

## Tableaux et graphiques complémentaires

### 1.1 Ensemble des données

L'ensemble des données utilisées pour réaliser ces travaux sont présentées dans cette section. L'ensemble des scanners des 2 patients, Patient A et Patient B, sont présentés ici. On présentera ensuite l'ensemble des histogrammes des niveaux de gris, correspondant à la zone tumorale contournée manuellement sur les scanners.

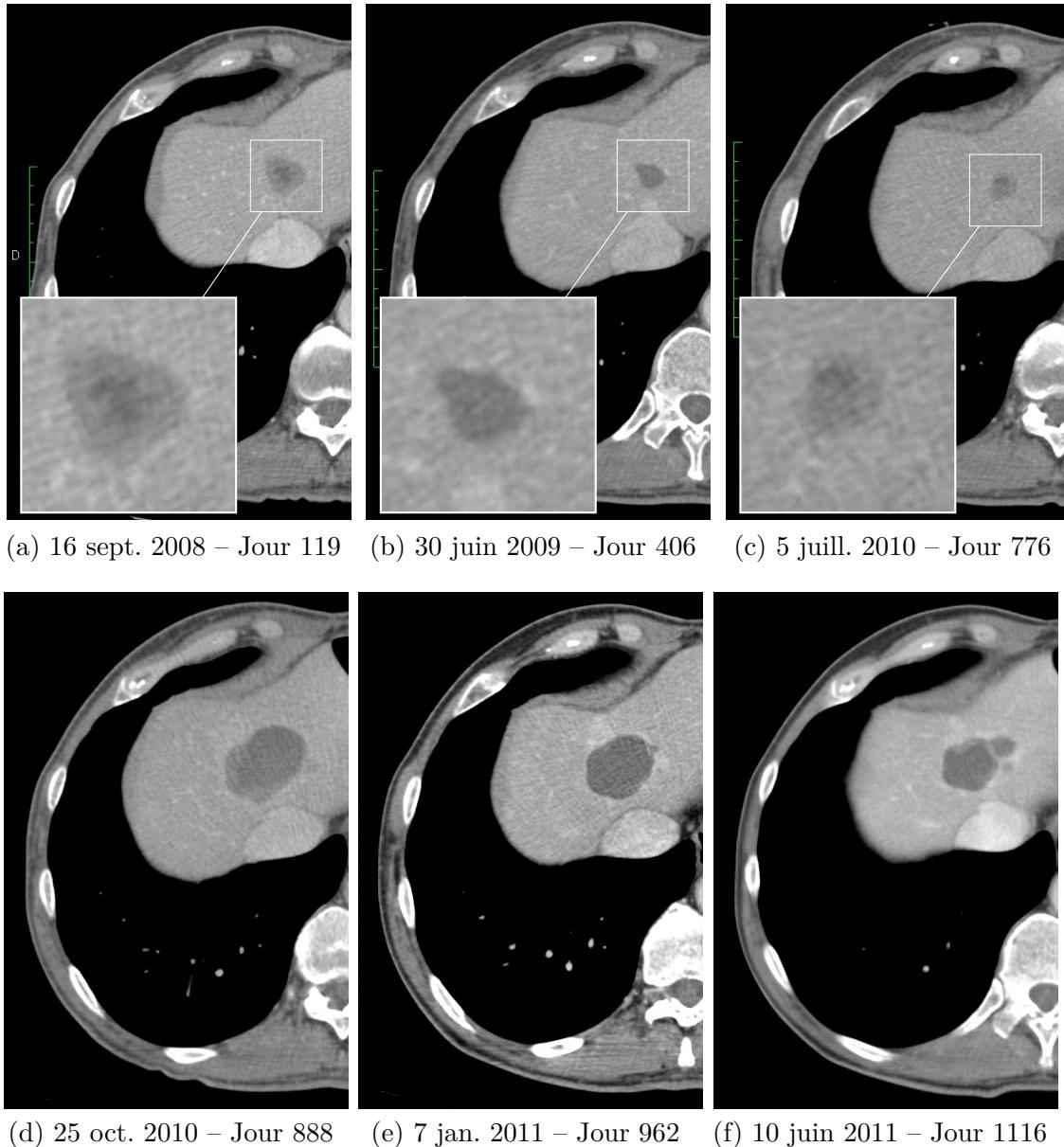


FIGURE 1.1 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A sur une série de scanners.

### 1.1.1 Scanners de Patient A

Patient A est traité avec de l'imatinib du jour 119 au jour 867, jour où la rechute est constatée. Le sunitinib est ensuite administré, et là aussi le traitement est efficace avant une rechute débutant au jour 1116. Sur la figure ci-dessous, on peut visualiser l'ensemble des scanners réalisés sur ce patient.

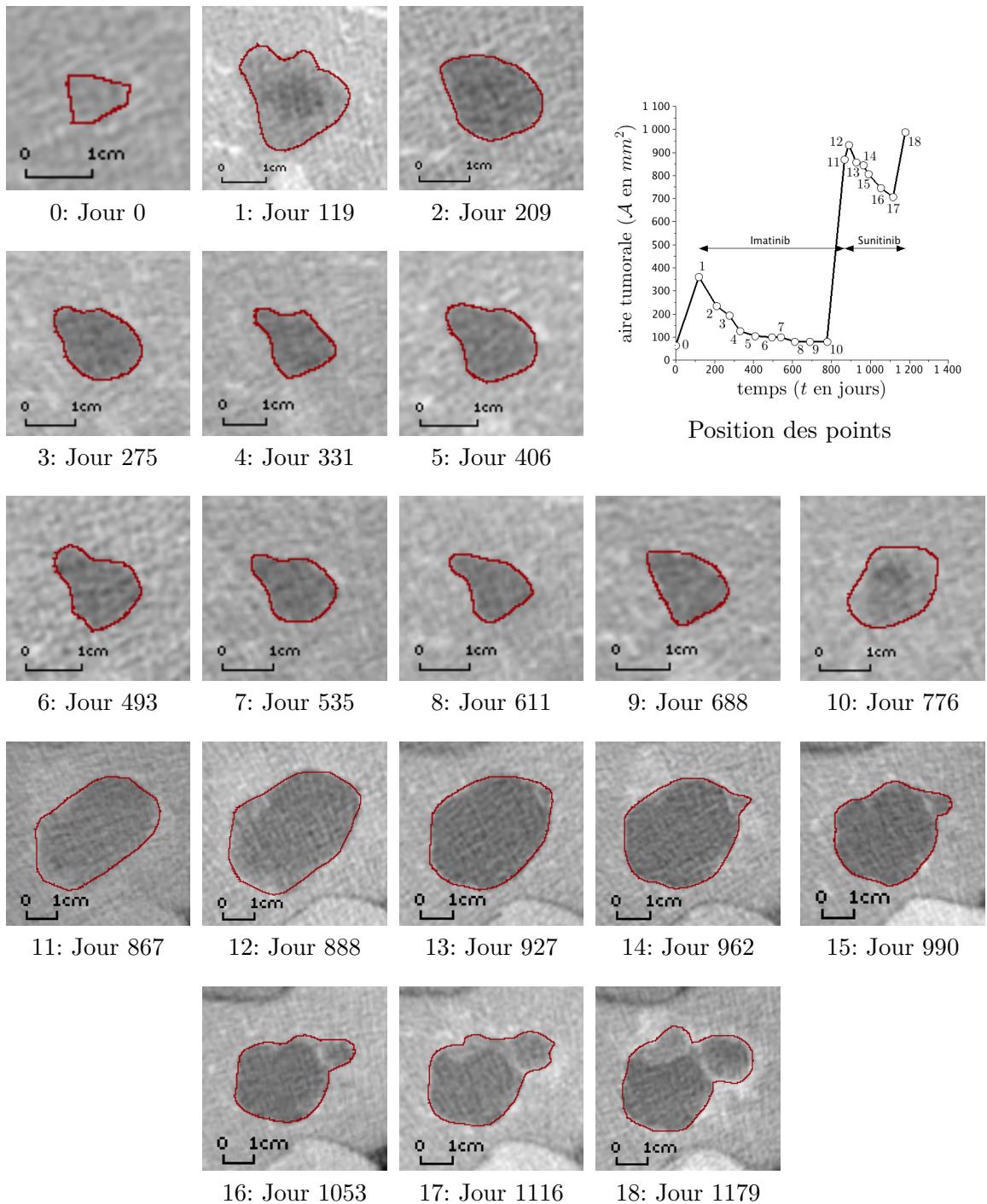


FIGURE 1.2 – Contourage manuel de la tumeur de Patient A.

### 1.1.2 Scanners de Patient B

Patient B est d'abord traité à l'imatinib, du jour 0 au jour 845. Après une rechute, le sunitinib est utilisé mais il est totalement inefficace. Au jour 1600, le troisième traitement (sorafenib) est démarré. Sur la figure ci-dessous, on peut visualiser l'ensemble des scanners réalisés sur ce patient.

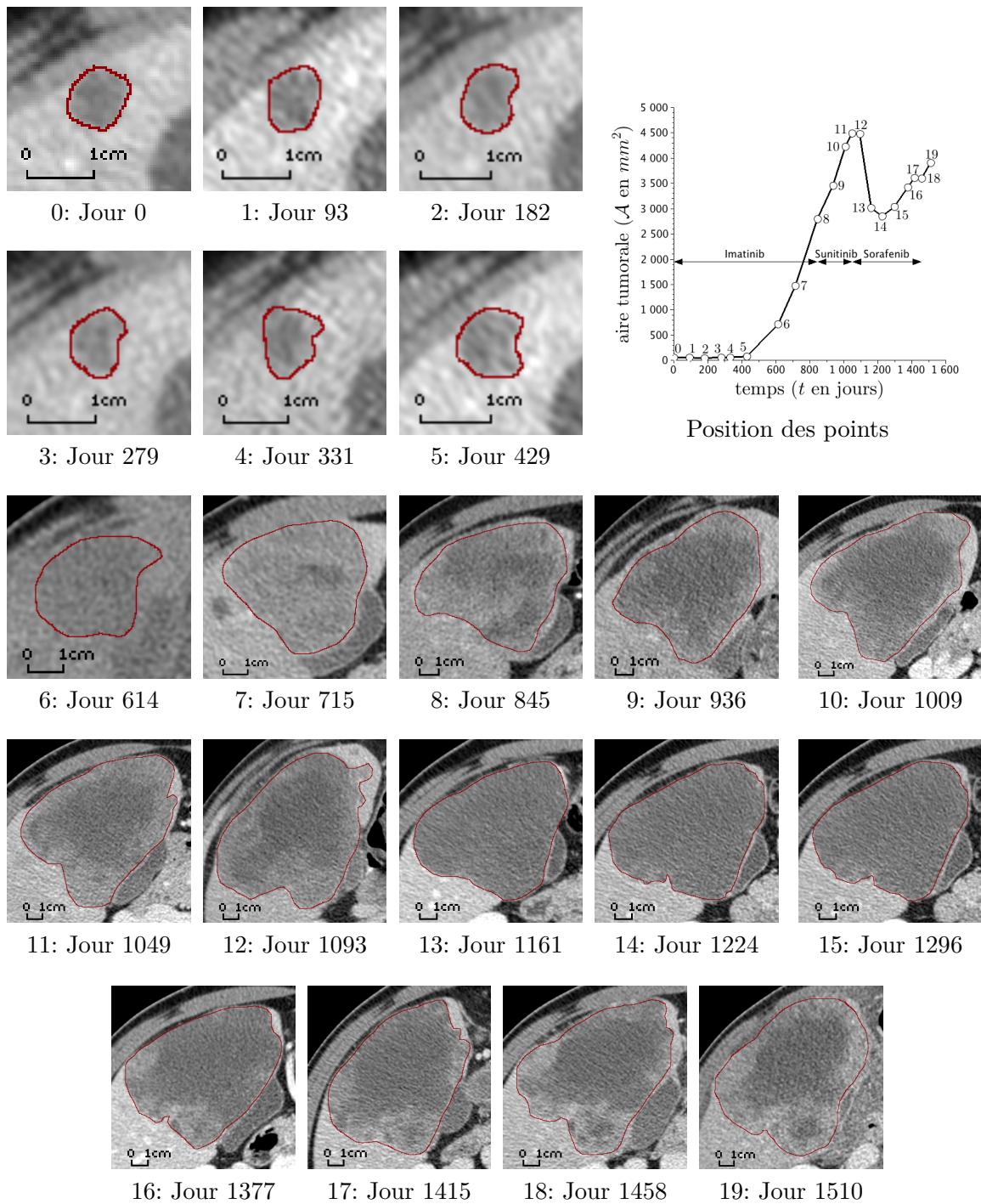


FIGURE 1.3 – Contourage manuel de la tumeur de Patient B.

### 1.1.3 Histogrammes cliniques de Patient A

Ci-dessous est présenté l'ensemble des histogrammes numérique de Patient A, correspondant au niveaux de gris des régions contournées sur les scanners (*cf.* Figure 1.2).

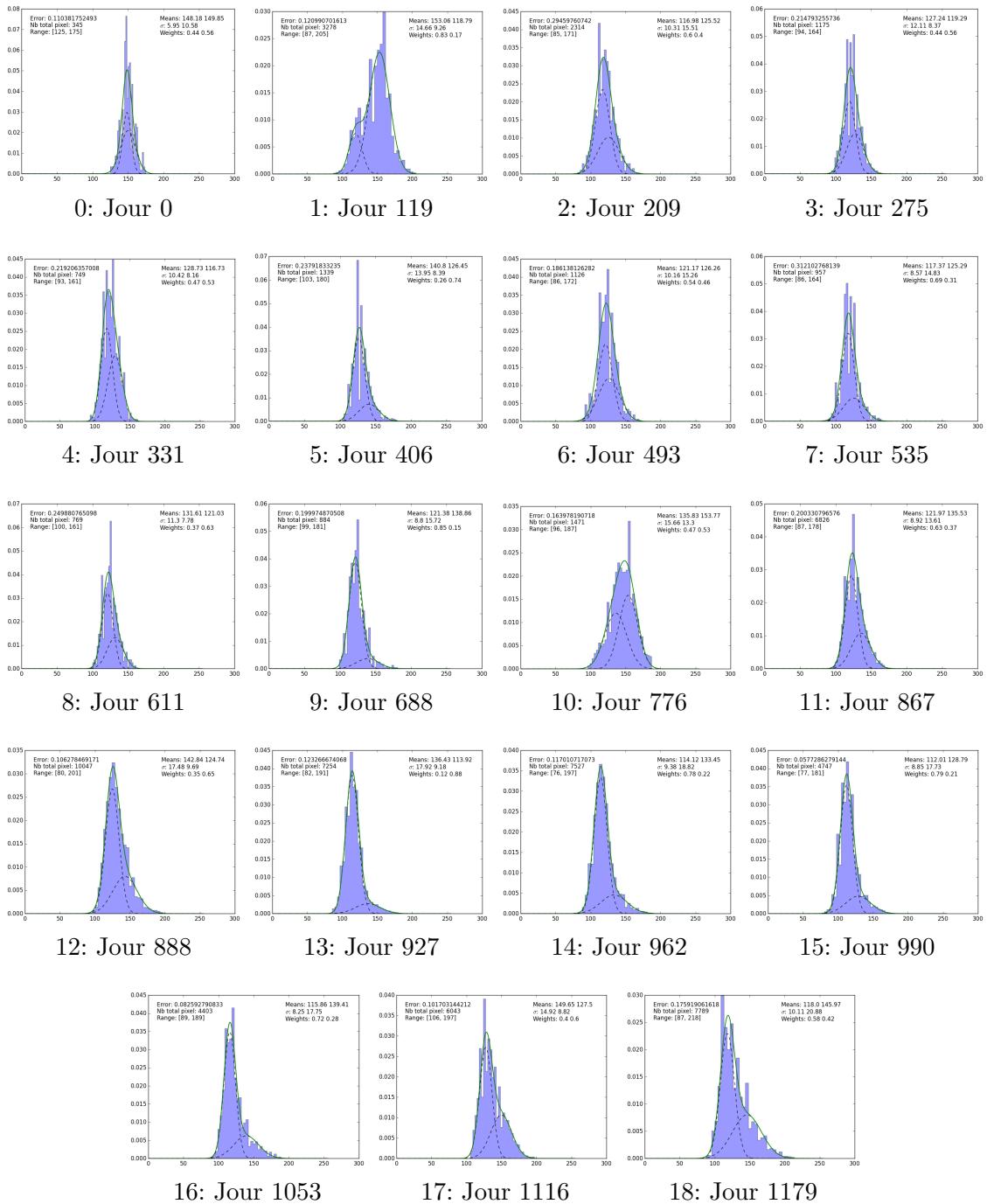


FIGURE 1.4 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient A.

### 1.1.4 Histogrammes cliniques de Patient B

Ci-dessous est présenté l'ensemble des histogrammes numériques de Patient A, correspondant au niveaux de gris des régions contournées sur les scanners (*cf.* Figure 1.2).

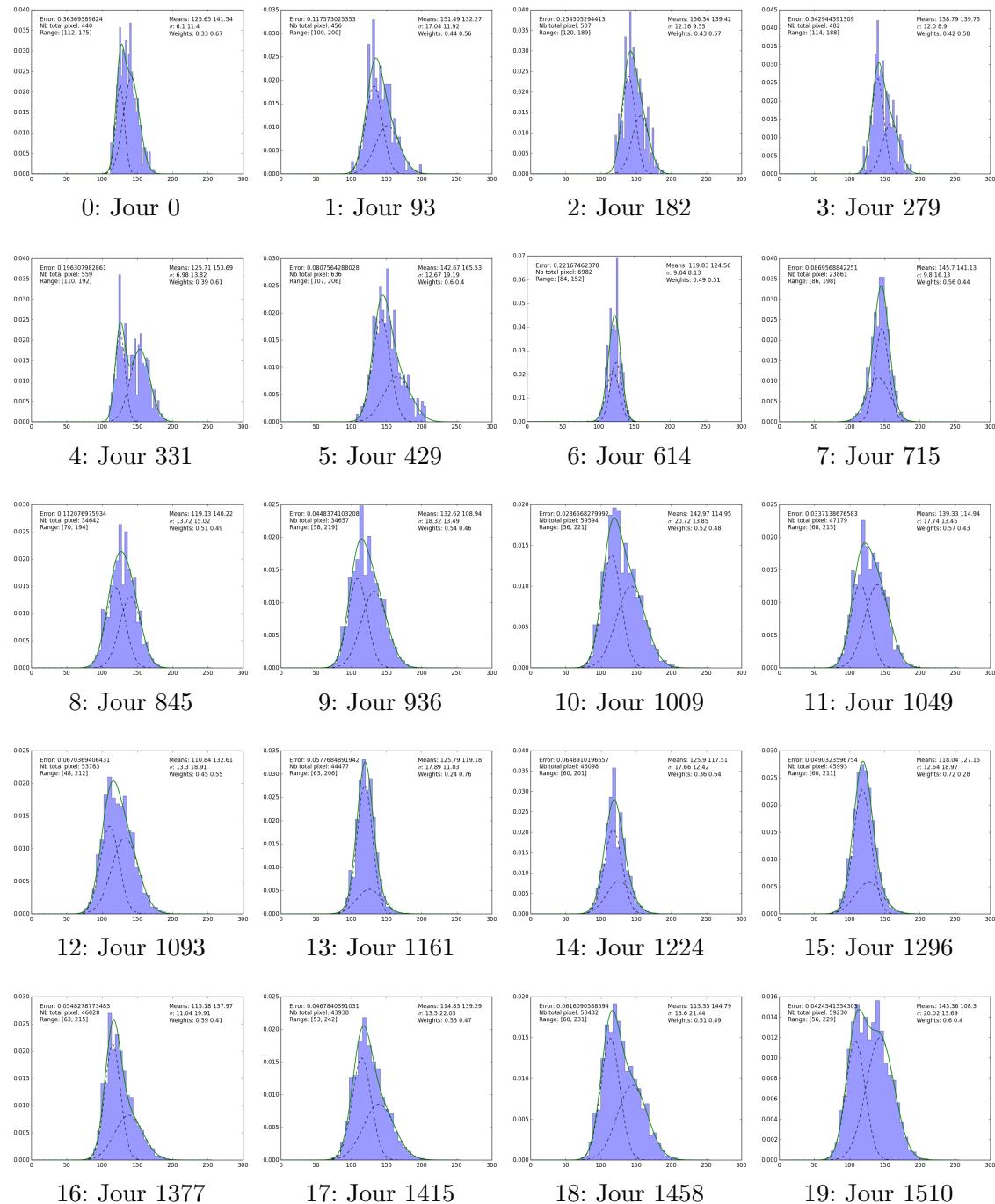
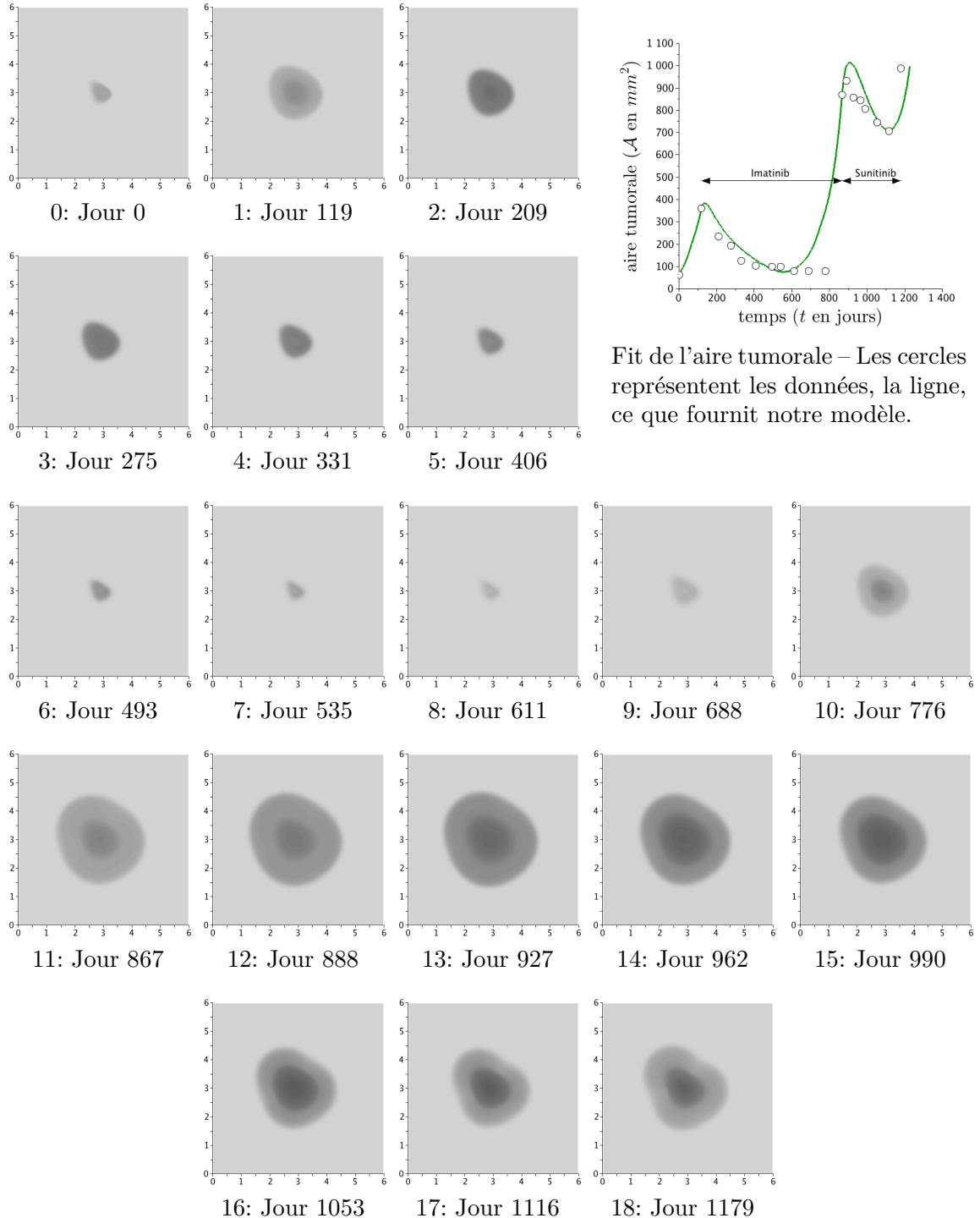


FIGURE 1.5 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient B.

## 1.2 Simulations numériques

### 1.2.1 Patient A



Fit de l'aire tumorale – Les cercles représentent les données, la ligne, ce que fournit notre modèle.

FIGURE 1.6 – Simulation numérique pour Patient A – Graduations en  $\text{cm}$  – L'échelle des niveaux de gris est donnée par la Figure ?? – Les valeurs des paramètres pour réaliser cette simulations numériques sont présentées dans la Table ??.

## 1.2.2 Patient B

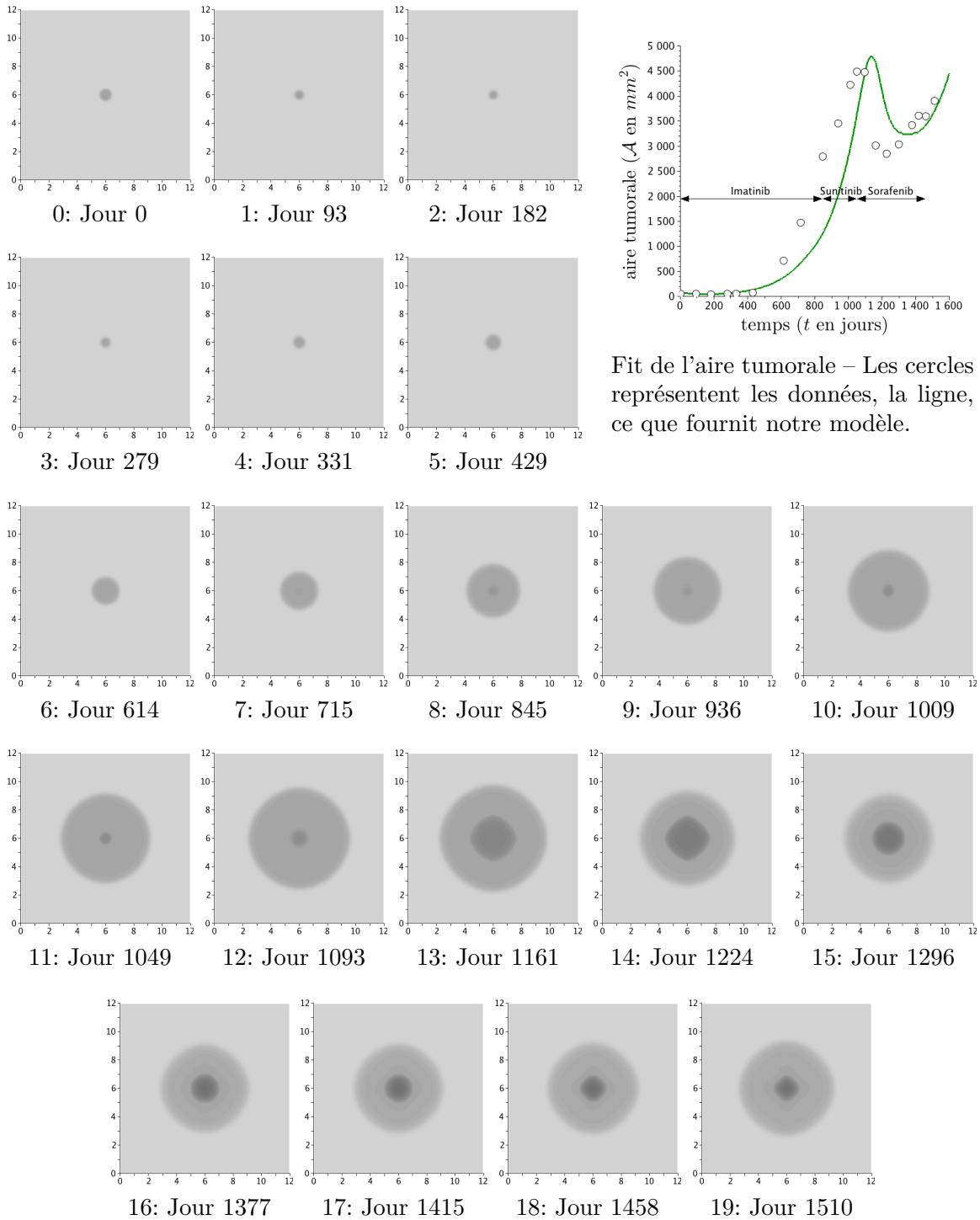


FIGURE 1.7 – Simulation numérique pour Patient B– Graduations en  $cm$  – L'échelle des niveaux de gris est donnée par la Figure ?? – Les valeurs des paramètres pour réaliser cette simulations numériques sont présentées dans la Table ???. – Pour ce patient, pas d'intention de reproduire la forme de la tumeur.

### 1.3 Valeur des paramètres pour les simulations numériques de la Figure ??

L'ensemble des paramètres utilisés pour réaliser la simulation numérique présentée Figure ?? de la section ?? est présenté dans la Table 1.1.

Nom	a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)
$\gamma_0$	2.0e-2	2.03e-2	2.0e-2	1.97e-2	1.33e-2	1.33e-2	1.33e-2
$\gamma_1$	6.67e-3	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2
$C_S$	10	10	10	10	10	10	10
$M_{th}$	2	2	2	2	2	2	2
$\delta$	2.67e-2	3.0e-2	5.0e-2	3.0e-2	3.0e-2	3.0e-2	3.0e-2
$\psi$	3.33e-3						
$\eta$	6.67e-2						
$\alpha$	1.11e-3						
$\lambda$	2.0e-2						
$C_0$	3.33e-2						
$k$	1	1	1	1	1	1	1
$T_{ini}^1$	119	119	119	119	119	119	119
$T_{end}^1$	3000	867	867	867	300	300	300
$T_{ini}^2$	3000	867	867	867	300	300	300
$T_{end}^2$	3000	1700	1298	1700	1700	1700	1700
$\mu_1$	8.33e-3						
$\nu_2$	0.9	0.9	0.99	0.9	0.9	0.9	0.9
$\mu_2$	6.0e-4	6.0e-4	6.6e-4	6.0e-4	6.0e-4	6.0e-4	6.0e-4
$\epsilon_{th}$	1.0e-2						
$\Sigma_{ini}$	0	4e-06	4e-06	2e-06	1	1	0.9
$q_{ini}$	0	0	4.5e-2	1	2e-07	3.0e-2	0.9
$\xi_{ini}$	3.33e-3						
$L, D$	6	6	6	6	6	6	6
$N_x, N_y$	120	120	120	120	120	120	120
$r_1, r_2$	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
$e$	0	0	0	0	0	0	0
$\beta$	0	0	0	0	0	0	0

TABLE 1.1 – Valeur des paramètres pour les courbes présentées Figure ??.

# CHAPITRE 1. Tableaux et graphiques complémentaires

## 1.4 Poster

**université de BORDEAUX**

### MODÉLISATION DE RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS CONTRE LE CANCER

Guillaume LEFEBVRE, Thierry COLIN, Clair POIGNARD,  
Olivier SAUT et François CORNELIS

**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-intestinales (GIST) qui ont migré vers le foie. Le scénario classique est le suivant :

- Le patient est traité, en 1<sup>ère</sup> ligne, avec une thérapie ciblée : l'imatitinib (inhibiteur de tyrosine kinase). Dans 85% des cas, la croissance des métastases est contrôlée pendant plusieurs mois avant que le patient ne rechute. Une rétention au traitement s'est développée (mutation KIT notamment, cf. [4]) et la tumeur n'y est plus sensible.
- Après détection de la rechute, les médecins changent de traitement. En 2<sup>nde</sup> 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'ininsuffisance 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.

**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])

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

$\partial_t P_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) = \gamma_P P_i - (I_1(T_1) + I_1(T_2))(1+M)P_i \quad i=1,2,3$

 $\partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v} N) = \gamma_P \sum_i P_i + \gamma_S S - \mu(1+M)N$ 
 $+ \sum_i (I_1(T_1) + I_1(T_2))(1+M)P_i$ 
 $\partial_t S + \nabla \cdot (\mathbf{v} S) = \gamma_S S \quad \text{avec } P_1 + P_2 + P_3 + N + S = 1$ 

- Mouvement passif (vitesse  $\mathbf{v}$ ) des cellules, du à la prolifération cellulaire impactant la pression du milieu (II)
- $\nabla \cdot \mathbf{v} = -\frac{1}{\rho} \sum_i P_i - \mu(1+M)N \quad \text{avec } \mathbf{v}(x, \mathbf{x}) = -kVII(x, \mathbf{x})$
- Couplage à un modèle d'angiogenèse : signal angiogénique ( $\zeta$ ) et vascularisation ( $M$ ) (cf. [1])

**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'imatitinib (administré à partir du jour 119) homogénéise la tumeur. Elle s'assombrît 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.

**CONCLUSIONS**

Notre modèle est capable :

- De reproduire quantitativement l'évolution de l'aire tumorale.
- De rendre compte de la structure fonctionnelle de la lésion
- 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 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 reconstruction d'une vue scanner.

Nous avons poursuivi les simulations numériques en faisant varier le paramètre de la dose d'imatitinib administrée au patient. On constate qu'il existe une dose optimale. Comme le 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 ( $T_{PPS}$ , 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, réduire 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.

**RÉFÉRENCES**

- [1] Frédérique Billy, Benjamin Ribba, Olivier Saut, Hélène Morné-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, Alain Miranville, and Olivier Saut. Mathematical and numerical simulation in tumor growth modeling using semi-empirical eigenfunctions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 22(06):1250003, 2012.
- [4] H. Kondo, K. Ito, Y. Moriyama, K. Hashimoto, T. Nishida, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279(5359):877–880, Jan 1998.
- [5] N Schramm, E Englhart, M Schlemmer, M Hittinger, C Cholewi, et al. Tumour growth control by imatinib in gastrointestinal stromal tumours under sunitinib therapy: comparison of resist, short and volumetric criteria. *European journal of radiology*, 82(9):951–958, 2013.

Contact: guillaume.lefebvre@math.u-bordeaux1.fr

FIGURE 1.8 – Poster réalisé en L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X, à l'occasion des journées de l'EDMI<sup>1</sup> de Bordeaux. La version anglaise de ce poster a été présentée dans deux conférences internationales. Les versions française et anglaise sont toutes les deux disponibles sur ma page web : [www.math.u-bordeaux.fr/~lefeb013/](http://www.math.u-bordeaux.fr/~lefeb013/)

1. Ecole Doctorale de Mathématiques et d'Informatique