) en dépit de traitements multimodaux intensifs (recommandation HRNBL1). En outre, les patients progressant au cours du traitement d'induction ou après la réponse initiale à l'induction ont une EFS à 5 ans très défavorable, <20% pour le patient présentant la maladie évolutive précoce (13), (14). A priori, pour ces patients réfractaires, les traitements actuels sont insatisfaisants, et de nouveaux traitements sont nécessaires pour essayer d'atteindre de meilleurs résultats.

Dès 1964 (15) de nombreux modèles mathématiques ont été élaborés pour aider la recherche sur le cancer. Leur but était de comprendre la cinétique de la croissance tumorale et de la diffusion métastatique(16) et de proposer des outils rationnels pour la conception des schémas thérapeutiques(17,18).

Trois principaux types de modèles mathématiques peuvent être distingués. D'une part, des modèles « Multiscale » très complexes tentent d'intégrer autant de processus moléculaires pouvant avoir un impact au niveau de l'organisme tout entier. Cette approche exige de nombreux paramètres et, par conséquent, sont souvent difficiles ou impossibles à calibrer de façon fiable à des fins cliniques.(19). D'autre part, le modèle purement statistique et les techniques d'intelligence artificielle s'appuient sur des algorithmes agnostiques qui tentent de déduire directement les

modèles à partir des données brutes (20). Entre les deux, les modèles mécanistes ou semi-mécaniques cherchent à décrire uniquement les principaux déterminants d'une maladie cancéreuse, dans un but donné (e.g., compréhension (21,22) ou prédiction (23,24) de la rechute métastatique). À notre connaissance aucun modèle mécanistique n'a été établi et validé pour le neuroblastome.

Dans cette étude, nous avons établi un modèle semi-mécanistique de Neuroblastome à Haut Risque pour décrire la masse métastatique en utilisant deux coefficients : un paramètre  $\mu$ , spécifique du patient reproduisant le processus de diffusion métastatique et un paramètre non spécifique  $\alpha$  évaluant le processus de croissance. Ce modèle a été construit et validé avec les données cliniques, biologiques et radiologiques d'une cohorte de 49 patients avec HRNB et traités selon le protocole HRNBL1 (10 and Annexe 2). Nous avons ensuite évalué la valeur pronostique de ce modèle et essayé d'identifier les patients à Ultra Haut Risque.

## Matériel et Méthodes

### *Description de la cohorte et Données de la population*

Notre population est composée de 49 patients atteints de HR-NB, traités avec le protocole HRNBL1, dans l'unité d'hématologie et oncologie pédiatrique de l'hôpital pour enfants à l'AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) entre le 26/11/2007 et le 30/08/2018. (Annexe 3). Nous avons choisi pour date d'entrée dans l'étude la date du diagnostic. Pour les études de survie, la date de fin était soit la date des dernières nouvelles soit la date du décès du patient.

**Les critères d'inclusion** sont ceux du Protocole HRNBL1(10).

**Le protocole HRNBL1** Les détails du protocole sont donnés en annexe 2. En bref, une chimiothérapie d'induction « rapid COJEC » ou « schéma d'induction N7 modifié » est administrée pendant 10 semaines, suivie d'une chirurgie, si faisable, suivie d'une chimiothérapie myéloablative avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement est complété par la radiothérapie et une éventuelle chimiothérapie d'entretien avec de l'immunothérapie (antiGD2 ou IL2) et acide rétinoïque pendant 6 mois.

**Données collectées:** Toutes les données ont été recueillies à partir du dossier Patient informatisé (DPI) par la plate-forme Axigate utilisé dans notre Hôpital Universitaire à Marseille, comprenant les facteurs de risque du Neuroblastome comme **l'âge au diagnostic**, **la valeur des LDH** qui pourrait être corrélée au volume tumoral total ou estimée comme reflet d'un renouvellement

tumoral rapide (6), (10), (25), (26) ou **une amplification de NMYC**, recherchée par PCR sur prélèvement sanguin périphérique et/ou sur tissu tumoral primitif ou métastatique au diagnostic, permettant le classement du patient comme NMYC + si l'amplification NMYC est présente dans l'un des prélèvements.

#### **Le score SIOPEN (Annexe 4)**

La méta-iodo-benzyle-guanidine (mIBG) est connue pour se lier aux cellules de neuroblastome en utilisant l'iode 123 (I123)(27) et la scintigraphie au mIBG est donc utilisée pour évaluer l'étendue du neuroblastome, en accord avec l'INRG. En effet, près de 90% des neuroblastomes fixent la mIBG (28) au niveau de la tumeur primitive, mais aussi dans l'os, la moelle osseuse (29) ou même des tissus mous avec une sensibilité élevée (85-94%) (30). Nous avons utilisé un score semi-quantitatif SIOPEN qui a été élaboré pour prédire l'extension et la gravité de la maladie (31). Un score élevé a été démontré comme péjoratif, mais aucune valeur seuil vraiment reproductible n'a encore été trouvée (28,31). Nous avons établi le score SIOPEN avec les données disponibles sur le DPI par le biais du programme Centricity ou par double lecture rétrospective de la scintigraphie au diagnostic avec un médecin nucléaire expérimenté (*Dr Tessonnier*).

#### Caractéristiques tumorales :

- **La localisation et taille de la tumeur primitive** ont été évaluées à l'aide de rapports radiologiques effectués au diagnostic. Les volumes tumoraux primaires ont été estimés par la formule :  $4/3 abc$  avec  $a$  en comme héli-grand axe,  $b$  comme héli axe moyen et  $c$  comme héli petit axe d'une tumeur ellipsoïde.
- **Localisation métastatique et « masse métastatique totale »** : Nous devons rechercher les emplacements métastatiques par l'imagerie, la scintigraphie de mIBG étant actuellement le « gold standard ». Mais l'analyse par scanner ou IRM corps entier sont également effectués pour confirmer ou détecter d'éventuelles métastases viscérales, difficiles à mettre en évidence en scintigraphie et non enregistrées par le score SIOPEN. L'emplacement des métastases a été noté dans l'interprétation d'imagerie. En outre, la présence de métastase médullaire est recherchée par le myélogramme ou la biopsie médullaire, car non détectable en imagerie. Les données étaient disponibles sur le DPI.

### Données relatives à l'évolution de la maladie :

- **Date de la meilleure réponse au traitement** selon les critères INRC (32): Réponse complète ou aucune maladie visualisable, réponse partielle ou régression d'au moins 30% de la maladie, maladie stable ou régression de <30% de la maladie.

- **Date de rechute ou de progression de la maladie après régression sous traitement** : Date à laquelle une évolution défavorable de la maladie a été mise en évidence par la radiologie (scanner et/ou IRM), l'imagerie nucléaire (TEP TDM et/ou mIBG I123 scintigraphie MIBG). Nous avons choisi de définir le groupe ultra-à haut risque (UHRNB) comme un groupe de patients qui rechutant précocement, dès 18 mois après le diagnostic.

### *Modèle mathématique*

**Le modèle mathématique** a été adapté d'un cadre mathématique précédemment publié pour la description des métastases (22,24,33). Cette construction permet de simuler une maladie cancéreuse, y compris la croissance de la tumeur primitive (PT), ainsi que la naissance et la croissance des lésions secondaires (Figure 1). Nous avons supposé la croissance des tumeurs primaires et secondaires selon une loi exponentielle :

$$S_p(t) = S(t) = e^{\alpha t},$$

quand  $S_p(t)$  and  $S(t)$  indiquent la taille d'une tumeur primaire et secondaire (exprimées en nombre de cellules), à partir d'une cellule au temps  $t = 0$ . Le paramètre  $\alpha$  indique le taux de prolifération et a été estimé à partir du temps de doublement déterminé comme expliqué ci-dessus, en utilisant la formule suivante :  $\alpha = \frac{\ln 2}{CDT}$ . En supposant un taux de genèse métastatique proportionnel à la taille du PT avec paramètre  $\mu$ , le nombre de métastases au temps  $t$  est donné par (22) :

$$N(t) = \mu \int_0^t S_p(s) ds.$$

Le paramètre  $\mu$  correspond à la probabilité par jour pour chaque cellule du PT de se propager et d'établir une métastase lointaine. La charge métastatique totale (nombre total de cellules métastatiques dans l'organisme) est (24) :

$$M(t) = \mu \int_0^t S_p(s) S(t-s) ds.$$

Les métastases visibles au temps  $t$  (i.e. métastases d'une taille supérieure à un seuil de visibilité  $S_{vis}$ ) sont celles qui sont nées assez tôt pour avoir atteint  $S_{vis}$ , c'est-à-dire, avant  $t - \tau_{vis}$ , où  $\tau_{vis}$  est le temps pour atteindre  $S_{vis}$  (see Figure 1). Ce temps est donné par  $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$  et la masse des métastases seulement visibles peut alors être:

$$M_{vis}(t) = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(s)S(t-s)ds = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(t-\tau_{vis}-s)S(s+\tau_{vis})ds,$$

où  $\tau_{vis}$  est le moment pour atteindre un seuil de visibilité  $S_{vis}$  à partir d'une cellule. Il est donné par  $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$ . Le seuil de visibilité  $S_{vis}$  est considéré comme un paramètre du modèle. Les simulations numériques de  $M$  and  $M_{vis}$  ont été effectuées en utilisant « the fast Fourier transform algorithm » mise en œuvre dans le « *scipy* python package » (python 3.7), en exploitant la structure de convolution des équations (34)

Pour les simulations avancées du modèle, une version discrète a été utilisée avec le temps d'initiation  $T_i$  et la taille  $S_i$  pour les  $i$ -ème metastases donné par :

$$T_i = \inf\{t > 0; N(t) \geq i\}, \quad S_i = e^{\alpha(t-T_i)}, \text{ for } t > T_i.$$

**Calibrage du modèle :** Pour déterminer l'âge de la tumeur (ou le temps du diagnostic  $T_d$ ), we utilisé la taille PT et l'hypothèse d'une croissance exponentielle avec le taux  $\alpha$ :

$$T_d = \frac{\ln(S_d)}{\alpha},$$

où  $S_d$  est la taille du PT au moment du diagnostic. Cette quantité a été dérivée de trois diamètres, obtenus par des mesures d'imagerie, qui ont permis le calcul du volume de PT en supposant la forme ellipsoïdale. Ce volume a été converti en un certain nombre de cellules en utilisant l'hypothèse standard de  $1 \text{ mm}^3 \simeq 10^6$  cellules (35)

Ensuite, pour chaque patient, deux mesures quantitatives ont été utilisées pour comparer le modèle métastatique aux données : le score SIOPEN et le taux sanguin de LDH. Le premier a été supposé être un substitut de la masse métastatique visible tandis que le second a été supposé représenter la charge totale de cancer dans l'organisme (PT - métastases), see Figure 1. Dénnotant avec «  $i$  superscript » les quantités qui dépendent de l'individu  $i$  et l'écriture explicite des dépendances des fonctions du modèle sur leurs paramètres, nous avons donc supposé :

$$SIOPEN^i = M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \times (1 + \sigma \varepsilon^1), \quad \varepsilon^1 \sim \mathcal{N}(0,1)$$

$$LDH^i = \left( \phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \right) \times (1 + \sigma \varepsilon^2), \quad \varepsilon^2 \sim \mathcal{N}(0,1)$$

qui exprime un modèle d'erreur proportionnel pour les observations avec déviation standard  $\sigma = 0.1$ , correspondant à une erreur de mesure de 10%. A noter qu'un seul paramètre ( $\mu^i$ ) était spécifique au patient. La maximisation de la probabilité logarithmique pour l'expression ci-dessus conduit à minimiser la fonction objective suivante :

$$\begin{aligned} l(S_{vis}, \phi, \mu^i) &= l_{SIOOPEN}(S_{vis}, \mu^i) + l_{LDH}(\phi, \mu^i) \\ &= \frac{\left( SIOOPEN^i - SIOOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right)^2}{2 \left( \sigma SIOOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right)^2} \\ &\quad + \ln \left( \sigma \sqrt{2\pi} SIOOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right) + \frac{\left( LDH^i - LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right)^2}{2 \left( \sigma LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right)^2} \\ &\quad + \ln \left( \sigma \sqrt{2\pi} LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right) \end{aligned}$$

with

$$\begin{aligned} SIOOPEN_{model}^i(\theta^i) &= M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \\ LDH_{model}^i(\theta^i) &= \phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}). \end{aligned}$$

La minimisation a été réalisée en séparant les paramètres au niveau de la population et au niveau individuel, i.e.:

$$\begin{aligned} \widehat{S_{vis}}, \widehat{\phi} &= \operatorname{argmin}_{S_{vis}, \phi} \sum_i \min_{\mu^i} l(S_{vis}, \phi, \mu^i) \\ \widehat{\mu^i} &= \operatorname{argmin}_{\mu^i} l(S_{vis}, \phi, \mu^i), \end{aligned}$$

et a été mis en œuvre en utilisant « the Nelder-Mead algorithm » de la fonction « *minimize* » du « *scipy* python package » (python 3.7).

**Le Temps de Doublement Cellulaire** (CDT) dans le neuroblastome était une condition préalable essentielle à l'établissement d'un modèle mathématique afin d'estimer le potentiel de croissance du cancer. Ainsi, nous avons été à la recherche d'études relatives au CDT dans PubMed et des CTD connus pour des cellules souches spécifiques de neuroblastome collectées au sein d'un *Cellosaurus* (base de données de la population de cellules commerciales). Quand ils étaient

disponibles, l'âge, le sexe, le stade du neuroblastome et/ou la présence de métastases et le statut de NMyC ont été référencés. Toutes les populations de cellules ont été obtenues à partir de patients humains. Les CDT ont été établis in vitro. (Annexes 5) Sur les 73 souches étudiées, 15 ont été exclues en raison d'un défaut de connaissance relatives à une exposition possible à des produits de chimiothérapie (toutes les cellules doivent être exemptes d'exposition à la chimiothérapie pour ne pas inciter à la confusion).

Par conséquent, nous avons 57 populations de cellules. L'âge moyen des patients était de 30,8 mois (médiane de 22 mois). En moyenne, le CDT était de 62,4h (médiane 48h (20-252h)) (Table 1)

### *Analyse statistique*

En raison de gammes couvrant plusieurs ordres de grandeur, les valeurs individuelles des niveaux LDH et le paramètre mathématique  $\mu$  ont subis une transformation logarithmique préalable. L'association entre les variables cliniques et/ou le paramètre mathématique individuel  $\ln \mu$  avec la survie sans progression ou la survie globale a été évaluée à l'aide de modèles de régression de Cox univariés et multivariés. Les *lignes de vie* python package ont été utilisées pour s'adapter aux modèles. Les modèles qui en ont résulté ont été évalués pour leur puissance prédictive en calculant la moyenne de Harrell's c-index (36) au cours d'une procédure de validation croisée à dix fois.

### *Autorisations et Ethique*

L'autorisation d'effectuer l'étude a été obtenue auprès de l'AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) Portail d'accès aux données de santé (numéro demande 32PTJ5). Nous respectons la loi « Informatique et Liberté » (1978) pour l'utilisation des données. Nous affirmons qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt dans l'élaboration de cette étude.

## **Résultats : Description de la cohorte**

### *Patients et caractéristiques tumorales (Figure 2)*

- **Critères d'Inclusion et d'Exclusion** : 49 patients ont été inclus dans notre cohorte. Mais 2 jeunes filles de 26 et 11 mois ont été incluses après diagnostic de neuroblastome à faible risque secondairement à leur traitement chirurgical, en raison d'une progression précoce. Le statut de NMyC pour les deux patientes était négatif mais a changé pour la plus jeune. Nous avons choisi de conserver les données recueillies au moment du diagnostic, mais nous avons considéré comme date

d'entrée dans notre étude la date d'inclusion dans le protocole HRNBL1, c'est-à-dire la date de la première progression. Finalement, nous avons dû exclure 4 patients pour la construction du modèle mathématique.

- **Facteurs de risque connus du neuroblastome** (figure 2A) : Dans notre cohorte, les patients étaient souvent âgés de plus de 18 mois (42,6 mois en moyenne, médiane de 36 mois (11-140)), leurs niveaux de LDH au diagnostic étaient élevés avec une moyenne de 1848 UI/L et une médiane de 842 UI/L (302-22022) avec des normes de laboratoires variables dans le temps, mais toutes < 300UI/L. Le score SIOPEN était globalement élevé, 23 en moyenne (arrondi jusqu'à l'unité supérieure) avec une médiane de 27 (0-60). Dans notre cohorte, 3 personnes qui avaient un MIBG négatif (aucune fixation au niveau de la tumeur primaire en scintigraphie) ont été exclues. Les métastases étaient présentes pour la plupart des patients (87,6%). 45 patients (91,8 %) ont effectué un scanner, 11 patients une IRM (22,4%). Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme, et 42 patients ont bénéficié de biopsie médullaire (85,7%)

#### - **Localisation et taille de la tumeur primitive**

L'emplacement de la tumeur primaire était souvent surrenalien pour 55,1% patients (n=27) et abdominal pour 34,7% (n=17). (Détails à la figure 2B). Nous avons exclu un patient présentant un esthesio-neuroblastome, une forme rare de neuroblastome, métastatique et NMyC négatif chez une fille de 36 mois, dont la taille ne pouvait pas être estimée.

La taille moyenne du volume tumoral primitif était de 400 cm<sup>3</sup> et la taille médiane était de 272 cm<sup>3</sup> (0,5 cm<sup>3</sup> -22265 cm<sup>3</sup> (2,2 L)).

- **Les localisations des métastases** sont détaillées dans la figure 2C. Le site métastatique le plus courant était la moelle osseuse (77,6 % - n=38). Des localisations tumorales rénales, pancréatiques ou intra canalaire médullaires ont été considérées comme des extensions locorégionales de la maladie.

#### *Devenir des patients*

Tous les patients ont présenté une réponse à la chimiothérapie globale. 23 patients ont eu une réponse complète (46.9%), 24 une réponse partielle (49%) et seulement 2 n'ont obtenu qu'une stabilité lésionnelle (4,1 %). Cependant seulement 20 patients n'ont pas progressé (40,8% des patients). Parmi ceux qui ont progressé (59,2 %), 25 sont décédés (51 % de tous les patients de cohorte). Quant à la survie, les détails sont indiqués dans la courbe De Kaplan Meier (KM) (figure 4) La médiane de survie sans progression (PFS) était de 29 mois. A 3 ans 44,1%, à 5 ans 29,1%.

La médiane de survie globale (OS), le temps entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles, était de 43 mois. A 3 ans 55,8% et à 5ans 38,9%.

## **Résultats : Analyses classiques des facteurs de pronostic**

### *Analyses relatives à la PFS (Figure 5)*

À l'aide d'analyse de KM, aucune différence en termes de survie entre les patients, par le classique log rang test, n'a été trouvée pour le genre ( $p=0,207$ ), le statut de NMyC ( $p=0,342$ ), l'âge ( $p=0,948$ ) avec une limite de 12 mois et ( $p=0,255$ ) avec une limite de 18 mois). Néanmoins, une différence statistiquement significative pour la PFS a été constatée pour le taux de LDH (avec une limite de 1603UI/L (70e percentile),  $p=0,0385$ ). De même, une différence statistiquement significative pour la PFS a été constatée pour le score SIOPEN (avec un cutt off de 45,4 (90e percentile),  $p=0,000861$ ).

Avec le modèle de régression de Cox comprenant des caractéristiques individuelles, confirmé par des analyses multivariées, seul le taux de LDH semble présenter une tendance pour la PFS avec un Hazard Ratio (HR) de 1,6 (IC95% : 1-2,56,  $p=0,05$ ) avec un indice c moyen en validation croisée 10 fois (MCI) de 0,618.

### *Analyses relatives à l'OS (Figure 5)*

À l'aide de l'analyse de KM, aucune différence en termes de survie entre les patients, par le classique log rang test n'a été trouvée pour le sexe ( $p=0,217$ ), le statut de NMyC ( $p=0,217$ ), ou l'âge du patient quelle que soit la limite appliquée ( $p=0,217$  avec un cutt off de 12 mois,  $p=0,706$  un cutt of de 18mois). Une différence statistiquement significative pour l'OS a été trouvée pour des niveaux de LDH avec un cutt off de 2541UI/L (80ème percentile),  $p=0,0198$ . Il y avait également une différence statistiquement significative pour l'OS entre les patients en fonction du score SIOPEN avec une limite de 45,4 (90e percentile),  $p=0,000169$ .

Avec le modèle de régression de Cox, comprenant des caractéristiques individuelles, confirmé par des analyses multivariées, seul le taux de LDH semble présenter une différence statistiquement significative pour l'OS avec un HR de 1,74 (IC95% : 1,07-2,84),  $p=0,0268$ ) et un MCI de 0,596.

## Résultats : Modèle mécanistique

### *Établissement du modèle mathématique*

Pour décrire la masse métastatique des patients de HRNB, nous avons développé une approche semi-mécanique de modélisation par laquelle le processus métastatique est réduit à deux phénomènes principaux : la croissance et la diffusion (voir la figure 1 et les méthodes). La croissance a été supposée être exponentielle et le taux de diffusion être proportionnel à la taille de la tumeur primitive, avec un facteur  $\mu$  proportionnel. Ce paramètre est donc la probabilité par cellule par jour pour une cellule donnée pour la masse primitive de diffuser et de former une colonie métastatique à distance d'un autre site. Pour nous fier aux données et à l'estimation chez un  $\mu^i$  patient, nous avons supposé que le niveau de  $i$ LDH était un substitut de la masse métastatique totale, alors que le score SIOPEN reflétait les uniquement les métastases visibles (voir la figure 1 et les méthodes). Nous avons également utilisé la taille de la tumeur primitive au diagnostic pour déduire l'âge de la tumeur et simuler l'histoire pré-diagnostique de la maladie. Cette analyse a eu comme conséquence des âges prévus de  $75 \pm 4$  jours (écart standard  $\pm$  moyen, médias 76 jours) entre la première cellule cancéreuse et le diagnostic. Le modèle a été en mesure de reproduire avec précision les niveaux de LDH (figure 3A). La puissance descriptive du score SIOPEN était beaucoup moins importante (figure 3B), la plupart des patients n'ayant, par le biais du modèle, pas de masse métastatique visible (SIOPEN=0) malgré la masse visible dans les données (SIOPEN>0), ou inversement. Le paramètre  $\ln \mu$  n'a révélé aucune corrélation  $\log(\text{LDH})$  ( $R=0,25$ ) ou le SIOPEN ( $R=0,201$ , Figure 3C), suggérant une valeur ajoutée indépendante de ce paramètre, éventuellement informative quant à la progression ou de la survie par rapport aux données seules.

### *Validation du modèle*

Nous avons prouvé précédemment que notre modélisation mécanistique de la croissance et de l'expansion tumorale était valide, puisqu'elle est capable d'une part d'estimer l'évolution tumorale (figure 1) et d'autre part de reproduire d'autres paramètres comme le taux de LDH ou les scores SIOPEN, sans se limiter à ces derniers. En effet, le modèle s'adapte à un seul paramètre spécifique du patient : la valeur  $\mu$ , qui est un facteur indépendant du taux de LDH, du score SIOPEN, ou de toute variable clinique. (Figure3).