

PROBLÈME

Le foie est l'un des organes le plus touché par les métastases, métastases dont la croissance provoque dans la majorité des cas la mort du patient. L'étude du **développement métastatique** est donc d'une importance cruciale. On s'intéresse ici à des **tumeurs gastro-intestinale (GIST)** qui ont migré vers le foie. Le scénario classique est le suivant :

1. Le patient est traité, en 1^{ère} ligne, avec une thérapie ciblée : l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase). Dans 85% des cas, la croissance des mé-

tastases est contrôlée pendant plusieurs mois avant que le patient ne rechute. Une **résistance** au traitement s'est développée (mutation KIT notamment, cf. [4]) et la tumeur n'y est plus sensible.

2. Après détection de la rechute, les médecins changent de traitement. En 2nde ligne, un agent multi-cible est utilisé : le sunitinib. Il a un effet à la fois **cytotoxique et antiangiogénique**. De même que pour le premier traitement, une nouvelle résistance finit par se développer.

Ci-dessous (Figure 1), voici un cas qui présente ce profil. A l'heure actuelle, la seule information retenue pour suivre médicalement l'évolution d'un cancer, est le diamètre de la plus grosse métastase (critère RECIST). De nombreuses études (comme dans [5]) ont déjà démontré **l'insuffisance du critère RECIST** pour évaluer la réponse aux traitements. Dans ce même sens, grâce à un **modèle mathématique**, nous allons montrer qu'une **hétérogénéité** de la tumeur est synonyme de rechute imminente.

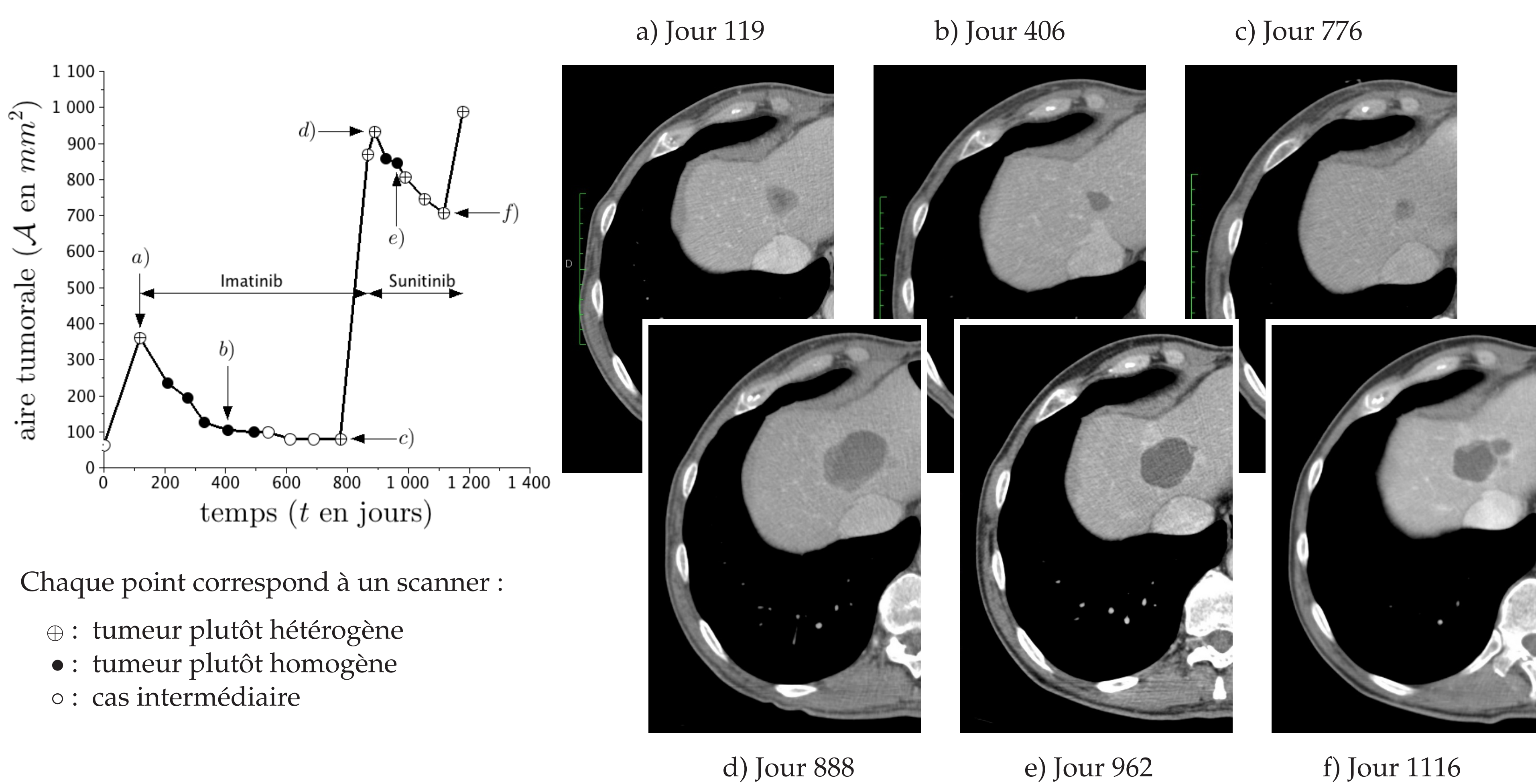


Figure 1: Evolution de l'aire tumorale suivie par une série de scanners d'un patient ayant été atteint par deux rechutes successives.

RÉSULTATS

Notre modèle est capable de reproduire :

- l'évolution de l'aire tumorale (cf. Figure 2)
- la structure de la métastase au fil des différentes phases de contrôle et de rechute.

En effet sur les scanners comme sur nos simulations (cf. Figure 3), on peut remarquer les éléments suivants :

1. L'imatinib (administré à partir du jour 119) homogénéise la tumeur. Elle s'assombrit également ce qui traduit un taux de

nécrose plus important.

2. Juste avant la première rechute (jour 776), une hétérogénéité réapparaît. Ceci est le signe d'une reprise de l'activité cellulaire, même si l'aire tumorale stagne encore.
3. Le sunitinib est administré à partir du jour 867. On remarque à nouveau un assombrissement général de la tumeur.
4. Juste avant la résistance au sunitinib (jour 1116), la tumeur devient de nouveau très hétérogène.

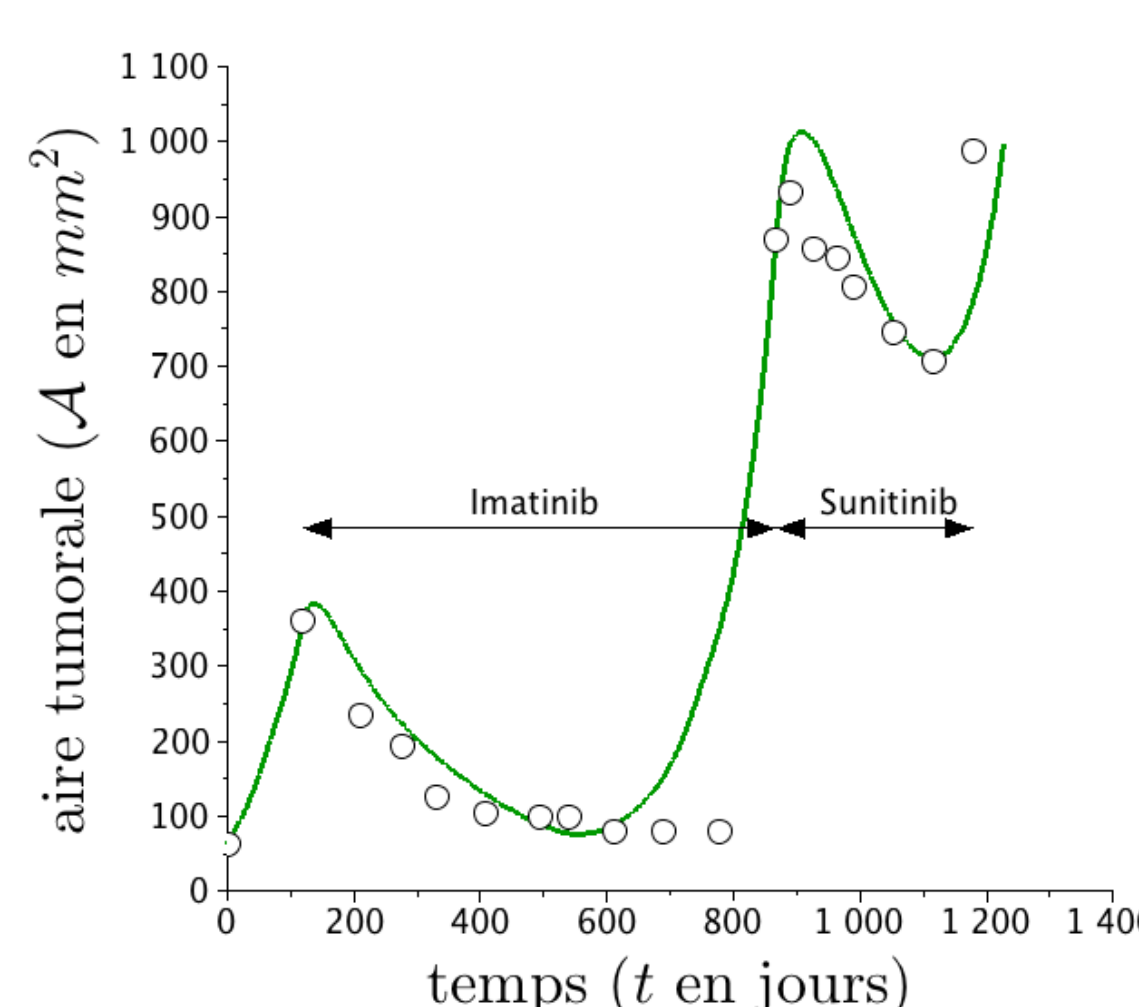


Figure 2: Comparaison de l'évolution de l'aire tumorale mesurée sur les scanners et de celle fournie par la simulation numérique.

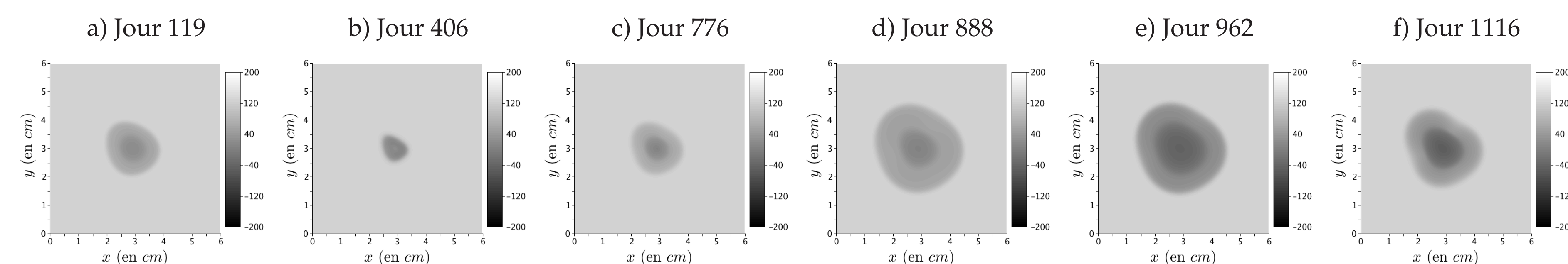


Figure 3: Simulation numérique : évolution spatiale de la métastase avec reconstitution d'une vue scanner.

Nous avons poursuivi les simulations numériques en faisant varier le paramètre de la dose d'imatinib administrée au patient. On constate qu'il existe une dose optimale. Comme en témoigne la figure 4, il existe une dose seuil : en dessous le traitement ne contrôle pas la tumeur

(elle continue à croître) et en dessus le temps de contrôle (T_{PFS} , temps durant lequel la tumeur reste plus petite qu'au début du traitement) est constant, indépendamment de la dose, même si la taille minimale de la lésion (A_{min}) varie en fonction de la dose. Ainsi d'après le modèle, ré-

duire l'aire tumorale n'est pas synonyme d'augmentation du temps de survie ou du temps de doublement (T_{double}). Ce modèle ne peut cependant pas être utilisé pour optimiser le traitement.

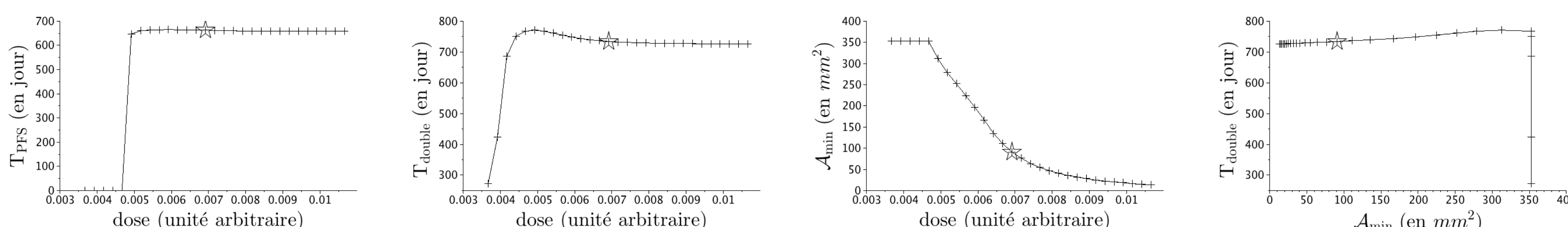


Figure 4: Efficacité du traitement en terme de temps de contrôle (T_{PFS}), de temps de doublement (T_{double}) et d'aire minimale atteinte par la tumeur (A_{min}). L'étoile correspond au paramètre utilisé pour la simulation présentée figures 2 et 3.

MODÈLE

- 2 traitements aux modes d'actions différents : imatinib (T_1) et sunitinib (T_2).
- 5 populations différentes de cellules : 3 de proliférantes (P_i), une population nécrosée (N) et une de cellules saines (S) (cf. [2, 3])

$$\partial_t P_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) = \gamma_P P_i - (I_i(T_1) + I_i(T_2))(1+M)P_i \quad i=1,2,3$$

$$\partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v} N) = \gamma_N \sum_i P_i + \gamma_S S - \mu(1+M)N + \sum_i (I_i(T_1) + I_i(T_2))(1+M)P_i$$

$$\partial_t S + \nabla \cdot (\mathbf{v} S) = \gamma_S S \quad \text{avec} \quad P_1 + P_2 + P_3 + N + S = 1$$

- Mouvement passif (vitesse \mathbf{v}) des cellules, du à la prolifération cellulaire impactant la pression du milieu (Π)

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \gamma_P \sum_i P_i - \mu(1+M)N \quad \text{avec} \quad \mathbf{v}(t, \mathbf{x}) = -k \nabla \Pi(t, \mathbf{x})$$

- Couplage à un modèle d'angiogenèse : signal angiogénique (ξ) et vascularisation (M) (cf. [1])

$$\partial_t \xi = \alpha \int (1 + \epsilon \xi - [\gamma_P^+]) (A(T_2)(P_1 + P_2) + P_3) dx - \lambda \xi$$

$$\partial_t M - \xi \frac{\nabla S}{\|\nabla S\|} \cdot \nabla M = C_0 S \left(1 - \frac{M}{M_{th}}\right) - \eta \sum_i P_i M + \psi \Delta M$$

- Simulations numériques sur grille cartésienne, méthode volumes finis
- Reconstitution d'une vue scanner: interpolation en niveaux de gris des différentes populations de cellules

CONCLUSIONS

Notre modèle est capable :

1. De reproduire quantitativement l'évolution de l'aire tumorale.
2. De rendre compte de la structure fonctionnelle de la lésion
3. De reproduire un large spectre de comportements (contrôle total de la tumeur, contrôle puis rechute ou encore résistance d'emblée aux traitements) et ce pour les deux types de traitements (cf. Figure 5).

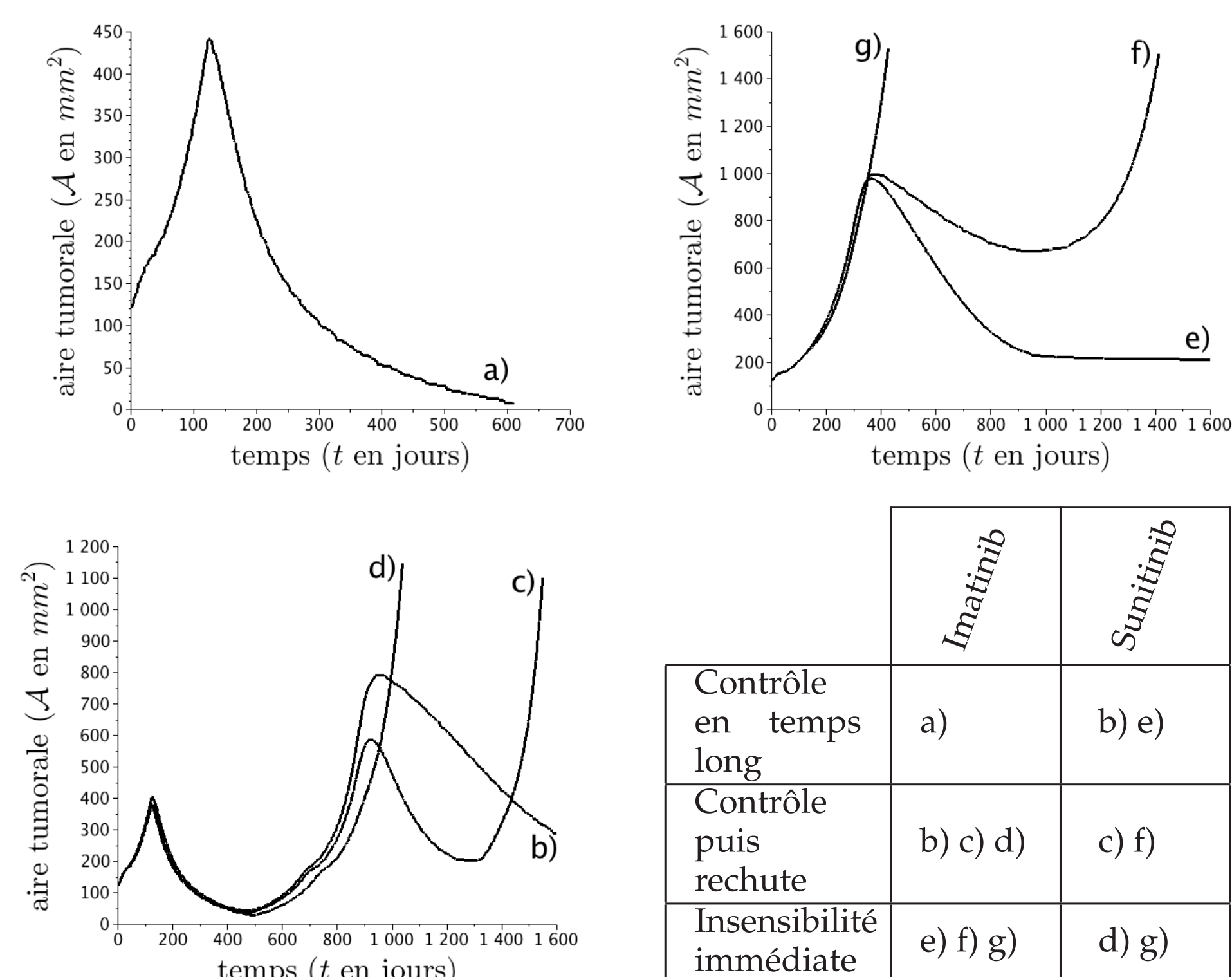


Figure 5: Différents comportements face aux traitements, tous générés par notre modèle.

PERSPECTIVES.

Notre modèle n'est pour l'instant pas prédictif car nous l'avons paramétré uniquement avec des données morphologiques 2D. L'étape ultérieure sera d'effectuer des calculs 3D et d'utiliser des résultats d'imagerie fonctionnelle (IRM) et/ou des biopsies.

RÉFÉRENCES

- [1] Frédérique Billy, Benjamin Ribba, Olivier Saut, Hélène Morre-Trouillet, Thierry Colin, et al. A pharmacologically based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy. *Journal of Theoretical Biology*, 260(4):545 – 562, 2009.
- [2] Didier Bresch, Thierry Colin, Emmanuel Grenier, Benjamin Ribba, and Olivier Saut. A viscoelastic model for avascular tumor growth. *Discrete And Continuous Dynamical Systems*, Volume 2009:101–108, 2009.
- [3] Thierry Colin, Angello Iollo, Damiano Lombardi, and Olivier Saut. System identification in tumor growth modeling using semi-empirical eigenfunctions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 22(06):1250003, 2012.
- [4] S Hirota, K Isozaki, Y Moriyama, K Hashimoto, T Nishida, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279(5350):577–80, Jan 1998.
- [5] N Schramm, E Englhart, M Schlemmer, M Hittinger, C Übleis, et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of recist, choi and volumetric criteria. *European journal of radiology*, 82(6):951–958, 2013.