

Modélisation de la croissance métastatique d'un cancer et de traitements anti-cancéreux

Florence HUBERT, LATP UMR 7353, Aix-Marseille Université

Dominique Barbolosi, CRO2 UMR INSERM 911, Aix-Marseille Université

Assia Benabdallah, LATP UMR 7353, Aix-Marseille Université

Lors de la prise en charge d'un patient atteint de cancer, les cliniciens ont coutume de systématiquement différencier maladie localisée et maladie métastatique. Si cette classification binaire (maladie localisée versus métastatique) offre l'avantage de sa simplicité et reflète dans une certaine mesure les résultats des études de pronostiques, elle ne rend sans doute pas compte d'une réalité aisément compréhensible : l'existence d'un probable continuum entre ces deux stades.

Cet état métastatique, est en effet peu quantifiable en début de la maladie par les outils (imagerie, analyses hématologiques ou histologiques,...) à la disposition des médecins ; l'imagerie ne peut par exemple détecter des tumeurs qu'au delà d'une taille correspondant à un poids d'environ 1g. Outre cet état métastatique initial du patient mal quantifié, l'action sur l'état métastatique du patient des combinaisons des différentes thérapies anticancéreuses est encore difficile à anticiper ; la variabilité inter-individuelle des patients en est la principale cause.

Nous proposons dans cet exposé une famille de modèles mathématiques décrivant l'état métastatique du patient. A l'aide de ces modèles, nous forçons de nouveaux indices venant compléter les classifications usuelles afin de mieux dépister les patients à haut risque métastatique, et nous développons ainsi des outils permettant d'adapter voire optimiser pour chaque patient les protocoles d'administration des traitements.

Un premier indice (appelé index métastatique (IM)) repose sur une modélisation mathématique proposée dans [7] et développée dans [2], [4], [10]. Elle consiste à décrire au cours du temps l'évolution d'une densité de métastases structurée par la taille des métastases, à l'aide d'une équation de type équation de renouvellement (équation de transport assujettie à une condition aux limites non locale). Nous en déduisons par la suite l'évolution temporelle du nombre et de la taille des différents sites métastatiques développés à partir d'une tumeur primitive donnée. Nous confrontons nos résultats à ceux de l'étude clinique de l'équipe du Professeur Tubiana [8].

Nous développons ensuite les extensions de ce premier modèle [7] pour prendre en compte l'action des traitements chimiothérapeutiques (qui réduisent la vitesse de croissance de la tumeur et engendrent une réduction tumorale, mais qui sont fort toxiques). Il est important de comprendre que chacun de ces modèles met en jeu un certain nombre de paramètres qui sont propres aux patients et aux thérapies. Nous montrerons comment une variation de ces paramètres peut influencer le nombre de cycles de chimiothérapies nécessaire pour soigner le patient.

Nous développons également des extensions du modèle de [7] afin de prendre en compte l'impact de combinaisons de traitements anti-angiogéniques et chimiothérapeutiques. Il est bien connu que les tumeurs, après une première étape de croissance avasculaire, se vascularisent et deviennent dès lors plus dangereuses, on parle alors d'angiogénèse. Les traitements anti-angiogéniques, moins toxiques que les traitements chimiothérapeutiques, ont pour objectif de bloquer cette angiogénèse et permettent un contrôle de la croissance. L'optimisation de l'utilisation conjointe de ces deux types de thérapies est un problème d'actualité cliniquement difficile auquel nous essayons d'apporter quelque aide. Nous avons basé notre nouvel modèle de métastases sur un modèle simple de type EDO proposé par l'équipe du Pr Folkman [6]. Nous renvoyons à [5] pour une description détaillée de ce modèle et ses applications. Noter que ce modèle permet d'appréhender également des chimiothérapies dites métronomiques, qui consistent à administrer les thérapies à plus faible dose mais plus fréquemment. Ce type de protocoles, qui engendre moins de toxicités chez les patients, commence à être de plus en plus utilisé en oncopédiatrie [1]. Ils permettent un contrôle, voire une régression, de la croissance tumorale et métastatique à long terme.

Les modèles de transport que nous avons développés, font intervenir délibérément un nombre restreint de paramètres, quatre en ce qui concerne le modèle de [7]. Il faut garder en tête qu'un jeu de paramètres correspond à un patient et réciproquement. L'identification de ces paramètres dans une pratique clinique à partir des quelques observations cliniques (taille de la tumeur primaire, biopsie,...) est un problème

à la fois difficile et fondamental qui doit permettre une meilleure individualisation des traitements. Le faible nombre d'observations pour chaque individu nous pousse à utiliser des outils statistiques tels que ceux développés dans MONOLIX [9]. Nous donnerons quelques pistes pour la détermination de nouvelles covariables qui permettront une utilisation meilleure de ces outils.

Références

- [1] N. ANDRÉ, A. ROME, C. COZE, L. PADOVANI, E. PASQUIER, L. CAMOIN, AND J.-C. GENET. *Metronomic etoposide/cyclophosphamide/celecoxib regimen to children and adolescents with refractory cancer : a preliminary monocentric study.* Clin. Therapeutics, 30(7):1336–1340, 2008.
- [2] D. BARBOLOSI, A. BENABDALLAH, F. HUBERT, AND F. VERGA. *Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors.* Math. Biosci., 218(1):1–14, 2009.
- [3] D. BARBOLOSI, G. FREYER, J. CICCOLINI, AND A. ILIADIS. *Optimisation de la posologie et des modalités d'administration des agents cytotoxiques à l'aide d'un modèle mathématique.* Bulletin du Cancer, 90(2):167–175, 2003.
- [4] D. BARBOLOSI, F. VERGA, A. BENABDALLAH, F. HUBERT, C. MERCIER, J. CICCOLINI, AND C. FAIVRE. *Modélisation du risque d'évolution métastatique chez les patients supposés avoir une maladie localisée.* Oncologie, 2011.
- [5] S. BENZEKRY. *Modélisation et analyse mathématique thérapies anti-cancéreuses pour les cancers métastatiques.* PhD thesis, Université de Provence, 2011.
- [6] P. HAHNFELDT, D. PANIGRAPHY, J. FOLKMAN, AND L. HLATKY. *Tumor development under angiogenic signaling : a dynamical theory of tumor growth, treatment, response and postvascular dormancy.* Cancer Research, 59:4770–4775, 1999.
- [7] K. IWATA, K. KAWASAKI, AND SHIGESADA N. *A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors.* J. Theor. Biol., 203:177–186, 2000.
- [8] S. KOSCIELNY, M. TUBIANA, M. G. LE, A. J. VALLERON, H. MOURIESSE, G. CONTESSO, AND D. SARRAZIN. *Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination.* Br. J. Cancer, 49:709–715, Jun 1984.
- [9] M. LAVIELLE & COL. *MONOLIX-MOdèles NON LInéaires à effets miXtes* <http://www.monolix.org/>
- [10] F. VERGA. *Modélisation mathématique de processus métastatiques.* PhD thesis, Université de Provence, 2010.

Florence HUBERT, LATP, Aix-Marseille Université, 39 rue F. Joliot Curie, 13 453 Marseille 13

`florence.hubert@univ-amu.fr`

Dominique Barbolosi, CRO2, Faculté de Médecine et de pharmacie - Timone, 27 Bd Jean MOULIN 13385 Marseille 05

`dominique.barbolosi@neuf.fr`

Assia Benabdallah, LATP, Aix-Marseille Université, 39 rue F. Joliot Curie, 13 453 Marseille 13

`assia@cmi.univ-mrs.fr`