

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

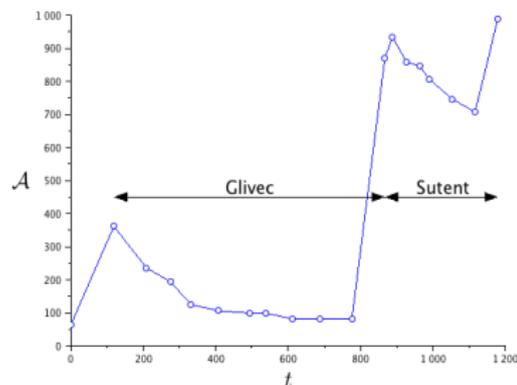
- ➔ Protocole de traitement des métastases hépatiques de GISTs :
 - 1 1^{ère} ligne : imatinib (Glivec)
 - 2 2^{nde} ligne : sunitinib (Sutent), si rechute à la 1^{ère} ligne.

- ➔ 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

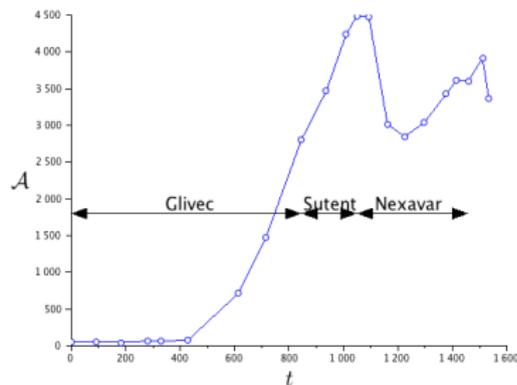
CAS CLINIQUE TYPIQUE

➔ Protocole de traitement des métastases hépatiques de GISTs :

- 1 1^{ère} ligne : imatinib (Glivec)
- 2 2^{nde} ligne : sunitinib (Sutent), si rechute à la 1^{ère} ligne.



(A) Patient A



(B) Patient B

FIGURE: Evolution typique (en jours) de l'aire tumorale (en mm^2) dans le cas de résistance aux traitements

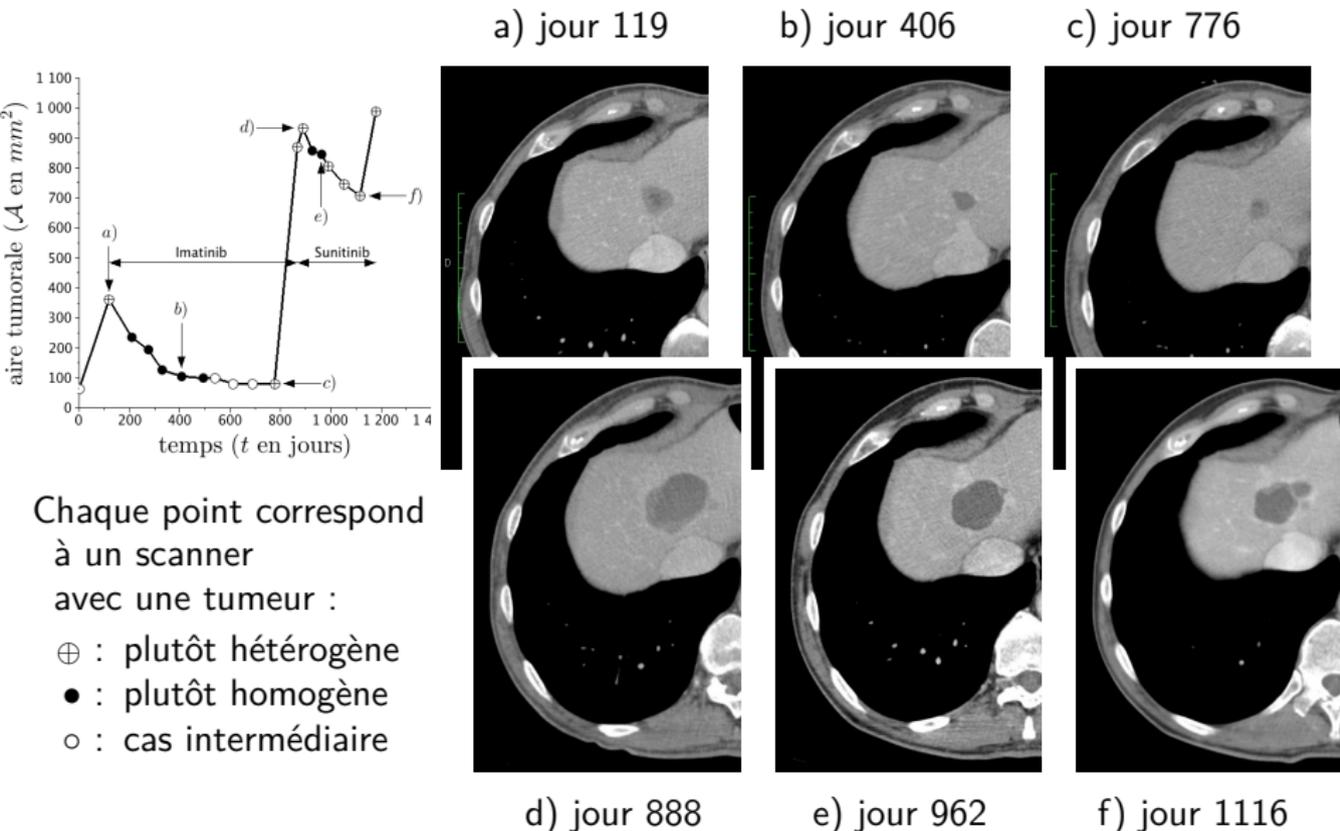


FIGURE: Evolution de l'aire tumorale sur une série de scanners. Deux rechutes successives se produisent.

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 ?

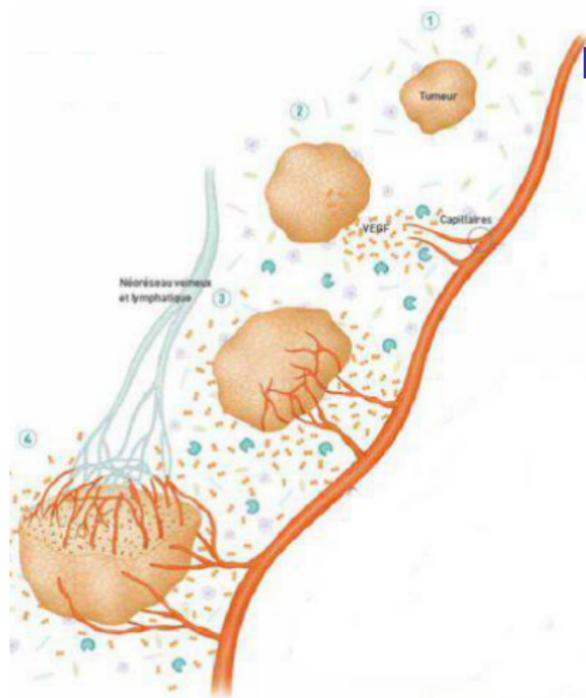
Objectifs : Construire un modèle mathématique (d'EDPs) qui reproduise qualitativement et quantitativement la croissance d'une tumeur, et ce :

- 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

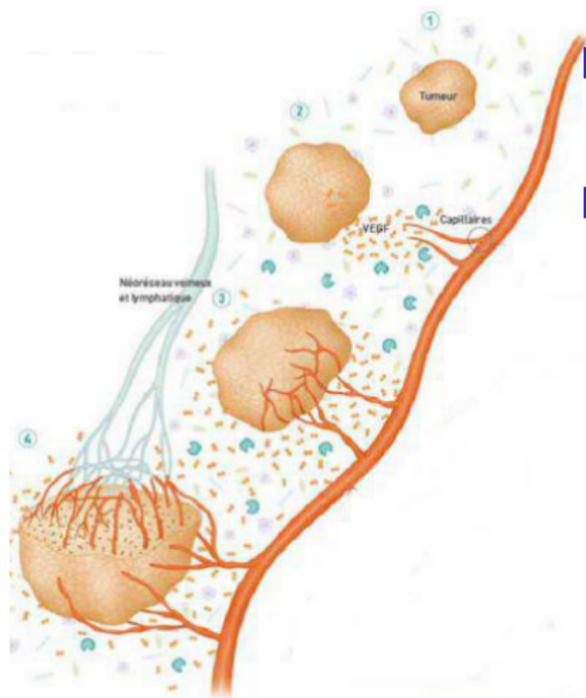


- 1 **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.

Source :

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

L'ANGIOGÈNESE

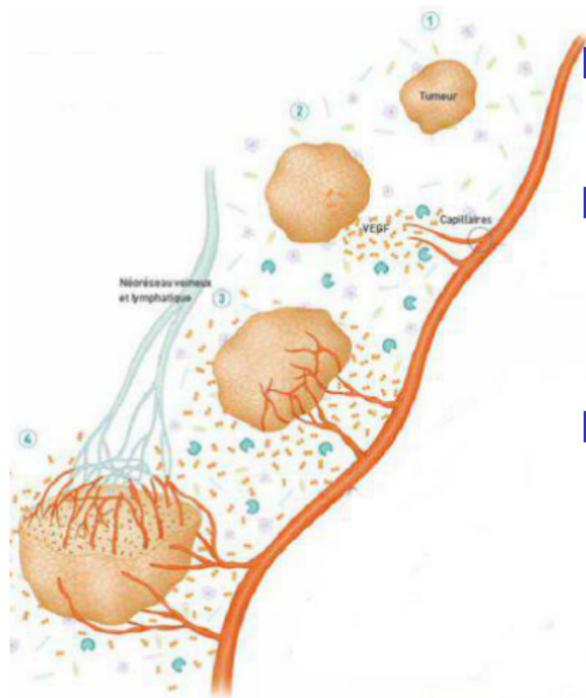


- 1 **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2 Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer \Rightarrow Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création de nouveaux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

Source :

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

L'ANGIOGÈNESE

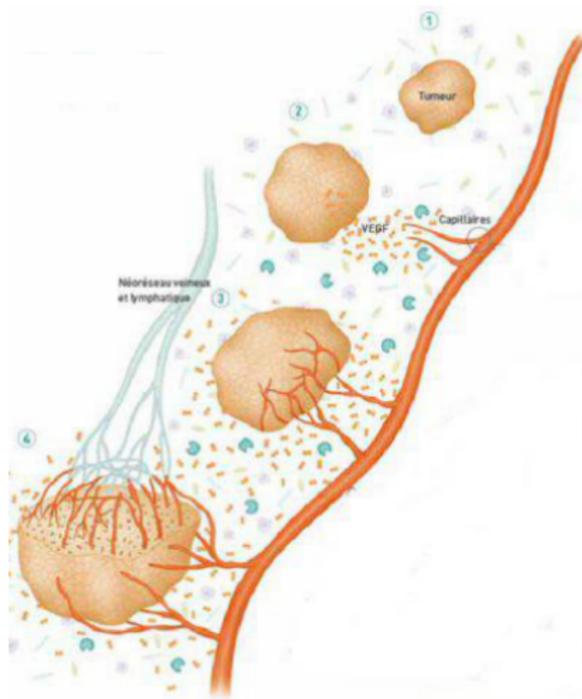


- 1** **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2** Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer \Rightarrow Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création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

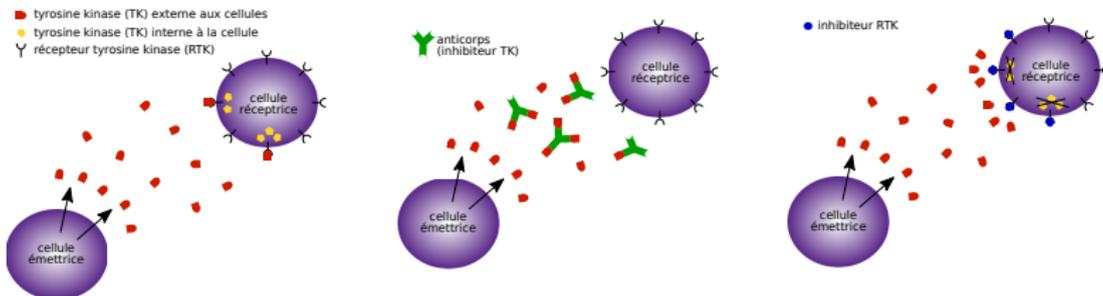


- 1 **Stade avasculaire** : La tumeur grandit en puisant ses ressources dans le réseau vasculaire environnant existant.
- 2 Au bout d'un certain temps, les nutriments viennent à manquer \Rightarrow Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance (**VEGFs**) qui contrôlent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.
- 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'apoptose¹ 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'angiogénèse.

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.

γ_0, γ_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

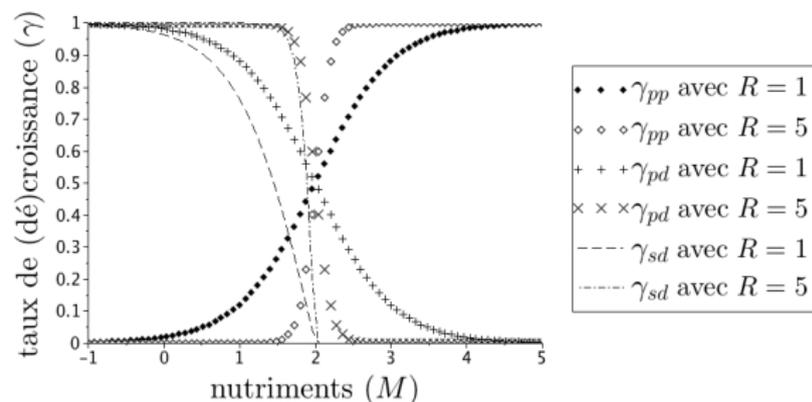


FIGURE: Taux de croissance et taux de mortalité des cellules (avec $\gamma_0 = \gamma_1 = C_S = 1$ ici) – Les unités sont arbitraires.

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

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

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

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.

ϵ_{ξ} : Production plancher de facteur de croissance

λ : Taux d'élimination du signal angiogénique.

α : Taux de production du signal angiogénique.

ν : Effet antiangiogénique du sunitinib.

VASCULARISATION

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

η : Taux de consommation

ψ : 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

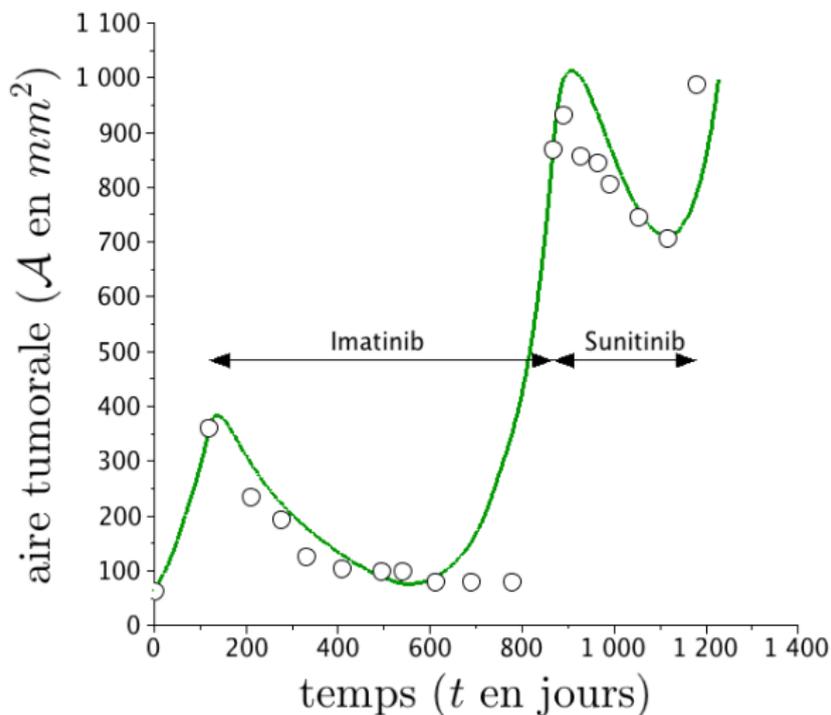


FIGURE: Patient A : évolution de l'aire tumorale (en mm^2) en fonction du temps (en jours).

EVOLUTION DES POPULATIONS DE CELLULES

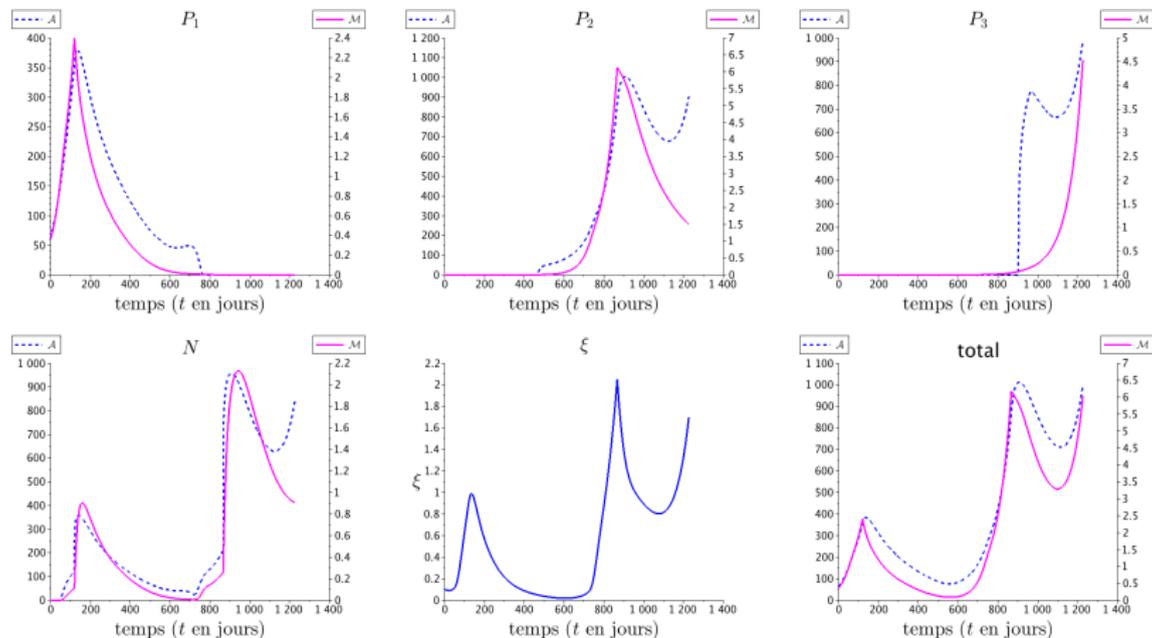


FIGURE: Evolution de la masse (intégrale des niveaux de gris, dans une unité arbitraire) de l'aire (en mm^2) de chaque population de cellule et du signal angiogénique ($cm/jours$).

SYNTHÈSE D'IMAGES SCANNERS

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

- Un scanner = image en niveaux de gris (reliés à la tomодensitométrie = 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 tomодensitométrie.
- 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 τ_P , τ_N et τ_S sont les niveaux de gris des populations P , N et S .

COMPARAISON SPATIALE

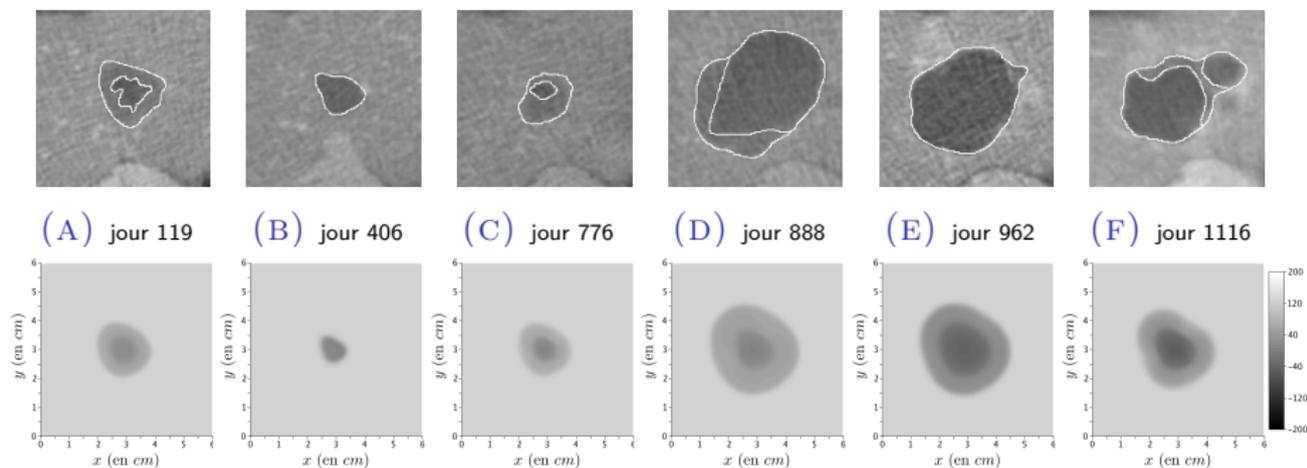


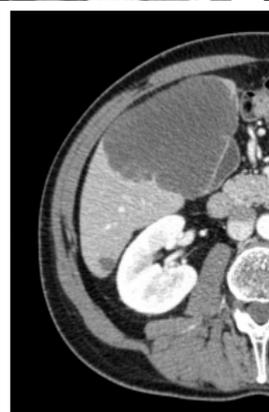
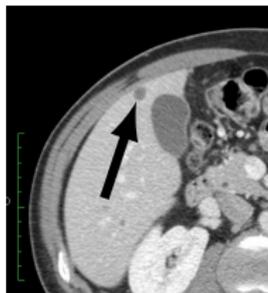
FIGURE: Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A (en haut, sur une série de scanners, en bas, donné par la simulation numérique).

PATIENT B

a) jour 0

b) jour 429

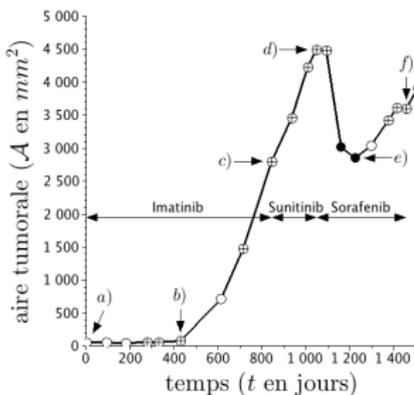
c) jour 845



d) jour 1049

e) jour 1224

f) jour 1458



Chaque point correspond à un scanner avec une tumeur :

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

FIT POUR PATIENT B

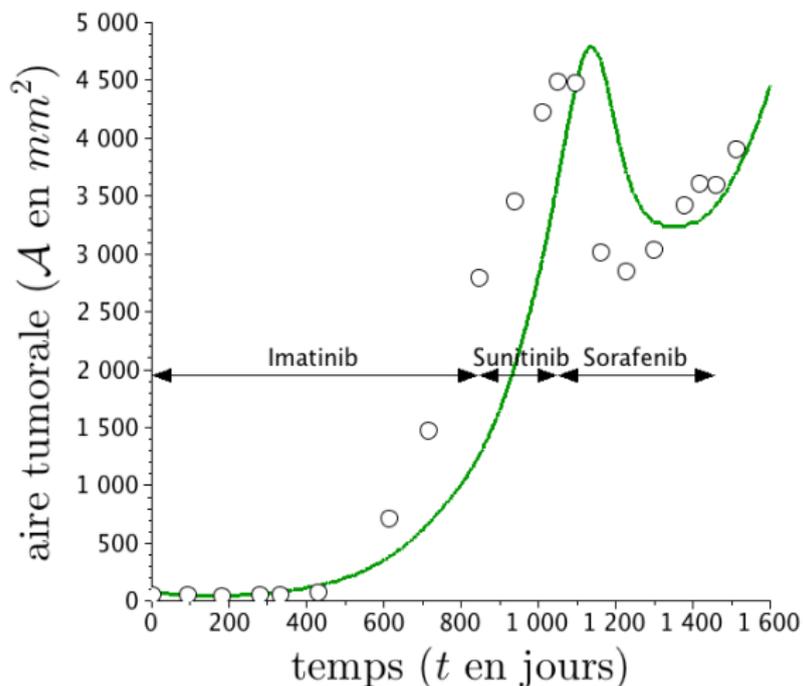
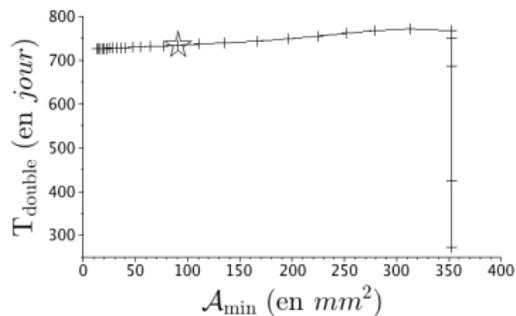
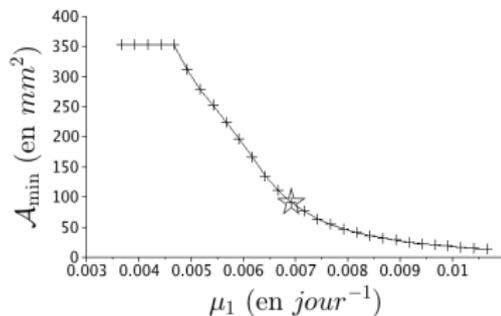
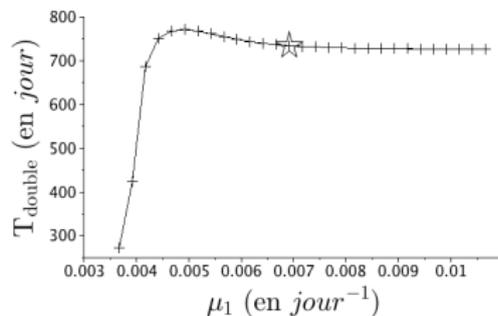
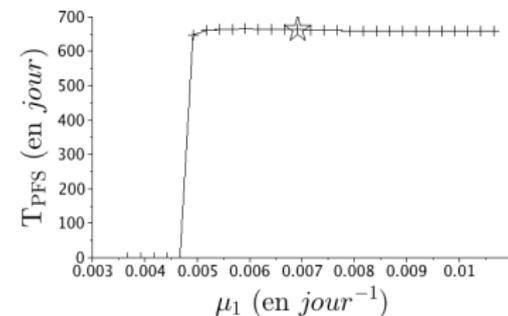


FIGURE: Reproduction de l'évolution de l'aire tumorale par le modèle sur Patient B

OPTIMISATION DU TRAITEMENT



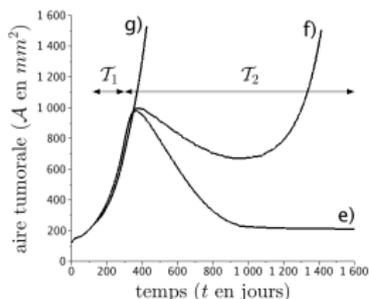
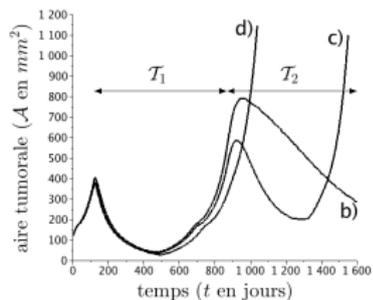
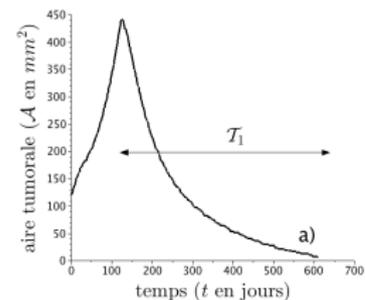
μ_1 : Taux de mortalité des cellules proliférantes dû à l'imatinib

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



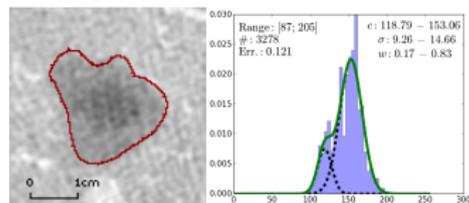
		T_2 (sunitinib)		
		Contrôle en temps long	Contrôle puis rechute	Insensibilité immédiate
T_1 (imatinib)	Contrôle en temps long	a)		
	Contrôle puis rechute	b)	c)	d)
	Insensibilité immédiate	e)	f)	g)

FIGURE: Différents comportements pris en compte par notre modèle.

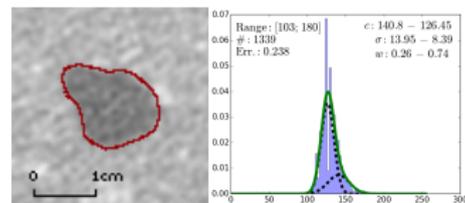
APPRÉCIER L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

- ➔ 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.

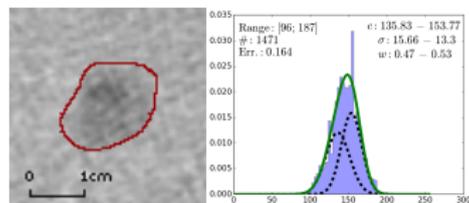
L'HÉTÉROGÉNÉITÉ SUR LES DONNÉES CLINIQUES



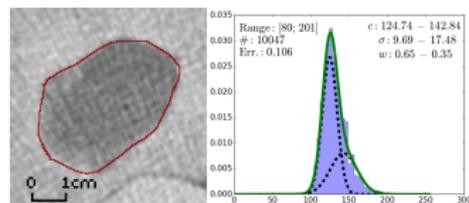
(A) Jour 119



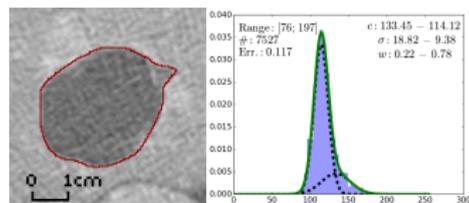
(B) Jour 406



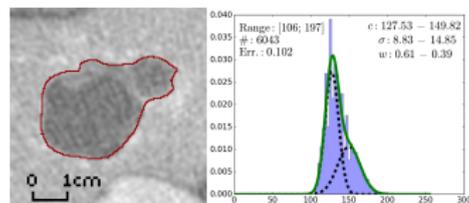
(C) Jour 776



(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

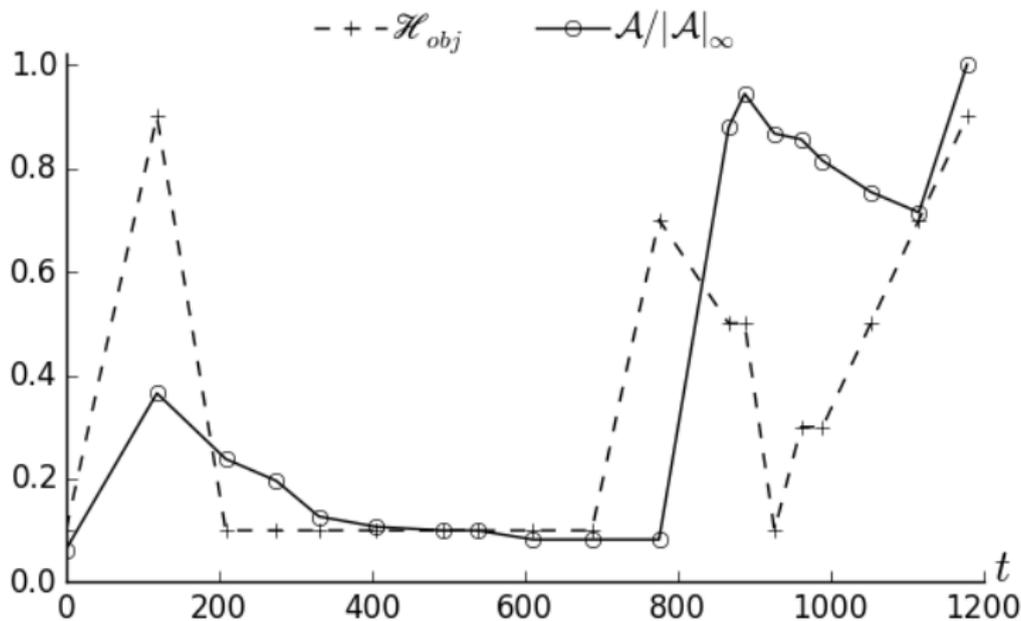


FIGURE: Lien entre l'hétérogénéité et l'évolution de l'aire tumorale

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

Δc : écart des centres

Δh : écart des hauteurs

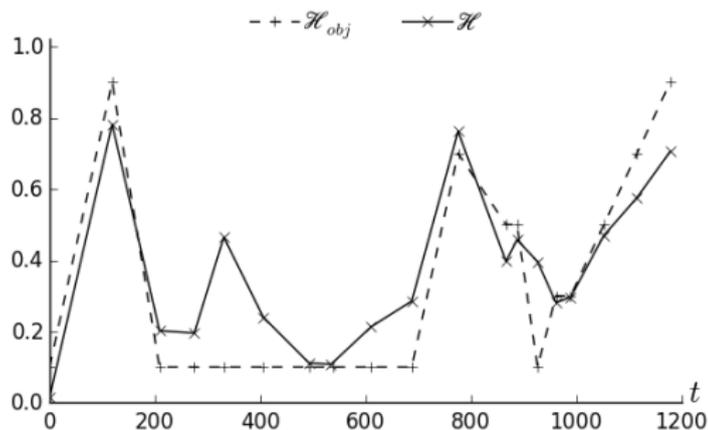


FIGURE: Critère quantifiant l'hétérogénéité sur Patient A

VALIDATION DU CRITÈRE

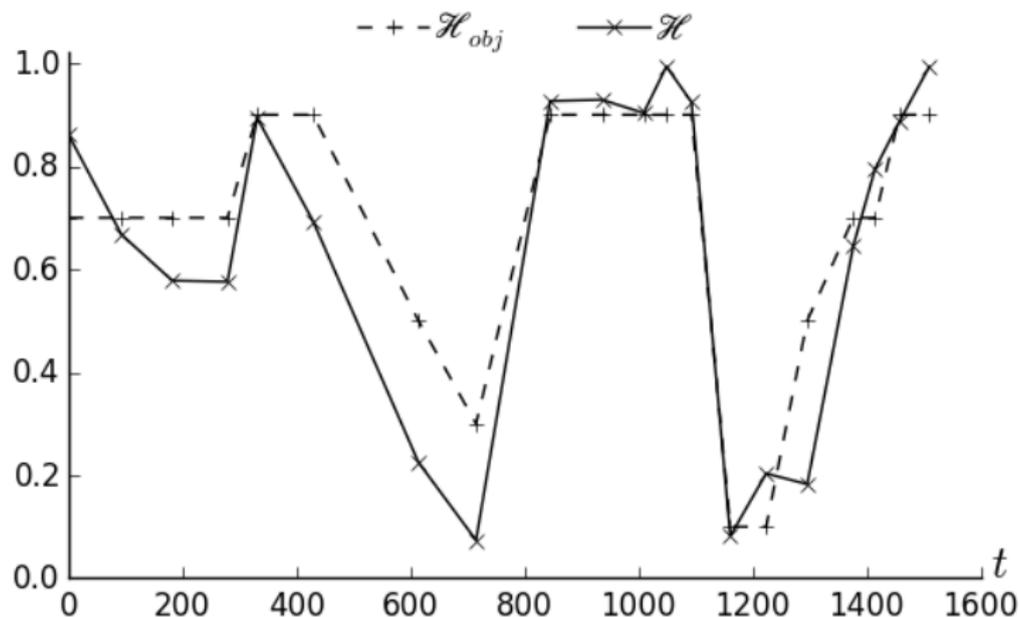
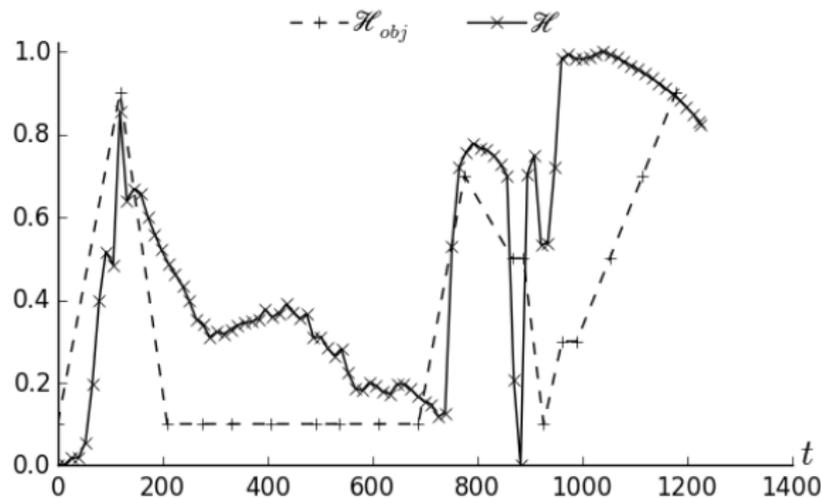


FIGURE: Critère quantifiant l'hétérogénéité sur Patient B

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

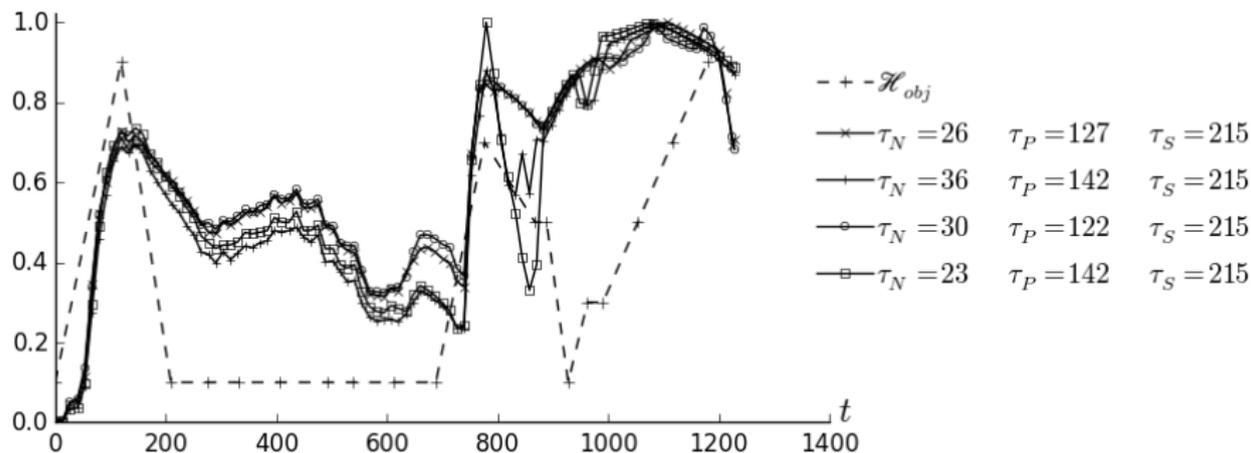


FIGURE: Influence du choix des niveaux de gris (dans la synthèse d'image scanners) sur le quantificateur de l'hétérogénéité

L'HÉTÉROGÉNÉITÉ SUR LES SIMULATIONS NUMÉRIQUES

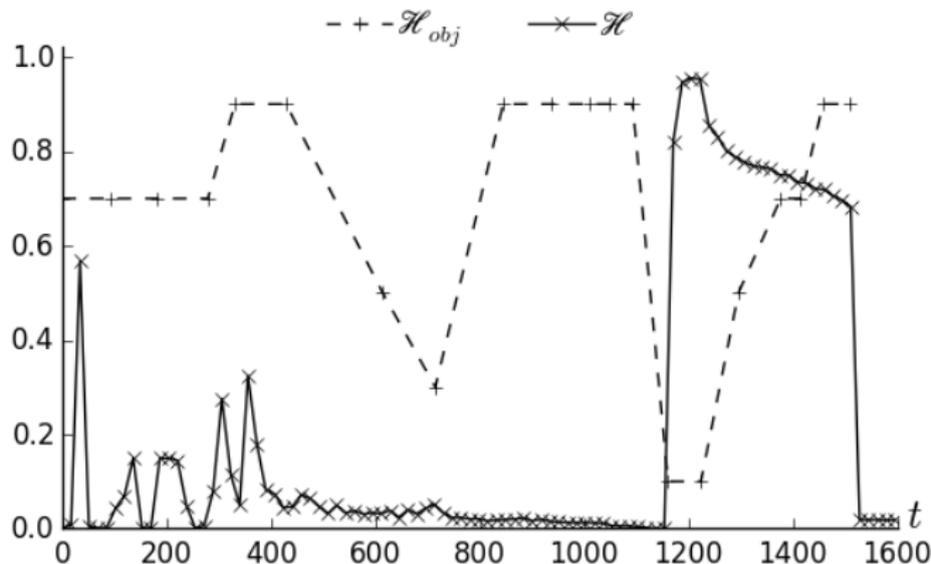


FIGURE: Hétérogénéité mesurée sur les images scanners de synthèses pour Patient B

➡ 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.