

# MODÉLISATION ET ANALYSE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE LORS DE RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS : CAS DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DE GIST

Guillaume Lefebvre

sous la direction de Thierry Colin

Université de Bordeaux

3 décembre 2015



# MÉTASTASES HÉPATIQUES DE GIST

GIST = Tumeur Stromale Gastro Intestinale

- Incidence : 9 à 14 cas par million de personnes par an.
- Métastase au foie dans 25% des cas.
- Cancer avancé, non curable.
- Des traitements (palliatifs) existent mais leur efficacité est variable.
- Deux types différents de résistances thérapeutiques sont observés chez les patients présentant ce type de métastases.

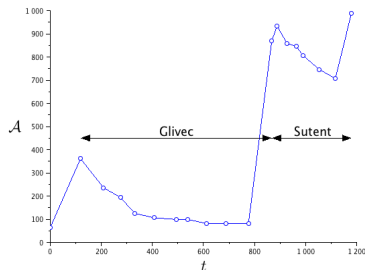
## CAS CLINIQUE TYPIQUE

- ➔ Protocole de traitement des métastases hépatiques de GISTs :
  - 1 1<sup>ère</sup> ligne : imatinib (Glivec)
  - 2 2<sup>nde</sup> ligne : sunitinib (Sutent), si rechute à la 1<sup>ère</sup> ligne.
  
- ➔ Evaluation de la réponse au traitement
  - Scanner tous les 2 mois
  - Utilisation du critère RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) : mesure du plus grand diamètre de la métastase

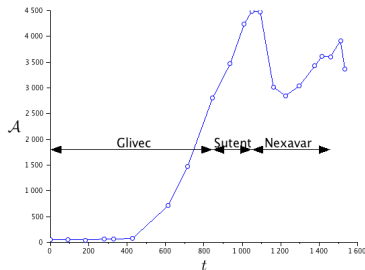
## CAS CLINIQUE TYPIQUE

➔ Protocole de traitement des métastases hépatiques de GISTs :

- 1 1<sup>ère</sup> ligne : imatinib (Glivec)
- 2 2<sup>nde</sup> ligne : sunitinib (Sutent), si rechute à la 1<sup>ère</sup> ligne.



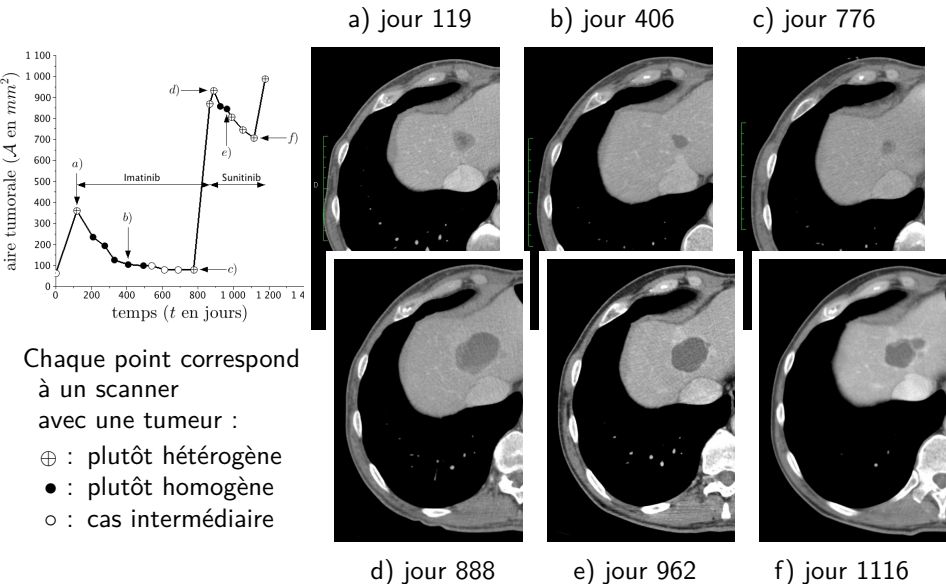
(A) Patient A



(B) Patient B

**FIGURE:** Evolution typique (en jours) de l'aire tumorale (en  $\text{mm}^2$ ) dans le cas de résistance aux traitements





**FIGURE:** Evolution de l'aire tumorale sur une série de scanners. Deux rechutes successives se produisent.

# PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS

## Problématiques :

- L'hétérogénéité peut-elle être liée à l'émergence de cellules résistantes ?
- Peut-on reproduire ce caractère par la modélisation ?
- Comment la quantifier ?

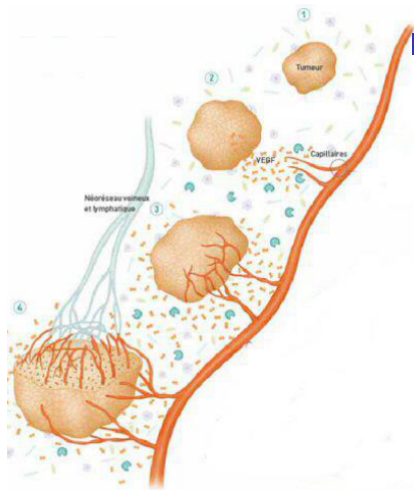
**Objectifs :** Construire un modèle mathématique (d'EDPs) qui reproduise qualitativement et quantitativement la croissance d'une tumeur, et ce :

- de manière spatiale (structure de la tumeur)
- de manière personnalisée à chaque patient
- de sorte à prendre en compte deux types de traitements différents (et leur rechute)
- à partir de l'imagerie médicale

# SOMMAIRE

- 1 INTRODUCTION
- 2 BIOLOGIE DU CANCER
- 3 LE MODÈLE
- 4 SIMULATIONS NUMÉRIQUES
- 5 QUANTIFIER L'HÉTÉROGÉNÉITÉ
- 6 CONCLUSIONS

# L'ANGIOGENÈSE

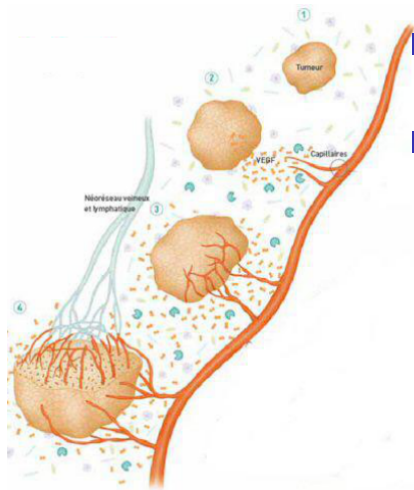


- 1** **Stade avasculaire :** La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.

Source :

<http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html>

# L'ANGIOGÈNESE

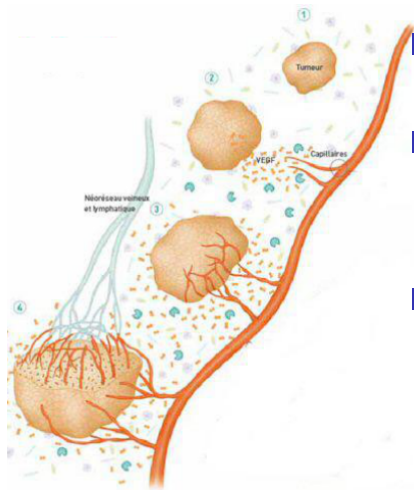


- 1** **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2** Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer  $\Rightarrow$  Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Source :

<http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html>

# L'ANGIOGENÈSE

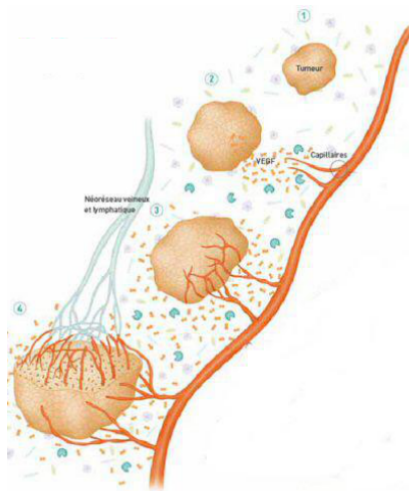


- 1** **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2** Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer  $\Rightarrow$  Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.
- 3** L'organisme développe son réseau sanguin dans la direction de la concentration de VEGF la plus forte. La tumeur se crée ainsi son propre **réseau néovasculaire** et passe ainsi à un **stade vasculaire**.

Source :

<http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html>

# L'ANGIOGENÈSE

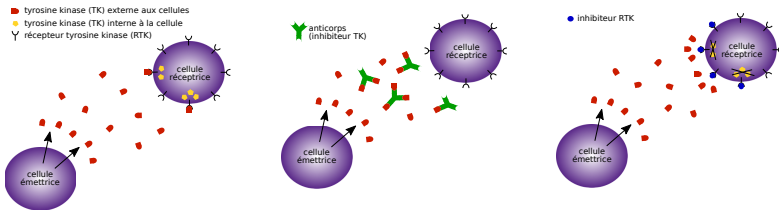


- 1 **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2 Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer  $\Rightarrow$  Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.
- 3 L'organisme développe son réseau sanguin dans la direction de la concentration de VEGF la plus forte. La tumeur se crée ainsi son propre **réseau néovasculaire** et passe ainsi à un **stade vasculaire**.
- 4 La tumeur continue de croître. Elle a besoin de plus en plus de nutriments et continue de sécréter du VEGF pour accroître la vascularisation environnante.

Source :

<http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html>

# VOIES DE SIGNALISATION



(A) Les tyrosines kinases : des messagers cellulaires

(B) Mode d'action d'un inhibiteur de tyrosine kinase (X-mab)

(C) Mode d'action d'un inhibiteur de récepteurs à tyrosine kinase (X-nib)

**FIGURE:** Les tyrosines kinases et leurs inhibiteurs

➔ Les thérapies ciblées agissent sur les voies de signalisation



## MODES D' ACTIONS DES TRAITEMENTS

cancer avancé  $\Rightarrow$  thérapies ciblées.

- L'imatinib (Glivec) : un inhibiteur de tyrosine kinase. Il conduit à une réactivation de l'apoptose<sup>1</sup> dans les cellules tumorales.
- Le sunitinib (Sutent) est inhibiteur multi-cibles. Il cible à la fois les tyrosines kinases et les récepteurs de VEGFs. Il a donc une action cytotoxique et antiangiogénique.

➡ Notre modèle doit prendre en compte l'angiogènèse.

---

1. Apoptose : Mort cellulaire programmée

# ETAT DE L'ART

- Modèles EDOs [1, 2]
- Automates cellulaires [3, 4]
- Modèles basés sur de la réaction-diffusion (Swanson [5])
- Modèles basés sur la mécanique des fluides [6]

➡ Divers modèles, diverses échelles.

## ASPECT GÉNÉRAL DU MODÈLE

Le modèle est (inspiré de [7]) :

- à l'échelle de l'organe (macroscopique)
- un système d'EDPs
- inspiré de la mécanique des fluides
- constitué de plusieurs densités de populations cellulaires
- un couplage entre un modèle de croissance tumorale et un modèle d'angiogenèse
- incorpore deux types différents de traitements

## LES POPULATIONS DE CELLULES

→ 3 populations proliférantes [8]

$P(t, x)$  : Cellules  
proliférantes

$N(t, x)$  : Nécrose.

$S(t, x)$  : Tissu sain.

$$P = P_1 + P_2 + P_3$$

	$P_1(t, x)$	$P_2(t, x)$	$P_3(t, x)$
Imatinib	✓	✓	✗
Sunitinib	✓	✗	✗

✓ Sensible au traitement

✗ Insensible au traitement

→ Hypothèse : le milieu est saturé [9]

$$P + N + S = 1. \quad (1)$$

## TAUX DE CROISSANCE

$M(t, x)$  : Fraction de nutriments / Vascularisation.

$M_s$  : Seuil d'hypoxie.

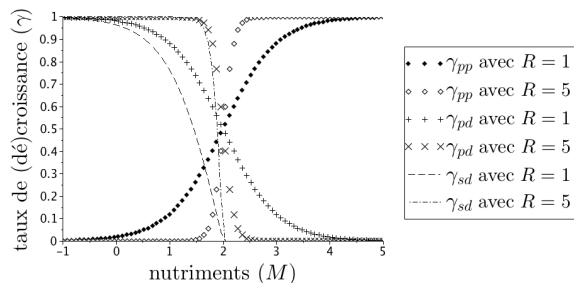
$\gamma_0, \gamma_1$  : Taux de croissance et de mortalité des cellules tumorales  
(Paramètres du modèle qui dépendent de chaque patient)

$$\gamma_{pp}(M) = \frac{\gamma_0}{2} \left( 1 + \tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (2)$$

$$\gamma_{pd}(M) = \frac{\gamma_1}{2} \left( 1 - \tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (3)$$

$$\gamma_{sd}(M) = C_S \gamma_1 \max \left( 0, -\tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (4)$$

## TAUX DE CROISSANCE



**FIGURE:** Taux de croissance et taux de mortalité des cellules (avec  $\gamma_0 = \gamma_1 = C_S = 1$  ici) – Les unités sont arbitraires.

$$\gamma_{pp}(M) = \frac{\gamma_0}{2} \left( 1 + \tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (2)$$

$$\gamma_{pd}(M) = \frac{\gamma_1}{2} \left( 1 - \tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (3)$$

$$\gamma_{sd}(M) = C_S \gamma_1 \max \left( 0, -\tanh(R(M - M_s)) \right) \quad (4)$$

## EDPs SUR LES POPULATIONS

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (vP_1) = (\underline{\gamma_{pp}} - \underline{\gamma_{pd}})P_1 \quad (5)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (vP_2) = (\underline{\gamma_{pp}} - \underline{\gamma_{pd}})P_2 \quad (6)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (vP_3) = (\underline{\gamma_{pp}} - \underline{\gamma_{pd}})P_3 \quad (7)$$

$$\partial_t N + \nabla \cdot (vN) = \underline{\gamma_{pd}}(P_1 + P_2 + P_3) + \underline{\gamma_{sd}}S \quad (8)$$

$\underline{\gamma}$  : dépendance en  $M$

$$\partial_t S + \nabla \cdot (vS) = -\underline{\gamma_{sd}}S \quad (9)$$

En sommant les équations : (5)+(6)+(7)+(8)+(9)  $\Rightarrow$

$$\nabla \cdot v = \underline{\gamma_{pp}}P \quad (10)$$

## EDPs SUR LES POPULATIONS

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (vP_1) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_1 \quad (5)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (vP_2) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_2 \quad (6)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (vP_3) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_3 \quad (7)$$

$$\partial_t N + \nabla \cdot (vN) = \gamma_{pd}(P_1 + P_2 + P_3) + \gamma_{sd}S - \delta(1 + M)N \quad (8)$$

## — Elimination de la nécrose

$$\partial_t S + \nabla \cdot (vS) = -\gamma_{sd}S \quad (9)$$

En sommant les équations : (5)+(6)+(7)+(8)+(9)  $\Rightarrow$

$$\nabla \cdot v = \gamma_{pp}P - \delta(1 + M)N \quad (10)$$



## EDPs SUR LES POPULATIONS

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (vP_1) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_1 - f(t)(1 + M)P_1 \quad (5)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (vP_2) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_2 \quad (6)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (vP_3) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_3 \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \partial_t N + \nabla \cdot (vN) = & \gamma_{pd}(P_1 + P_2 + P_3) + \gamma_{sd}S - \delta(1 + M)N \\ & + f(t)(1 + M)P_1 \end{aligned} \quad (8)$$

— Elimination de la nécrose

— Action de l'imatinib  $f(t)$

$$\partial_t S + \nabla \cdot (vS) = -\gamma_{sd}S \quad (9)$$

En sommant les équations : (5)+(6)+(7)+(8)+(9)  $\Rightarrow$

$$\nabla \cdot v = \gamma_{pp}P - \delta(1 + M)N \quad (10)$$

## EDPs SUR LES POPULATIONS

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (vP_1) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_1 - f(t)(1 + M)P_1 - g(t)(1 + M)P_1 \quad (5)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (vP_2) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_2 - g(t)(1 + M)P_2 \quad (6)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (vP_3) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P_3 \quad (7)$$

$$\partial_t N + \nabla \cdot (vN) = \gamma_{pd}(P_1 + P_2 + P_3) + \gamma_{sd}S - \delta(1 + M)N + f(t)(1 + M)P_1 + g(t)(1 + M)(P_1 + P_2) \quad (8)$$

— Elimination de la nécrose

— Action de l'imatinib  $f(t)$

— Action cytotoxique du sunitinib  $g(t)$

$$\partial_t S + \nabla \cdot (vS) = -\gamma_{sd}S \quad (9)$$

En sommant les équations : (5)+(6)+(7)+(8)+(9)  $\Rightarrow$

$$\nabla \cdot v = \gamma_{pp}P - \delta(1 + M)N \quad (10)$$

# ANGIOGENÈSE

$$\partial_t \xi_1 = \alpha \int_{\Omega} \left( \frac{\gamma_{pd}}{\gamma_1} + \epsilon_{\xi} \right) (P_1 + P_2)(1 - \nu g(t)) \, dx - \lambda \xi_1 \quad (11)$$

$$\partial_t \xi_2 = \alpha \int_{\Omega} \left( \frac{\gamma_{pd}}{\gamma_1} + \epsilon_{\xi} \right) P_3 \, dx - \lambda \xi_2 \quad (12)$$

En considérant la somme, on obtient :

$$\partial_t \xi = \alpha \int_{\Omega} \left( \frac{\gamma_{pd}}{\gamma_1} + \epsilon_{\xi} \right) \left[ (P_1 + P_2)(1 - \nu g(t)) + P_3 \right] \, dx - \lambda \xi \quad (13)$$

$\xi_1(t)$  : Concentration moyenne de VEGF.

$\xi_2(t)$  : Concentration moyenne d'autres facteurs de croissance angiogénique.

$\epsilon_{\xi}$  : Production plancher de facteur de croissance

$\lambda$  : Taux d'élimination du signal angiogénique.

$\alpha$  : Taux de production du signal angiogénique.

$\nu$  : Effet antiangiogénique du sunitinib.

# VASCULARISATION

$$\partial_t M - \underbrace{\xi}_{\text{Amplitude du transport}} \underbrace{\frac{\nabla S}{\|\nabla S\|}}_{\text{Direction du transport}} \nabla M = \underbrace{C_0 S \left(1 - \frac{M}{2M_s}\right)}_{\text{On impose } M = 2M_s \text{ dans le tissu sain}} - \underbrace{\eta PM}_{\text{Consommation de nutriments}} + \underbrace{\psi \Delta M}_{\text{Diffusion des nutriments}} \quad (14)$$

$\eta$  : Taux de consommation

$\psi$  : Taux de diffusion

- Plus le signal angiogénique est important, plus la vascularisation est transportée.
- La vascularisation est transportée depuis le tissu sain vers la tumeur.

## FERMETURE DU SYSTÈME

$\Pi(t, x)$  : Pression du milieu

$v(t, x)$  : Vitesse induite par la pression  $\Rightarrow$  mouvement passif des cellules

$k(t, x)$  : Perméabilité du tissu

Loi de Darcy (comme dans [6]) :

$$v = -k\nabla\Pi \quad (15)$$

CONDITION LIMITE SUR  $\partial\Omega$ 

- La tumeur est considérée entièrement incluse dans le domaine de calcul, qui est lui même compris dans le foie.

$$\left. \begin{array}{l} P_1 = P_2 = P_3 = N = 0 \\ S = 1 \end{array} \right\} \text{ si } v.n < 0$$

- Le foie est un organe riche en nutriments (par lui transite l'ensemble des éléments de la digestion). On suppose que dans le foie sain, les cellules disposent de 2 fois plus de nutriments que ce dont elles ont besoin :

$$M = 2M_s$$

- La tumeur n'est pas contrainte par une pression extérieure au domaine :

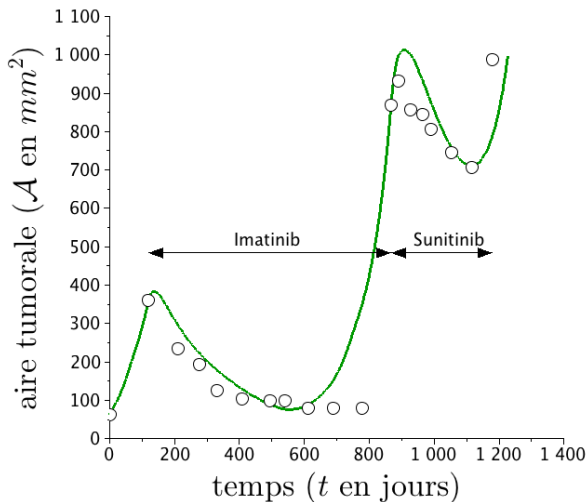
$$\Pi = 0$$

## PARAMÉTRISATION DU MODÈLE

Pour chaque patient, les paramètres sont optimisés de sorte à reproduire le mieux possible l'évolution de l'aire tumorale uniquement (pas d'optimisation sur la forme ou sur la structure).

- ➔ Optimisation difficile car la fonction d'erreur entre le modèle et les données contient plein de minima locaux
- ➔ Nombre de simulations limité, une simulation coûtant environ 1h30 de calcul.
- ➔ Monte-Carlo pour explorer l'espace des paramètres.
- ➔ Méthode de sensibilité et méthode de descente autour des meilleurs candidats fournis par le Monte-Carlo

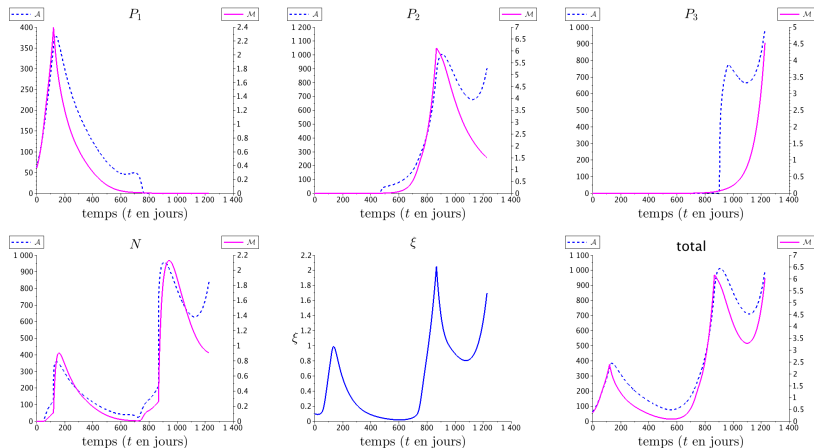
## REPRODUCTION DE L'ÉVOLUTION DE L'AIRE TUMORALE



**FIGURE:** Patient A : évolution de l'aire tumorale (en  $\text{mm}^2$ ) en fonction du temps (en jours).



## EVOLUTION DES POPULATIONS DE CELLULES



**FIGURE:** Evolution de la masse (intégrale des niveaux de gris, dans une unité arbitraire) de l'aire (en  $mm^2$ ) de chaque population de cellule et du signal angiogénique ( $cm/jours$ ).













## SYNTHÈSE D'IMAGES SCANNERS

### Problématique : Comment comparer spatialement les résultats numériques aux images médicales ?

- Un scanner = image en niveaux de gris (reliés à la tomodensitométrie = taux d'absorption aux rayons X)
  - Notre modèle = 5 densités de populations (comprise entre 0 et 1).
- ➡ Nous disposons de peu d'éléments pour déterminer une relation entre la densité et la tomodensitométrie.
- ➡ On choisit ainsi de produire une image en niveaux de gris à partir des résultats numériques par

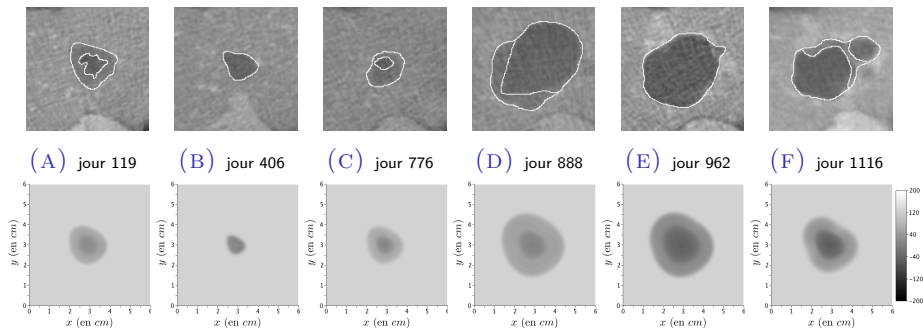
$$\tau_P P + \tau_N N + \tau_S S$$

où les 3 paramètres  $\tau_P$ ,  $\tau_N$  et  $\tau_S$  sont les niveaux de gris des populations  $P$ ,  $N$  et  $S$ .





## COMPARAISON SPATIALE



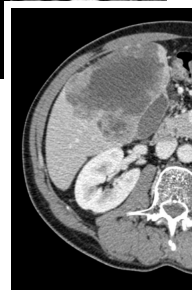
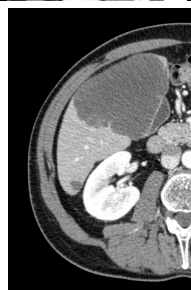
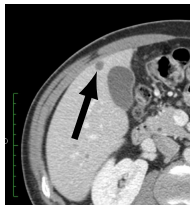
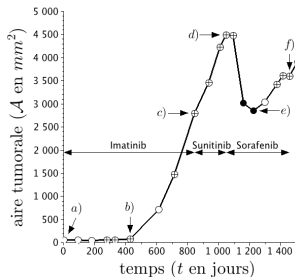
**FIGURE:** Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A (en haut, sur une série de scanners, en bas, donné par la simulation numérique).

# PATIENT B

a) jour 0

b) jour 429

c) jour 845



Chaque point correspond  
à un scanner  
avec une tumeur :

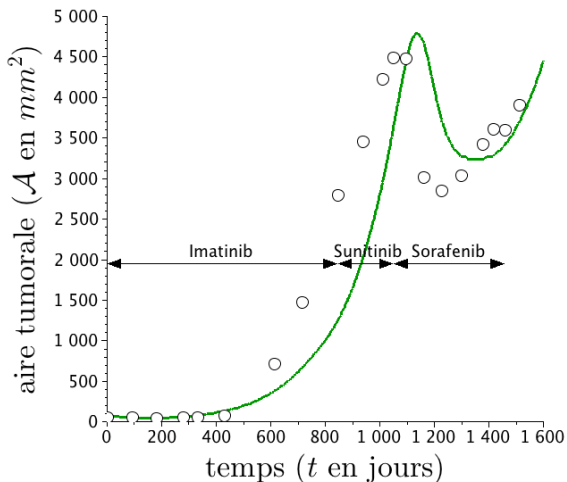
- ⊕ : plutôt hétérogène
- : plutôt homogène
- : cas intermédiaire

d) jour 1049

e) jour 1224

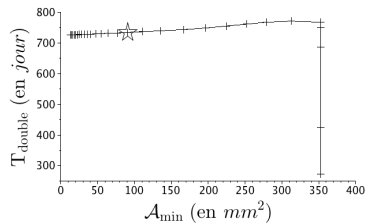
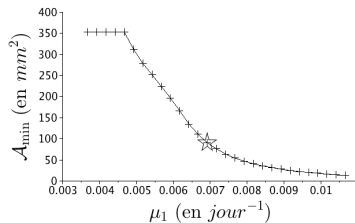
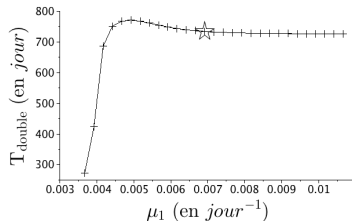
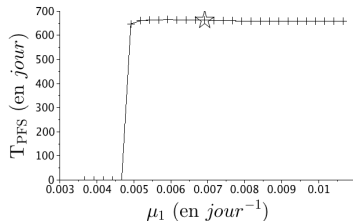
f) jour 1458

## FIT POUR PATIENT B



**FIGURE:** Reproduction de l'évolution de l'aire tumorale par le modèle sur Patient B

## OPTIMISATION DU TRAITEMENT



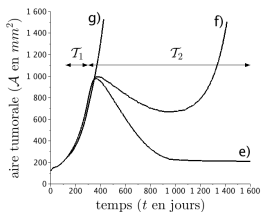
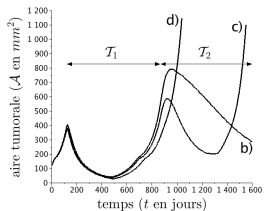
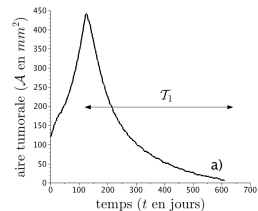
$\mu_1$  : Taux de mortalité des cellules proliférantes dû à l'imatinib

$T_{PFS}$  : Temps de survie sans progression de la maladie

$T_{double}$  : Temps de doublement de l'aire tumorale

$A_{min}$  : Aire minimale atteinte par la tumeur

# CONSISTANCE DU MODÈLE



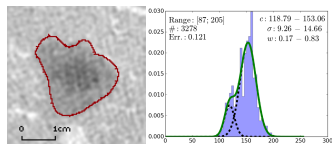
		$T_2$ (sunitinib)		
		Contrôle en temps long	Contrôle puis rechute	Insensibilité immédiate
$T_1$ (imatinib)	Contrôle en temps long	a)		
	Contrôle puis rechute	b)	c)	d)
	Insensibilité immédiate	e)	f)	g)

**FIGURE:** Différents comportements pris en compte par notre modèle.

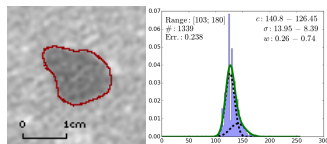
## APPRÉCIER L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

- ➔ Jusqu'ici l'appréciation de l'hétérogénéité reste subjective.
- ➔ Objectif : Trouver un critère capable de quantifier l'hétérogénéité à partir d'une image en niveaux de gris
- ➔ Technique : Analyser l'histogramme des niveaux de gris associés à l'image et le décrire selon deux composantes gaussiennes principales.

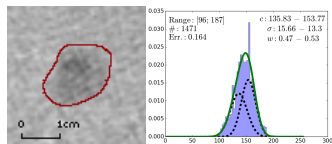
## L'HÉTÉROGÉNÉITÉ SUR LES DONNÉES CLINIQUES



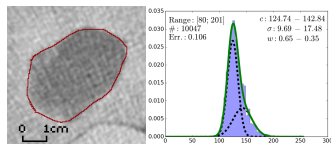
(A) Jour 119



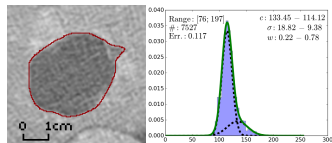
(B) Jour 406



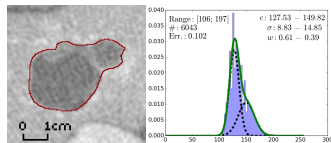
(C) Jour 776



(D) Jour 888



(E) Jour 962



(F) Jour 1116

FIGURE: Histogrammes cliniques de la tumeur de Patient A.



## FONCTION OBJECTIF

→ Définissons une fonction objectif grossière de la note d'hétérogénéité souhaitée en se basant sur un classement visuel des scanners en 5 catégories.

## GAIN D'HÉTÉROGÉNÉITÉ = RECHUTE

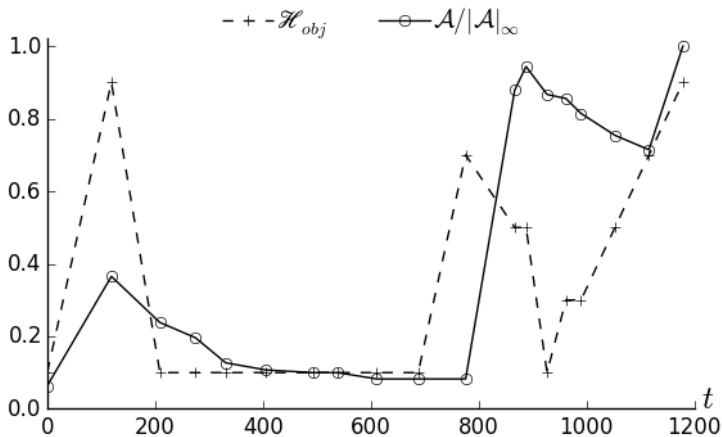


FIGURE: Lien entre l'hétérogénéité et l'évolution de l'aire tumorale

# CONSTRUCTION D'UN QUANTIFICATEUR DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

Critère retenu qui quantifie en une certaine manière la proximité entre les 2 composantes gaussiennes

$$\mathcal{H} = \frac{3H}{1 + 3H}$$

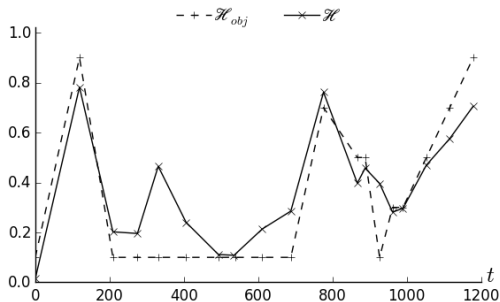
avec

$$H = \frac{(\Delta c/256)^2}{|\Delta h|}$$

où

$\Delta c$  : écart des centres

$\Delta h$  : écart des hauteurs



**FIGURE:** Critère quantifiant l'hétérogénéité sur Patient A

## VALIDATION DU CRITÈRE

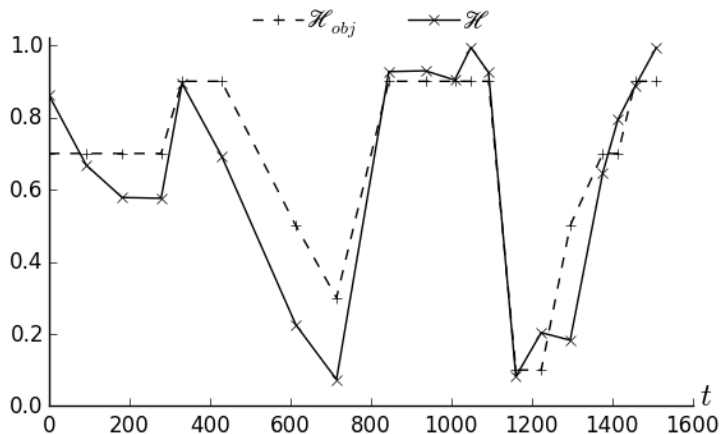
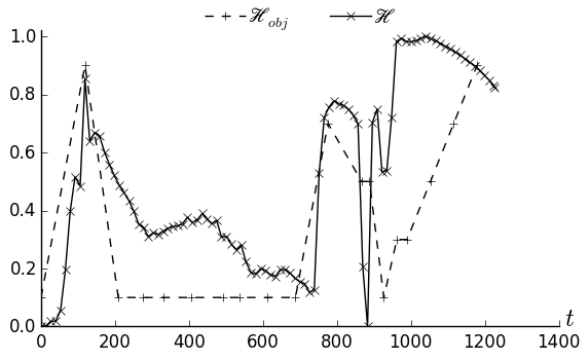


FIGURE: Critère quantifiant l'hétérogénéité sur Patient B

# L'HÉTÉROGÉNÉITÉ SUR LES SIMULATIONS NUMÉRIQUES



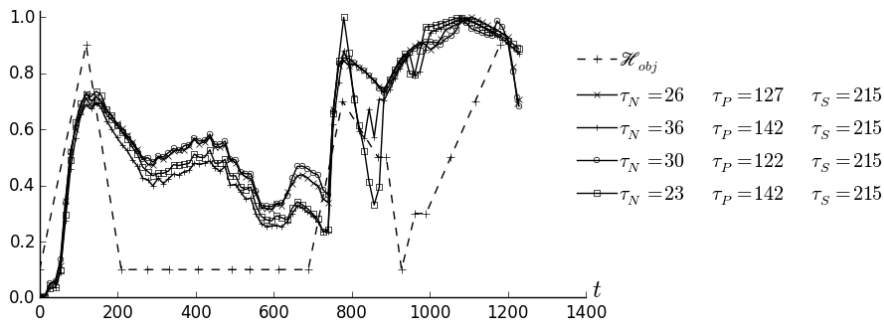
Cumul d'erreur,  
plusieurs couches  
d'approximation :

- modèle EDP  
(beaucoup  
d'itérations)
- reconstruction  
d'images scanner
- le critère lui-même

**FIGURE:** Hétérogénéité mesurée sur les images scanners de synthèse pour Patient A

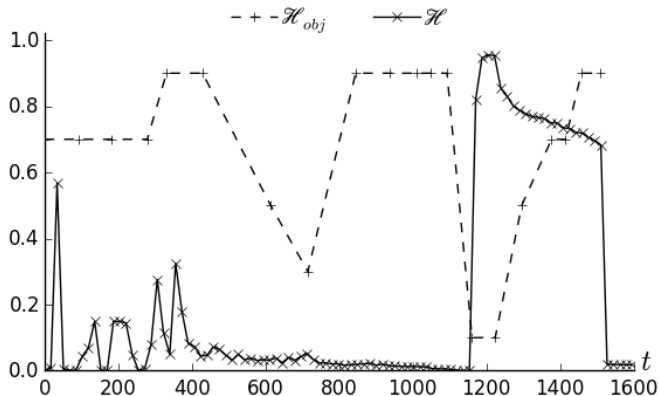
➔ Le modèle EDP est capable de reproduire l'hétérogénéité pour un certain temps

# ROBUSTESSE DU CRITÈRE



**FIGURE:** Influence du choix des niveaux de gris (dans la synthèse d'image scanners) sur le quantificateur de l'hétérogénéité

## L'HÉTÉROGÉNÉITÉ SUR LES SIMULATIONS NUMÉRIQUES



**FIGURE:** Hétérogénéité mesurée sur les images scanners de synthèses pour Patient B

➔ Donnée initiale non consistante (en terme d'hétérogénéité) propagée par le modèle

# CONCLUSIONS

- ➔ Développement d'un modèle EDP capable de reproduire (de manière personnalisée) l'évolution d'une tumeur en terme
  - d'aire tumorale
  - de structure (hétérogénéité)
- ➔ Gain d'information sur la répartition des différentes populations cellulaires
  - Corrobore le fait que l'apparition d'une couronne plus claire en pourtour est signe de la reprise de l'activité tumorale
  - Renforce le fait que le critère RECIST est inadapté pour ce type de tumeur
- ➔ Développement d'un quantificateur (robuste) de l'hétérogénéité applicable à toute images en niveaux de gris, *i.e.*
  - aux données cliniques (scanners)
  - aux images scanners de synthèses, reconstruites à partir des résultats numériques du modèle EDP.



## PERSPECTIVES

- Etudier le problème inverse pour mieux gérer la condition initiale notamment
- Ajouter des données médicales supplémentaires : IRM, biopsies, ...
- Rendre le modèle prédictif
- Construire un nouveau modèle dans lequel l'hétérogénéité serait une variable à part entière
- Extension à d'autres pathologies avec un caractère hétérogène (gliomes, sarcomes, tumeurs du reins, ...)

## PERSPECTIVES

- Etudier le problème inverse pour mieux gérer la condition initiale notamment
- Ajouter des données médicales supplémentaires : IRM, biopsies, ...
- Rendre le modèle prédictif
- Construire un nouveau modèle dans lequel l'hétérogénéité serait une variable à part entière
- Extension à d'autres pathologies avec un caractère hétérogène (gliomes, sarcomes, tumeurs du reins, ...)

Merci de votre attention.

# RÉFÉRENCES I



Philip Gerlee.

The model muddle : in search of tumor growth laws.  
*Cancer research*, 73(8) :2407–2411, 2013.



Sébastien Benzekry, Clare Lamont, Afshin Beheshti, Amanda Tracz, John ML Ebos, Lynn Hlatky, and Philip Hahnfeldt.

Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth.  
*PLOS Computational Biology*, 2014.



T. Alarcón, H.M. Byrne, and P.K. Maini.

A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment.  
*Journal of Theoretical Biology*, 225(2) :257 – 274, 2003.



D. Drasdo and S. Höhme.

Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors.  
*Mathematical and Computer Modelling*, 37(11) :1163 – 1175, 2003.  
Modeling and Simulation of Tumor Development, Treatment, and Control.



R Rockne, EC Alvord Jr, JK Rockhill, and KR Swanson.

A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy.  
*Journal of mathematical biology*, 58(4-5) :561–578, 2009.

## RÉFÉRENCES II



B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresch, E. Grenier, and J.P. Boissel.  
A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents.  
*Journal of Theoretical Biology*, 243(4) :532 – 541, 2006.



D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut.  
Computational modeling of solid tumor growth : The avascular stage.  
*SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(4) :2321–2344, 2010.



D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut.  
A viscoelastic model for avascular tumor growth.  
*Discrete And Continuous Dynamical Systems, Volume 2009* :101–108, 2009.



D. Ambrosi and L. Preziosi.  
On the closure of mass balance models for tumor growth.  
*Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 12(05) :737–754, 2002.