

Quelques modèles de prolifération métastatique et de l'effet des traitements anticancéreux

Travail en collaboration avec le groupe de modélisation
mathématique en oncologie clinique de Marseille

SMAI 2011, 27 mai 2011

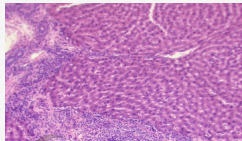
Qu'est ce que le cancer ?

Caractérisation de Hanahan et Weinberg

Une tumeur (du latin *tumere*, enfler) cancéreuse est une prolifération anormale de cellules au sein d'un tissu.

Cette prolifération **anormale** est due à plusieurs transformations génétiques de cellules saines et se caractérise notamment par une **perte du contrôle** du cycle cellulaires.

- ▶ Auto-suffisance en signaux de croissance
- ▶ Insensibilité aux signaux anti-prolifération
- ▶ Abolition de l'apoptose
- ▶ Capacité proliférative illimitée
- ▶ Capacité à provoquer **l'angiogénèse**
- ▶ Invasion des tissus et **métastases** (tumeurs secondaires)



Objectifs du groupe

- ▶ Maîtriser la **variabilité inter-individuelle** pour
 - ▶ Aider la compréhension/prédiction de **l'évolution** de la maladie
 - ▶ **Optimiser** l'efficacité des traitements tout en limitant leurs effets toxiques.

Les outils

- ▶ Une modélisation “simple” (faisant intervenir **peu de paramètres**)
 - ▶ de la maladie (progression tumorale et/ou métastatique)
 - ▶ **un modèle de croissance tumorale (EDO)**
 - ▶ **un modèle de renouvellement pour les métastases (EDP de type transport linéaire dont la vitesse est régie par le modèle tumoral)**
 - ▶ de l'effet des médicaments sur la regression de la maladie
 - ▶ des effets toxiques des médicaments

Plan d'attaque

- ▶ Identifier à partir des quelques données cliniques les paramètres propres à chaque patient.
- ▶ Simuler, à l'aide de ces paramètres, l'évolution de la maladie pour un voire plusieurs protocoles
- ▶ In fine, déterminer un protocole “optimal” propre à chaque patient ou du moins l'adapter au patient au cours du temps.

1 Premier exemple d'utilisation clinique de modèles mathématiques : MODEL I

2 Modélisation du processus métastatique et applications

- Quelques modèles de croissances tumorales
 - Les modèles de croissance tumorale classiques
 - Prise en compte des traitements dans les modèles de population
- Modélisation du processus métastatique
 - Modèle de prolifération métastatique sans traitement
 - Modèle de prolifération métastatique avec chimiothérapie
 - Croissance de type Folkman (1933-2008)

Plan de l'exposé

1 Premier exemple d'utilisation clinique de modèles mathématiques : MODEL I

2 Modélisation du processus métastatique et applications

- Quelques modèles de croissances tumorales
 - Les modèles de croissance tumorale classiques
 - Prise en compte des traitements dans les modèles de population
- Modélisation du processus métastatique
 - Modèle de prolifération métastatique sans traitement
 - Modèle de prolifération métastatique avec chimiothérapie
 - Croissance de type Folkman (1933-2008)

Essai de phase I : MODEL I

You B, Meille C, Barbolosi D, Tranchand B, Guitton J, Rioufol C, Iliadis A & Freyer G (2007).

Densification d'une chimiothérapie pilotée par un modèle mathématique permettant de contrôler les toxicités hématologiques.

Description mathématique

► Modèle de croissance tumorale

- Modèle de Gompertz avec prise en compte des traitements via un modèle PK-PD

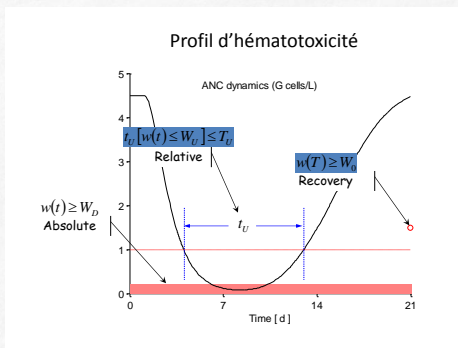
$$x'_u = ax_u \ln\left(\frac{b}{x_u}\right) - x_u \text{eff}_{\text{trait}}(t, u)$$

► Les contraintes de toxicité

↪ Contraintes hématologiques

- C_1 Le neutrophiles ne doivent pas chuter en deçà d'une valeur critique
- C_2 Le patient ne doit pas rester en aplasie trop longtemps.
- C_3 Le patient doit avoir récupérer avant la reprise du traitement.

⇒ **Bilan** : $F(t, u) \leq C$ où $t \mapsto u(t) \in \mathbb{R}^n$ représente les doses de médicaments administrées.



Essai de phase I : MODEL I

You B, Meille C, Barbolosi D, Tranchand B, Guitton J, Rioufol C, Iliadis A & Freyer G (2007).

Densification d'une chimiothérapie pilotée par un modèle mathématique permettant de contrôler les toxicités hématologiques.

- ▶ Modèle de croissance tumorale

$$x'_u = ax_u \ln \left(\frac{b}{x_u} \right) - x_u \text{eff}_{\text{trait}}(t, u)$$

- ▶ Les contraintes de toxicité

$$K = \{u/F(t, u) \leq C\}$$

- ▶ Optimisation du protocole

$$\min_{u \in K} \min_{t \in [0, T]} x_u(t)$$

Essai de phase I : MODEL I

You B, Meille C, Barbolosi D, Tranchand B, Guitton J, Rioufol C, Iliadis A & Freyer G (2007).

Densification d'une chimiothérapie pilotée par un modèle mathématique permettant de contrôler les toxicités hématologiques.

Description clinique

- ▶ 30 patientes atteintes de cancer du sein, 6 cycles par patientes
- ▶ Cocktail de deux cytotoxiques : DTX + EPI

Bilan

- ▶ Possibilité de passer de protocole de 21 jours à des protocoles de 14 jours
- ▶ Nécessité d'inverser l'ordre d'administration classique des deux médicaments
- ▶ Observation d'un gain sur la croissance tumorale à longs termes

1 Premier exemple d'utilisation clinique de modèles mathématiques : MODEL I

2 Modélisation du processus métastatique et applications

- Quelques modèles de croissances tumorales
 - Les modèles de croissance tumorale classiques
 - Prise en compte des traitements dans les modèles de population
- Modélisation du processus métastatique
 - Modèle de prolifération métastatique sans traitement
 - Modèle de prolifération métastatique avec chimiothérapie
 - Croissance de type Folkman (1933-2008)

1 Premier exemple d'utilisation clinique de modèles mathématiques : MODEL I

2 Modélisation du processus métastatique et applications

- Quelques modèles de croissances tumorales
 - Les modèles de croissance tumorale classiques
 - Prise en compte des traitements dans les modèles de population
- Modélisation du processus métastatique
 - Modèle de prolifération métastatique sans traitement
 - Modèle de prolifération métastatique avec chimiothérapie
 - Croissance de type Folkman (1933-2008)

Premiers modèles de croissance tumorale

Le principe de base

- ▶ Y nombre d'individus d'une population

$$Y'(t) = \underbrace{\text{nombre de naissances}}_{N_n} - \underbrace{\text{nombre de mort}}_{N_m}$$

Le modèle de Malthus - fin du 18^{ème} siècle

$$Y'(t) = \lambda Y(t) - \mu Y(t) \Rightarrow Y(t) = Y(t_0)e^{a(t-t_0)}$$

Le modèle logistique ou modèle de Verhulz (1838)

Les populations sont capables de réguler leur natalité!

$$Y'(t) = a \left(1 - \frac{Y(t)}{K}\right) Y(t) \Rightarrow \frac{Y'(t)}{Y(t)} \underset{t \rightarrow \infty}{\sim} C e^{-at}$$

Le modèle de Gompertz (1825)

- ▶ Le taux de croissance suit une loi exponentielle

$$\frac{Y'(t)}{Y(t)} = \mu_0 e^{-at} \Rightarrow Y'(t) = a \ln \left(\frac{b}{Y(t)} \right) Y(t)$$



1766-1834



1804-1849



1779-1865

Modèle de Folkman

Vers une prise en compte des traitements anti-angiogéniques

[CANCER RESEARCH 59, 4770–4775, October 1, 1999]

Advances in Brief

Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy¹

Philip Hahnfeldt, Dipak Panigrahy, Judah Folkman, and Lynn Hlatky²

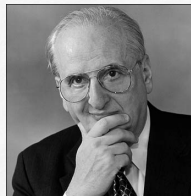
Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Joint Center for Radiation Therapy [P. H., L. H.], and Division of Pediatric Surgery, Children's Hospital [D. P., J. F.], Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115

Hahnfeldt & Folkman. (1999)

Thèse de S. Benzekry

Objectif de Folkman : modéliser l'effet de traitements anti-angiogéniques.

- ▶ La taille x de la tumeur suit une loi de Gompertz.
- ▶ La taille maximale de la tumeur θ varie en fonction de la vascularisation de la tumeur. Folkman appelle cette quantité la **capacité angiogénique** de la tumeur. Son évolution dépend
 - ▶ de facteurs de croissance (Vascular Endothelial Growth Factor) qui favorise cette croissance.
 - ▶ de facteurs inhibiteurs qui ralentisse la croissance.



M. J. Folkman (1933-2008)

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = \underbrace{cx}_{\text{Stimulation endogène (VEGF)}} - \underbrace{d\theta x^{\frac{2}{3}}}_{\text{Inhibition de la vasculature}}$$

Vers une prise en compte des traitements

Modèle de Gompertz et chimiothérapie

$$\frac{dY}{dt} = aY \ln\left(\frac{b}{Y}\right) - \mathcal{F}(Y)\mathcal{R}_1(c_{chimio}(t))$$

- ▶ Réduction de la vitesse de croissance de la tumeur.

Modèle de Folkmann et combinaison cytotoxiques / anti-angiogéniques

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right) - \mathcal{F}(Y)\mathcal{R}_1(c_{chimio}(t))$$

$$\frac{d\theta}{dt} = \mathcal{R}_2(c_{angio}(t))x - d\theta x^{\frac{2}{3}} - \gamma\theta\mathcal{R}(c_{angio}(t))$$

- ▶ Action de l'antiangiogénique sur la capacité angiogénique de la tumeur.
 - ▶ Réduction de la vitesse de croissance de la "capacité angiogénique".
 - ▶ Mais aussi possibilité d'une stimulation momentanée de cette croissance.

Ebos & al. Cancer cell (2009)

Nécessité d'une bonne connaissance des PK/PD des médicaments

Equipe du Pr. Iliadis

1 Premier exemple d'utilisation clinique de modèles mathématiques : MODEL I

2 Modélisation du processus métastatique et applications

- Quelques modèles de croissances tumorales
 - Les modèles de croissance tumorale classiques
 - Prise en compte des traitements dans les modèles de population
- Modélisation du processus métastatique
 - Modèle de prolifération métastatique sans traitement
 - Modèle de prolifération métastatique avec chimiothérapie
 - Croissance de type Folkman (1933-2008)

Pourquoi modéliser le processus métastatique ?

Constats cliniques

- ▶ Dans le cas de cancer du sein, il y a 10% des cancers de stade T1N0M0 qui métastasent. Après résection complète de la tumeur primaire, doit-on faire une chimiothérapie préventive? Elias (2006), Spielmann & al (2006)
- ▶ Les moyens d'imagerie actuels ne permettent que de localiser les foyers les micrométastiques $< 10^8$ cellules.

Objectifs

Barbolosi, Benabdallah, Hubert (2008 →)

- ▶ Construire un nouvel outil (in silico) de prédiction de l'état métastatique du patient.
 - ▶ Obtenir des indications sur l'agressivité du cancer.
 - ▶ Obtenir des informations sur les micrométastases (non visibles à l'imagerie).

Modèles structurés en âge

J. theor. Biol. (2000) **203**, 177–186

doi:10.1006/jtbi.2000.1075, available online at <http://www.idealibrary.com on IDEAL®>



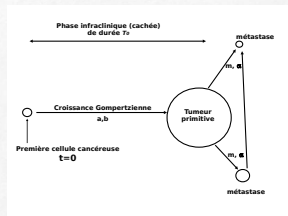
A Dynamical Model for the Growth and Size Distribution of Multiple Metastatic Tumors

K. IWATA*,†, K. KAWASAKI‡ and N. SHIGESADA§

Iwata & al (2000)

Modèle de croissance de métastases

- ▶ Cette tumeur dite **tumeur primaire** suit la loi de Gompertz (deux paramètres a, b)
- ▶ Cette tumeur émet des **cellules métastatiques** dès l'instant initial à un taux qui dépend de deux paramètres m, α reliés via des covariables au processus de métastatisation.
- ▶ Chaque cellule métastatique se transforme en une nouvelle tumeur qui croît à la même vitesse.
- ▶ Ces tumeurs métastatiques émettent elles-même des nouvelles métastases.



Modèles structurés en âge

J. theor. Biol. (2000) 203, 177–186

doi:10.1006/jtbi.2000.1075, available online at <http://www.idealibrary.com on IDEAL>



A Dynamical Model for the Growth and Size Distribution of Multiple Metastatic Tumors

K. IWATA*, K. KAWASAKI† and N. SHIGESADA§

Iwata & al (2000)

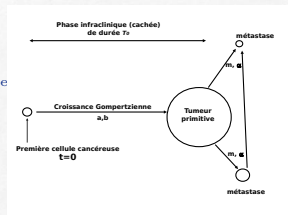
Modèle de croissance de métastases

$\rho(t, x)$ densité de métastases à l'instant $t \in [0, T]$ de taille $x \in [1, b]$

- $\partial_t \rho + \partial_x (g_{a,b}(x) \rho) = 0, t > 0, x \in (1, b)$
- $\rho(0, \cdot) = 0$
- $g_{a,b}(1) \rho(t, 1) = \underbrace{\int_1^b \beta(x) \rho(t, x) dx}_{\text{émis par les métastases}} + \underbrace{\beta(x_p(t))}_{\text{émis par la tumeur primaire}}$
- $x'_p = g_{a,b}(x_p)$

avec

- ▶ $g_{a,b}(x) = ax \ln\left(\frac{b}{x}\right)$ vitesse gompertzienne.
- ▶ $\beta(x) = mx^\alpha$, taux d'émission métastatique; $\alpha \sim \frac{2}{3}$ pour des tumeurs "sphériques" vascularisées.
- ▶ Paramètres identifiés chez Iwata & al.
 - ▶ $a = 0.00286 \text{ jour}^{-1}, b = 7.3 \times 10^{10} \text{ cellules},$
 - $m = 5.3 \times 10^8 (\text{cellules} \times \text{jours})^{-1}.$



Premier modèle de prolifération métastatique

Barbolosi, Benabdallah, H., Verga (2008,...)

Construction à partir de ce modèle mathématique d'un nouvel outil in silico

$\rho(t, x)$ densité de métastases à l'instant t de taille x

L'index métastatique "MI"

Nombre de métastases de taille comprise entre b_{\min} et b_{\max}

$$MI_{b_{\min}}^{b_{\max}}(t) = \int_{b_{\min}}^{b_{\max}} \rho(t, x) dx$$

- ▶ **Micrométastases** : $b_{\min} = 1, b_{\max} = 10^8$.
- ▶ **Métastases visibles** : $b_{\min} = 10^8, b_{\max} = b = 7.3 \times 10^{10}$.

Discrétisation

- ▶ On résout le problème le long des caractéristique. **Angulo, Lopez-Marco, 1999**

- ▶ Ici, les caractéristiques $t \mapsto X(t; t_0, x_0)$ sont explicites, et

$$e^{-at} X(t; t_0, x_0) \rho(t, X(t; t_0, x_0)) = e^{-at_0} x_0 \rho(t_0, x_0)$$

- ▶ Approx de la CL intégrale à l'ordre 2 via des trapèzes.

Les paramètres

- ▶ Le calcul de "MI" fait intervenir seulement 4 paramètres : a, b, m, α .

Modèle de prolifération métastatique sans trait.

Br. J. Cancer (1984), 49, 709-715

Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination

S. Koscielny¹, M. Tubbiana², M.G. Lè³, A.J. Valleron¹, H. Mouriesse², G. Contesso² & D. Sarrazin²

¹Unité de Recherches Biomathématiques et Biostatistiques Inserm U 263 and Université Paris 7-2, Place Jussieu 75251 Paris Cedex 05. ²Institut Gustave Roussy, (Department of radiation therapy, pathology and medical statistics), Rue Camille Desmoulins 94000 Villejuif, France.

Tubbiana & al. (1984)

Mathematical Biosciences 219 (2005) 1-14



Centres des activités de Biostatistique
Mathematical Biosciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mbs



Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors

Dominique Barbedos^{a,*}, Asma Benabdallah^{b,1}, Florence Hubert^{b,1}, Federico Verga^{a,b,2}

^aUniversité de la Méditerranée - 13627 St. Charles - FR 135, République Algérie de Marseille, 21, Boulevard Jean Moulin, 13000 Marseille Cedex 9, France

^bUniversité de Provence, LAF (UMR 1083) 39 rue F. Joubert, 13000 Marseille Cedex 03, France

Thèse de F. Verga financée par l'INCA

Les difficultés d'utilisation du modèle

- ▶ Estimer les paramètres.
- ▶ Premier calibrage effectué grâce à l'étude de Tubbiana.
- ▶ Validation sur le petit animal en cours (ANR MEMOREX_ PK).

Confrontation à l'étude de Tubbiana

- ▶ 2648 patientes traitées pour un cancer du sein à l'IGR entre 1954 et 1972.
- ▶ Proportion des patientes qui présentent au moins une métastase visible au moment du diagnostic en fonction de la taille initiale de la tumeur.

Taille tumeur primitive	% calculés par notre modèle	% observés chez Tubbiana
1 - 2.5 cm	25.5%	27%
2.5 - 3.5 cm	44.25%	42%
3.5 - 4.5 cm	60.5%	56.7%
4.5 - 5.5 cm	68.6%	66.5%
5.5 - 6.5 cm	75.5%	72.8%
6.5 - 7.5 cm	78.25%	83.8%
7.5 - 8.5 cm	83.25%	81.3%
>8.5 cm	89.25%	92%

Modèle de prolifération métastatique avec chimio

Barbolosi, Benabdallah, Hubert, Verga (2010)

$\rho(t, x)$ densité de métastases à l'instant $t \in [0, T]$ de taille $x \in [1, b]$

Le nouveau modèle

$$\partial_t \rho + \partial_x (g(t, x) \rho) = 0, \quad t > 0, \quad x \in (1, b)$$

$$\rho(0, t) = \rho_0$$

$$g(t, 1) \rho(t, 1) = \underbrace{\int_1^b \beta(x) \rho(t, x) dx}_{\text{émis par les métastases}} + \underbrace{\tilde{\beta}(x_p)}_{\text{émis par la tumeur primaire ou ce qu'il en reste}}$$

$$x'_p = g(t, x_p)$$

avec

► $g(t, x) = ax \ln\left(\frac{b}{x}\right) - F_{chimio}(t, x)$ vitesse gompertzienne + chimio

Modèle de prolifération métastatique avec chimio

Barbolosi, Benabdallah, Hubert, Verga (2010)

Un pas vers la prise en compte de la variabilité inter-individuelle

- ▶ On simule 10 patientes atteintes de cancer du sein détecté au stade T1N0M0. Taille de la tumeur au moment de la détection 1*gramme*.
- ▶ Utilisation d'un protocole de Viens : 6 cycles de 21 jours (75mg de DTX suivi de 100mg d'EPI).
- ▶ Nombre de métastases visibles ($> 10^8$ cel.) 5 ans après la fin du traitement.

Patientes	m	# métastases	Patientes	m	# métastases
$n^{\circ}1$	1.7×10^{-8}	0	$n^{\circ}6$	7.0×10^{-8}	0
$n^{\circ}2$	1.9×10^{-8}	0	$n^{\circ}7$	1.3×10^{-7}	1
$n^{\circ}3$	2.7×10^{-8}	0	$n^{\circ}8$	2.7×10^{-7}	2
$n^{\circ}4$	5.0×10^{-8}	0	$n^{\circ}9$	4.0×10^{-7}	3
$n^{\circ}5$	6.1×10^{-8}	0	$n^{\circ}10$	6.1×10^{-7}	4

Adapter le nombre de cycles à chaque patiente

m	Protocole de Viens			Protocole optimisé		
	6 cycles 126 jours	9 cycles 189 jours	12 cycles 252 jours	9 cycles 126 jours	13 cycles 182 jours	18 cycles 252 jours
1.3×10^{-7}	1	0	*	0	*	*
2.7×10^{-7}	2	1	0	2	0	*
4.0×10^{-7}	3	2	1	3	1	0
6.1×10^{-7}	5	4	3	4	3	1

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

Croissance tumorale : modèle de Folkman

- ▶ x nombre de cellules tumorales
- ▶ θ capacité angiogénique de la tumeur

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{x}{\theta} \right) = G(x, \theta), \quad \text{où } G(x, \theta) = \left(\begin{array}{c} ax \ln \left(\frac{\theta}{x} \right) \\ cx - d\theta x^{\frac{2}{3}} \end{array} \right)$$

Modèle de croissance métastatique

$\rho(t, x, \theta)$ densité de métastases au temps t , de taille x , de capacité angiogénique θ

- ▶ Transport

$$\partial_t \rho + \operatorname{div}(G(t, X)\rho) = 0, \quad t > 0, \quad X = (x, \theta) \in \Omega$$

- ▶ Loi des naissances

$$-G \cdot \nu(t, \sigma)\rho(t, \sigma) = \underbrace{N(\sigma) \int_{\Omega} \beta(X)\rho(t, X) dX}_{\text{émis par les métastases}} + \underbrace{N(\sigma)\beta(X_p(t))}_{\text{émis par la tumeur primaire}} \quad \sigma \in \partial\Omega$$

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

Croissance tumorale : modèle de Folkman

- ▶ x nombre de cellules tumorales
- ▶ θ capacité angiogénique de la tumeur

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{x}{\theta} \right) = G(t, x, \theta),$$

où

$$G(t, x, \theta) = \left(\begin{array}{l} ax \ln \left(\frac{\theta}{x} \right) - x \mathcal{R}_1(c_{chimio}(t)) \\ \mathcal{R}_2(c_{angio}(t))x - d\theta x^{\frac{2}{3}} - \gamma\theta \mathcal{R}(c_{angio}(t)) \end{array} \right)$$

Modèle de croissance métastatique

$\rho(t, x, \theta)$ densité de métastases au temps t , de taille x , de capacité angiogénique θ

- ▶ Transport

$$\partial_t \rho + \operatorname{div}(G(t, X)\rho) = 0, \quad t > 0, \quad X = (x, \theta) \in \Omega$$

- ▶ Loi des naissances

$$-G \cdot \nu(t, \sigma)\rho(t, \sigma) = \underbrace{N(\sigma) \int_{\Omega} \beta(X)\rho(t, X) dX}_{\text{émis par les métastases}} + \underbrace{N(\sigma)\beta(X_p(t))}_{\text{émis par la tumeur primaire}} \quad \sigma \in \partial\Omega$$

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

- ▶ Obtention d'un nouvel index métastatique pour des combinaisons cytotoxique/anti-angiogénique.

Les constatations médicales

- ▶ Stabilisation de la croissance tumorale grâce aux anti-angiogéniques.
- ▶ Les anti-angiogéniques peuvent provoquer des flambées métastatiques : paradoxe du sunitinib.
- ▶ Gain à longs termes des paradigmes des chimiothérapies métronomiques.

Ebos & al. (2009)

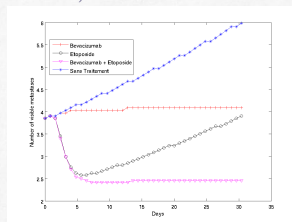
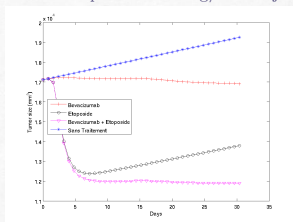
Travail avec N. André

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

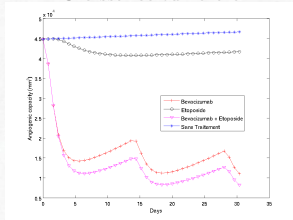
Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

Combinaison Etoposide/Bevacizumab

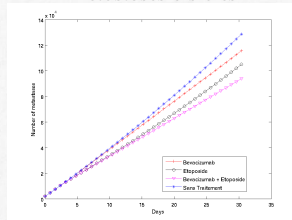
- ▶ Protocole Bevacizumab : 5mg/kg/2 semaines (injection de 90 minutes).
- ▶ Protocole Etoposide : 500mg/m² au jour 1 du cycle (injection de 24h).



Croissance tumorale



Métastases visibles



Capacité angiogénique

Nombre total de métastases

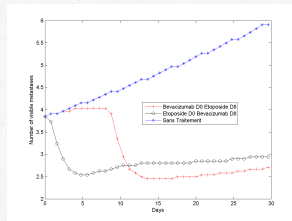
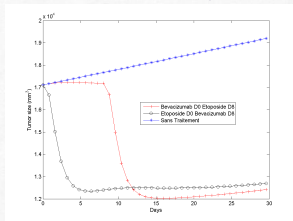
- ▶ Stabilisation de la croissance tumorale due aux anti-angiogéniques

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

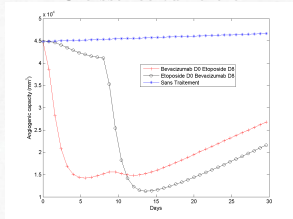
Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

Combinaison Etoposide/Bevacizumab

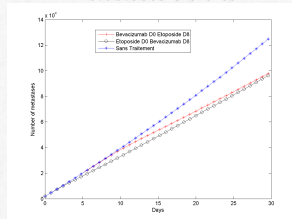
- ▶ Protocole Bevacizumab : 5mg/kg/2 semaines (injection de 90 minutes).
- ▶ Protocole Etoposide : 500mg/m² au jour 1 du cycle (injection de 24h).



Croissance tumorale



Métastases visibles



Capacité angiogénique

- ▶ Influence de l'ordre d'administration

Nombre total de métastases

Un paradoxe des anti-angiogéniques



Cancer Cell
Report

Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis

John M. Ebos,^{1,2} Qinghua R. Liu,¹ William Chiu-Ming Lo,¹ Georg A. Hajnoska,¹ James S. Christensen,¹ and Robert S. Kerbel¹
¹Metastasis and Cancer Biology Research, Sanofi-Schering Health Sciences Center, Kenilworth, New Jersey, 07033, United States
²Department of Molecular Biophysics, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts 02115, United States
*Correspondence: ebos@schering-kenilworth.com
DOI: 10.1016/j.ccr.2009.07.027

ebos & al. (2009)

Observations : paradoxe du sunitinib

- ▶ Accélération métastatique si
 - ▶ on implante des cellules tumorales en intraveineuses.
 - ▶ on implante une tumeur orthoptique, que l'on enlève avant l'injection de sunitinib.
- ▶ Régression métastatique si on regarde son action sur la croissance tumorale.

Traduction au niveau de la modélisation

- ▶ Effet rebond de l'anti-angiogénique sur les métastases

$$\frac{dx}{dt} = ax \log\left(\frac{\theta}{x}\right) - f_{CT}(t)(x - x_{min})^+$$

$$\frac{d\theta}{dt} = c(AA(t))x - dx^{2/3}\theta - eA(t)(\theta - \theta_{min,A})^+ - g_{CT}(t)(\theta - \theta_{min,C})^+$$

$$c(A) = c_M \text{ si } A > A_\tau, c(A) = c \text{ si } A < A_\tau$$

Un paradoxe des anti-angiogéniques



Cancer Cell
Report

Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis

John M. L. Ebos,^{1,2} Qinghua H. Lu,¹ William Crist-Mancoske,¹ George A. Bjarnason,¹ James S. Christensen,¹ and Robert S. D'Amico¹
¹Metastasis and Cancer Biology Research, Sanofi-Schering Health Sciences Center, Toronto, Ontario M9C 5R4, Canada
²Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON M5G 2M4, Canada
*Correspondence: ebos@mednet.schering-kenel.com
DOI: 10.1016/j.ccr.2009.07.027

ebos & al. (2009)

Accélération de la croissance tumorale et du processus métastatique avec un traitement de Sunitinib

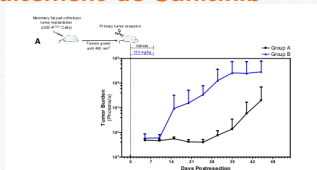
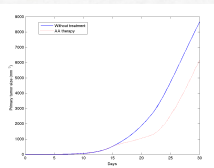
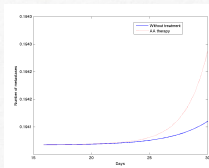


Figure 2. Short-Term Sunitinib Treatment Increases Spontaneous Metastasis and Decreases Survival after Removal of Primary Human Xenograft Tumors

(A) Orthotopically grown Z31/LM2-EGFP⁺ tumors were surgically removed, and SCID mice were treated daily with vehicle (group A) or short-term sunitinib therapy (group B). Biweekly quantification of bioluminescence showed accelerated tumor growth and increased spontaneous metastasis in group B compared with group A. Data are presented as mean \pm SD.



Notre modèle : AA injecté le 15^{ème} jour, i

Réssection le jour 14.5, valeur de A_T faible

Résultats d'Ebos & al.

Un paradoxe des anti-angiogéniques



Case Report

Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis

John M. L. Ebos,^{1,2} Qinghua R. Liu,¹ William Chia-Ming Lee,¹ Georg A. Bjarnason,¹ James S. Christensen,¹ and Robert S. Eckhardt¹

¹Metastasis and Cancer Biology Research, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario M4W 2G5, Canada

²Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A5, Canada

³Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A5, Canada

⁴White Collar Research and Development, La Jolla, California, CA 92037, USA

Correspondence: ebos@mskcc.org

DOI: 10.1016/j.ccr.2009.07.027

ebos & al. (2009)

Accélération de la croissance tumorale et du processus métastatique avec un traitement de Sunitinib

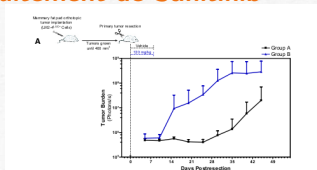
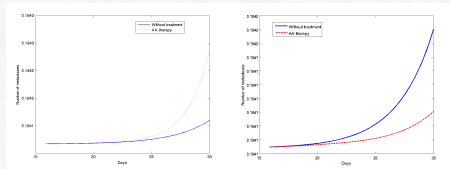


Figure 2. Short-Term Sunitinib Treatment Increases Spontaneous Metastasis and Decreases Survival after Removal of Primary Human Xenograft Tumors

(A) Orthotopically grown 231/LM2-4LUC⁺ tumors were surgically removed, and SCID mice were treated daily with vehicle (group A) or short-term sunitinib therapy (group B). Biweekly quantification of bioluminescence showed accelerated tumor growth and increased spontaneous metastasis in group B compared with group A. Data are presented as mean ± SD.



A_T faible - A_T important

Résultats d'Ebos & al.

Un paradoxe des anti-angiogéniques



Cancer Cell
Report

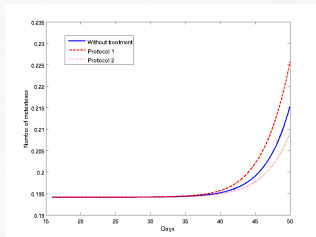
Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis

Alina M.L. Egozi,^{1,2} Cristina R. Lee,¹ William Cruz-Munoz,¹ Georg A. Njenga,¹ James G. Christensen,¹ and Robert S. Taub^{1,3}
¹McGill and Cancer Biology Research, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario M4G 2M6, Canada
²Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON M5G 2M6, Canada
³University Health Network, Toronto, ON M5G 2M6, Canada
*These authors contributed equally to this work
Correspondence: robert.taub@sunnybrook.ca
DOI: 10.1016/j.ccr.2009.07.007

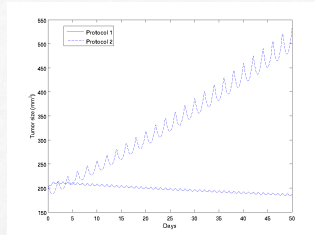
ebos & al. (2009)

Influence du scheduling Paramètres souris et CT : endostatatine (Folkman).

- ▶ Protocole 1 : dose d tous les jours.
- ▶ Protocole 2 : dose 2d tous les deux jours.



Nombre de métastases



Tumeur primaire

Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques

Barbolosi, Benabdallah, Benzekry, Hubert (2009,...)

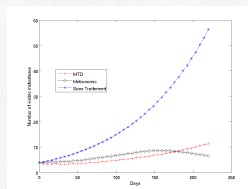
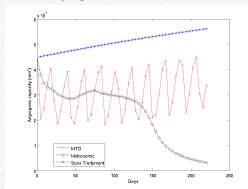
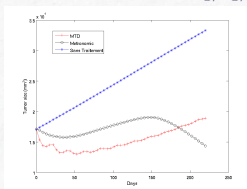
N. André, J.-C. Gentet

Le paradigme des méthodes métronomiques

- ▶ Administrer la chimiothérapie par petites doses plus fréquentes.
- ▶ Limiter ainsi les toxicités, notamment hématologiques.
- ▶ Effet anti-angiogénique de ces thérapies qui permet un “contrôle” de la maladie.
- ▶ In fine, rendre chronique la maladie.

Exemple d'administration métronomique pour un cancer du sein

- ▶ Dose maximale tolérée (MTD) : DTX 100 mg au jour 0.
- ▶ Métronomique pour le DTX : 10 mg par jour.
- ▶ Bevacizumab : 7.5mg/kg/3 semaines (injection de 90 minutes)



Croissance tumorale

Capacité angiogénique

Métastases visibles

- ▶ Gain à long terme des traitements métronomiques.
- ▶ Attention, si la dose du métronomique est trop faible (< 8 mg), le traitement n'est pas efficace.

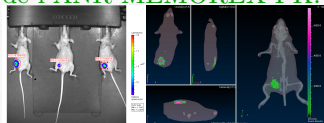
Conclusion

- ▶ On a développé des modèles in silico déjà **très riches**, malgré leur simplicité.
- ▶ Ces modèles font volontairement intervenir peu de paramètres dans le but de pouvoir les utiliser en clinique.
- ▶ Ces modèles sont très flexibles.

Il est fondamental

- ▶ d'avoir une bonne connaissance de la PK/PD des médicaments.
- ▶ de pouvoir identifier les différents paramètres de modèles par le biais de bonnes observations ou covariables.

↪ Une validation de ces modèles sur le petit animal est en cours dans le cadre de l'ANR MEMOREX-PK.



Calliper Ivis spectrum

J. Ciccolini