

Une modélisation mathématique de l'évolution d'un cancer métastatique

Les mathématiques sont en plein essor en cancérologie. Elles pourraient fournir des outils pronostiques de première importance en apportant une information statistique sur un risque de maladie métastatique dont la mise en évidence reste aujourd'hui inaccessible à l'imagerie.

Ce texte est issu de la conférence donnée par Dominique Barbolosi le mercredi 30 mars 2016 à la Bibliothèque nationale de France dans le cadre du cycle « Un texte, un mathématicien ».



© É. Thomas

Lors de la prise en charge d'un patient atteint de cancer, le premier souci des médecins est de différencier une maladie *localisée* d'une maladie *métastatique*. En effet, un des aspects qui font la dangerosité d'un cancer est sa capacité à coloniser d'autres organes par le biais de cellules qui se détachent de la tumeur initiale (dite *tumeur primitive*) et qui vont migrer vers d'autres sites, où elles vont créer, parfois des années plus tard, des cancers dits *secondaires* (les médecins parlent de *récidive* de la maladie). Or, entre une maladie purement limitée au site primitif et une maladie reconnue métastatique, il existe de nombreuses situations dans lesquelles la tumeur pourra être jugée localisée alors qu'elle est déjà diffuse, du fait de l'imperfection des moyens diagnostiques actuels (imagerie médicale, biomarqueurs...) ou de la lo-

calisation particulière de la métastase. Parmi les patients atteints d'un cancer visiblement localisé dont la chirurgie est considérée comme totalement réussie (on dit que la *résection est complète*), certains ont un résidu tumoral nul, pour lesquels un traitement médicamenteux complémentaire (dit *adjuvant*) serait superflu, alors que d'autres ayant une maladie métastatique non identifiable devraient impérativement bénéficier d'un tel traitement.

Depuis la date $t = 0$ d'apparition de la première cellule tumorale à l'origine de la tumeur primitive s'ensuit une période, dite *infraclinique*, pendant laquelle la tumeur reste indétectable (phase cachée). La plus petite lésion détectable par imagerie mesure généralement plus de 5 mm. Étant donné qu'une tumeur mesurant 1 mm^3 est supposée contenir 10^6 cellules, on considère que la plus petite tumeur détectable par imagerie est composée d'au moins 10^8 cellules. Le temps t_0 a été défini comme étant la date du diagnostic (précisément, t_0 est la durée séparant l'apparition de la première cellule can-

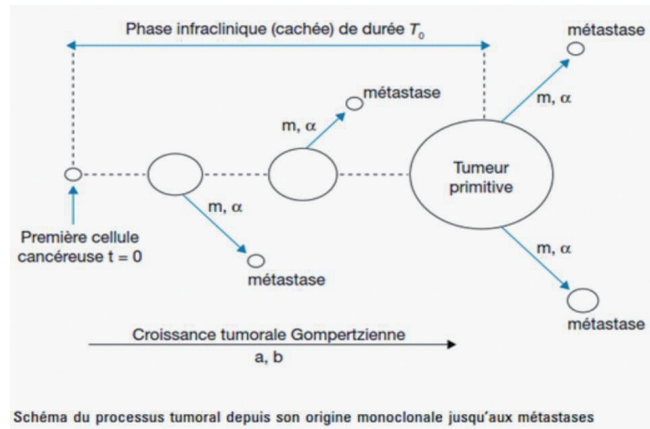
Dominique Barbolosi
est professeur de mathématiques
à l'université d'Aix-Marseille.

céreuse et la découverte de la tumeur primitive, supposée être composée d'au moins 10^8 cellules).

Estimer le nombre de métastases

Tout cancer débutant peut être considéré comme potentiellement métastatique, depuis son origine jusqu'à la date t_0 . Ainsi, la tumeur primitive aura pu essaimer sans qu'aucune des métastases ne soit encore visible lors d'un bilan d'extension, car composées de moins de 10^8 cellules. Il s'avère essentiel d'estimer le nombre de métastases encore non détectables qui émergeront potentiellement dans l'organisme à une date $t_1 > t_0$, c'est-à-dire de prévoir le nombre de métastases composées d'au moins 10^8 cellules, censées exister à la date t_1 (par exemple cinq ans après la chirurgie). Ainsi, une question toujours ouverte est de savoir s'il est possible de forger un nouvel indice qui viendrait compléter les classifications usuelles (TNM, FIGO...) afin de mieux dépister les patients à haut risque de métastases bien que dans un contexte de bilan d'extension tumoral négatif (l'ensemble des examens disponibles ne montrant l'existence d'aucune métastase), post chirurgie.

Le précédent article montre comment élaborer une équation différentielle ordinaire (EDO) permettant de décrire l'évolution de la taille de la tumeur primitive au cours du temps. Il semble alors naturel de chercher si certaines équations mathématiques pourraient plus généralement permettre de décrire l'évolution du processus métastatique dans son ensemble. Peut-on fournir un système d'équations dont la solution serait le nombre de métastases de taille x à chaque instant t ? Des travaux pionniers japonais ont amorcé une première



réponse, approfondie plus récemment par une équipe européenne (voir les deux premières et la dernière références). Des exemples de retombées cliniques concrètes sont décrites dans les deux dernières références.

Le modèle initialement proposé est géré par quatre paramètres, a, b (qui interviennent dans le modèle de croissance de la tumeur primitive), m et α (qui interviennent dans la fonction « d'essaimage » métastatique où ils quantifient le pouvoir métastatique de la tumeur, ils sont donc liés à l'agressivité tumorale). La figure suivante résume l'idée de cette modélisation en schématisant l'histoire du processus métastatique, depuis la naissance de la première cellule cancéreuse jusqu'à la découverte de la tumeur primitive.

La densité des métastases de tailles x (la taille est vue comme le nombre de cellules composant la tumeur) à la date t est représentée par $\rho(x, t)$. Autrement dit, si dx est « petit », le nombre de métastases de tailles comprises entre x et $x + dx$ vaut sensiblement $\rho(x, t)dx$ à la date t . La taille x_p de la tumeur primitive est classiquement décrite par une équation différentielle

Les fondements heuristiques

D'où proviennent ces équations ? Si Δx est « petit », pendant un « court » intervalle de temps Δt , les cellules de tailles x deviennent de taille $x + \phi(x)\Delta t$, et celles de taille $x + \Delta x$ deviennent de taille $x + \Delta x + \phi(x + \Delta x)\Delta t$. Ainsi, à la date $t + \Delta t$, le nombre de métastases de tailles comprises entre $x + \phi(x)\Delta t$ et $x + \Delta x + \phi(x + \Delta x)\Delta t$ vaut à peu près :

$$\rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t)(\Delta x + \phi(x + \Delta x)\Delta t - \phi(x)\Delta t).$$

Il s'ensuit que, à un terme près, que l'on peut supposer négligeable devant le produit $\Delta t \Delta x$, le nombre $\rho(x, t)\Delta x$ vaut environ cette dernière quantité. Un calcul élémentaire montre alors que :

$$\frac{\rho(x, t) - \rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{\phi(x + \Delta x) - \phi(x)}{\Delta x} \rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t).$$

Lorsque Δx tend vers 0, on a $\frac{\rho(x, t) - \rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t)}{\Delta t} = \phi'(x)\rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t)$.

D'autre part, $\rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t) - \rho(x, t) = \phi(x)\Delta t \frac{\partial}{\partial x} \rho(x, t) + \Delta t \frac{\partial}{\partial t} \rho(x, t)$, ce qui donne en combinant ces deux dernières relations :

$$\phi(x) \frac{\partial}{\partial x} \rho(x, t) + \frac{\partial}{\partial t} \rho(x, t) = -\phi'(x)\rho(x + \phi(x)\Delta t, t + \Delta t).$$

En faisant tendre t vers 0, $\phi(x) \frac{\partial}{\partial x} \rho(x, t) + \frac{\partial}{\partial t} \rho(x, t) = -\phi'(x)\rho(x, t)$. C'est exactement l'équation (dite *de transport*) de l'article. On peut la retrouver par des méthodes variationnelles.

Quant à la condition aux limites, par unité de temps, à chaque date t , le nombre de cellules de tailles 1 vaut $\rho(1, t)\phi(1)$. Ce nombre est égal à la somme des cellules métastatiques provenant de chaque tumeur de taille x , soit $\int_1^{+\infty} \rho(x, t)\beta(x)dx$, et des cellules métastatiques provenant de la tumeur primitive.

ordinaire, du type $dx_p / dt = \phi(x_p)$ et la condition $x_p(0) = 1$ (voir un exemple plus loin). Dans cette modélisation, il sera aussi supposé que chaque métastase suit la même loi d'évolution que la tumeur primitive (bien qu'en réalité les métastases se développent souvent plus rapidement que la tumeur primitive). À chaque instant, certaines cellules (métastases) peuvent se détacher d'une tumeur initiale et être emportées par le circuit sanguin ou lymphatique. Ce phénomène de migration peut-être exprimé par une fonction $\beta(x)$ qui quantifie le nombre de cellules tumorales arrachées par unité de temps à une tumeur de taille x . Alors ρ est solution de l'équation différentielle aux dérivées partielles suivante

(voir en encadré) :

$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} + \frac{\partial (\phi(x)\rho(x, t))}{\partial x} = 0,$$

où $\frac{\partial}{\partial Y}$ désigne la dérivation par rapport au paramètre Y , avec la condition $\rho(1, t)\phi(1) = \int_1^{+\infty} \rho(x, t)\beta(x)dx + \beta(x_p)$.

Le modèle de Gompertz, défini par $dx / dt = ax \ln(b / x)$, est utilisé pour décrire l'évolution d'une tumeur. Il est géré par deux paramètres, a et b . Il s'agit d'une équation différentielle à variables séparables, dont la résolution est simple : $x(t) = b(1 - \exp(e^{-at}))$, avec la condition initiale $x(0) = 1$. Lorsque t devient grand, $x(t)$ tend vers la valeur limite b : une tumeur ne peut dépasser une taille limite de b (ce qui fournit au passage une interprétation de ce pa-

ramètre). En pratique, b est estimée à 10^{12} cellules, ce qui correspond à une tumeur d'à peu près 1 kg. La condition aux limites devient alors :

$$\rho(1, t) \phi(1) = \int_1^b \rho(x, t) \beta(x) dx + \beta(x_p).$$

Le développement de métastases est ainsi lié, entre autres, à deux phénomènes biologiques : la diminution du nombre de certaines molécules d'adhésion (telles les cadhérines E, une espèce de colle), et la néo-angiogenèse tumorale (production de vaisseaux par la tumeur elle-même, ce qui lui permet en outre de s'oxygéner et de proliférer). Un choix relativement simple pour β est alors de quantifier le nombre de cellules qui vont migrer par unité de temps, à partir d'une tumeur de taille x , par la fonction puissance $\beta(x) = mx^\alpha$.

L'index métastatique

Une fois les quatre paramètres a, b, m, α fixés, on peut résoudre l'équation aux dérivées partielles (EDP) précédente et obtenir, en théorie, l'état métastatique d'un patient donné à tout instant t . En particulier, il est théoriquement possible de prévoir l'existence de micrométastases (taille $< 10^7$ cellules) actuellement non décelables par imagerie médicale. La résolution de l'EDP permet donc d'obtenir la fonction ρ qui permettra à son tour de calculer le nombre $IM_{b_1}^{b_2}(t)$ de métastases de taille comprise entre b_1 et b_2 ($b_1 < b_2 < b$) à la date t par $IM_{b_1}^{b_2}(t) = \int_{b_1}^{b_2} \rho(x, t) dx$.

En particulier, on définit l'*index métastatique* (IM) à la date t_1 après la chirurgie comme le nombre de métastases de taille $\geq b_1 = 10^8$ censées être présentes et détectables à la date t_1 et dont la valeur est donnée par $IM_{10^8}^{b_2}(t) = \int_{b_1}^{b_2} \rho(x, t) dx$. Cet IM

fournirait donc aux médecins une indication quantitative sur le risque de récurrence, même plusieurs années après la chirurgie.

Cancer du sein : résultats cliniques

Les quatre paramètres a, b, m, α sont spécifiques à chaque patient, pour un type de cancer donné. Une étude de population peut permettre de déterminer les valeurs moyennes (valeurs de population) ainsi que la distribution de ces paramètres dans la population des patients. Dans le cadre du cancer du sein, nous avons cherché à déterminer si l'on pouvait donner une distribution pour ces paramètres, qui permette ensuite par simulation de prédire des observations cliniques publiées afin d'apporter une première validation *in silico* (sur ordinateur) de ce modèle. Dans une étude rétrospective impliquant 2648 patientes atteintes de cancer du sein traitées à l'institut Gustave-Roussy entre 1954 et 1972, Serge Koscielny, Maurice Tubiana et Monique Lè ont déterminé en fonction de la taille initiale de la tumeur la proportion des malades qui ont eu par la suite au moins une métastase.

Comme les auteurs, nous avons considéré les huit plages de tailles suivantes pour la tumeur primitive : de 1 à 2,5, de 2,5 à 3,5... de 7,5 à 8,5 cm et plus grandes que 8,5 cm. Le paramètre a est fixé à 0,000471 et b à 10^{12} (choix correspondant à une tumeur qui aurait un temps de doublement de deux mois ; c'est le temps de doublement moyen pour une tumeur humaine dont la taille maximale serait 1 kg). Pour m et α , on a considéré une répartition normale dans la population des patientes : $m = 2,5 \times 10^{-8}$ et écart type $\sigma_m = 10^{-8}$, $\alpha = 0,48$ et écart type $\sigma_\alpha = 0,3$, ce qui

Taille de la tumeur primitive (cm)	Pourcentages calculés par le modèle	Pourcentages observés dans l'étude rétrospective
1–1,25	25,5	27
2,5–3,5	44,25	42
3,5–4,5	60,5	56,7
4,5–5,5	68,6	66,5
5,5–6,5	75,5	72,8
6,5–7,5	78,25	83,8
7,5–8,5	83,25	81,3
> 8,5	89,25	92

Prévisions des récurrences par le modèle par rapport à celles observées en réalité.

donne les résultats suivants :

Les résultats qui suivent montrent que la variabilité du nombre de métastases chez une patiente peut être décrite par une variabilité sur les paramètres m et α (effets sur l'IM à trois ans à gauche, et à cinq ans à droite). Alors que toutes les patientes sont supposées avoir une maladie localisée (ce qui est traduit par un IM égal à 0 à t_0), celles présentant une faible valeur du paramètre m ne développeraient pas de métastase, alors que celles avec une forte valeur de m seraient à haut risque de développer des métastases (idem pour α).

m	IM à 3 ans	IM à 5 ans
$2,5 \times 10^{-9}$	0	0
$2,5 \times 10^{-8}$	0	0
$2,5 \times 10^{-7}$	0	2
$2,5 \times 10^{-6}$	3	20

Influence du paramètre m .

α	IM à 3 ans	IM à 5 ans
0,2	0	0
0,48	0	0
0,66	0	4
0,8	3	53

Influence du paramètre α .

Le dernier tableau résume les prévisions du modèle cinq ans et dix ans après chirurgie, sans traitement complémentaire par médicament, pour une patiente donnée en fonction de la taille de sa tumeur primitive.

Masse tumorale initiale	$n_1 = 10^9$	$n_2 = 5 \times 10^{10}$	$n_3 = 10^{11}$
IM à 5 ans	0	3	5
IM à 10 ans	1	13	19

Les simulations sont faites pour $m = 2,5 \times 10^{-8}$ et $\sigma = 0,48$. Dans le cas des tumeurs composées de plus de 5×10^{10} cellules, le modèle fait apparaître que le risque de rechute est très important si aucun traitement adjuvant n'a été réalisé. Par ailleurs, même dans le cas d'une patiente avec une faible masse tumorale (10^9 cellules, soit environ 1 g), l'IM à cinq ans est nul, mais à dix ans il est égal à 1, suggérant l'existence d'un risque faible mais non nul de rechute métastatique.

La maladie modifiée par le traitement

Le modèle mathématique pour l'IM peut être modifié de manière à prendre en compte l'effet d'un traitement cytotoxique (chimiothérapies) ou cytostatique (thérapies ciblées), seuls ou combinés (cela a fait l'objet des thèses de Federico Verga et Sébastien Benzékry). Prenons l'exemple de la modélisation de l'effet d'une chimiothérapie sur l'ensemble des cellules cancéreuses.

L'efficacité (et la toxicité !) d'un traitement sera reliée aux taux de concentration de médicament circulant dans le

sang. La *pharmacocinétique* est la partie de la pharmacologie qui s'occupe de prévoir au cours du temps les concentrations circulantes dans le sang d'un médicament, en fonction des modalités d'administration. Elle fournit des modèles d'équations différentielles ordinaires permettant de calculer à chaque instant t la concentration $c(t)$ du médicament administré dans le sang. L'effet du médicament sur chaque tumeur (primitive ou métastase) de taille x peut être alors modélisé en modifiant le modèle de Gompertz comme suit :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \Phi_{chim}(x, c(t)) \\ &= ax \ln \frac{b}{x} - \lambda c(t)x(t),\end{aligned}$$

ce qui signifie qu'une partie des cellules tumorales sont tuées par le médicament (d'où le terme avec le signe « moins » ; $\lambda > 0$ est relatif à l'efficacité du traitement). Ainsi, l'évolution des cellules tumorales sous traitement peut être décrite par cette nouvelle équation différentielle, apte à prendre en compte l'impact d'un protocole d'administration du médicament, défini par la voie d'administration (orale ou intraveineuse), son rythme, ses doses... On cherche alors des protocoles optimaux, qui vont conduire à une masse tumorale la plus faible possible au cours de chaque cycle.

Le nombre de métastases s'obtiendra en considérant l'EDP suivante :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (\Phi_{chim}(x, c(t)) \times \rho)}{\partial x} = 0.$$

À titre d'exemple, plaçons-nous dans le cadre du cancer du sein métastatique et voyons l'effet d'une chimiothérapie de l'association Docétaxel-Épirubicine sur l'évolution de l'IM. Le protocole simulé ici est celui préconisé en clinique courante : administrer deux molécules,

Docétaxel et Epirubicine, durant six cycles de vingt et un jours, avec perfusion d'une heure de 75 mg / m² pour le Docétaxel, suivi d'une heure de repos puis d'une perfusion de quinze minutes de 100 mg / m² pour l'Épirubicine au premier jour de chaque cycle (avec une surface corporelle moyenne de 1,75 m²). Les paramètres de la croissance de la loi de Gompertz sont fixés à $a = 0,000471$, $b = 1012$ et $\alpha = 2/3$. La masse tumorale initiale a été fixée à 30 g. Quatre valeurs de m ont été tirées aléatoirement. On a calculé, dans chacun de ces cas, l'évolution de l'IM à un an et à deux ans après la fin d'un traitement commun de six cycles de chimiothérapie (la durée du traitement est donc ici estimée à cent vingt-six jours). En fait, afin de proposer des protocoles d'administration réalistes, il faut modéliser aussi les effets toxiques concomitant et rechercher, parmi les protocoles efficaces, ceux qui préservent des toxicités hématologiques (qui maintiennent les concentrations circulantes, par exemple des neutrophiles et des plaquettes, au-dessus d'un certain seuil physiologiquement acceptable fixé par le médecin). Ainsi la recherche de protocoles d'administration optimaux se ramène à un problème mathématique d'optimisation avec contraintes (voir la troisième référence).

On constate que le traitement devrait être adapté en fonction du paramètre m . Il est illusoire d'avoir un même protocole d'administration pour tous ! Aussi, le développement d'outils diagnostiques, pronostiques et prédictifs en oncologie clinique doit, à terme, participer à l'établissement d'une médecine personnalisée intégrant les spécificités de chaque patient et de chaque maladie. Les progrès de l'imagerie médicale et de la génétique

m	IM, au moment du diagnostic	IM, 1 an après la fin du traitement	IM, 2 ans après la fin du traitement
$2,1 \times 10^{-5}$	2	0	1
$3,8 \times 10^{-5}$	3	0	1,6
$5,4 \times 10^{-5}$	4	0	2,3
$7,6 \times 10^{-5}$	6	1	3
$8,3 \times 10^{-5}$	7	1,5	3,6

Effet d'une même chimiothérapie en fonction du paramètre m .

sont nombreux : en oncogénétique (pour mieux caractériser la maladie), en pharmacogénomique (pour choisir une molécule adaptée), en pharmacogénétique (pour choisir des doses mieux adaptées) ; ils ont déjà permis d'optimiser la stratégie thérapeutique optimale. À leur côté, les mathématiques appliquées au cancer pourraient également fournir des outils

pronostiques de première importance, notamment en apportant une information statistique sur un risque de maladie métastatique encore en phase infraclinique et dont la mise en évidence demeure inaccessible à l'imagerie.

L'estimation pour chaque patient des paramètres a , b , m , α mobilise d'autres domaines des mathématiques, comme l'*homologie persistante* (qui permet d'attribuer des formes à des objets, indépendamment des échelles). À terme, ces travaux en collaboration avec Daniel Bennequin et Florence Hubert s'inscrivent dans l'établissement d'une approche plus rationnelle et personnalisée des traitements, par l'utilisation et la mise à disposition d'outils mathématiques *via* des logiciels. Les mathématiques sont actuellement en plein essor en médecine !

D.B.

RÉFÉRENCES :

- *A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors*. Kazuro Iwata, Kohkichi Kawasaki et Nanako Shigesada, *Journal of Theoretical Biology* 203, 2000.
- *Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors*. Dominique Barbolosi, Assia Benabdallah, Florence Hubert et Federico Verga, *Mathematical Biosciences* 218, 2009.
- *Mathematical modeling of tumor growth and metastatic spreading: validation in tumor-bearing mice*. Niklas Hartung, Séverine Mollard, Dominique Barbolosi, Assia Benabdallah, Guillemette Chapuisat, Gérard Henry, Sarah Giacometti, Athanassios Iliadis, Joseph Ciccolini, Christian Faivre et Florence Hubert. *Cancer Research* 74 (22), 2014.
- *Modeling spontaneous metastasis following surgery: an in vivo–in silico approach*. Sébastien Benzekry, Amanda Tracz, Michalis Matri, Ryan Corbelli, Dominique Barbolosi, John Ebos, *Cancer Research* 76(3), 2016.
- *Modélisation du risque d'évolution métastatique chez les patients supposés avoir une maladie localisée*. Dominique Barbolosi, Federico Verga, Benoît You, Assia Benabdallah, Florence Hubert, Christian Faivre, Cédric Mercier et Joseph Ciccolini, *Oncologie* 13 (8), 2011.
- *Revisiting dosing regimen using PK/PD modeling: the MODEL1 phase I/II trial of docetaxel plus epirubicin in metastatic breast cancer patients*. Émilie Hénin, Christophe Meille, Dominique Barbolosi, Benoît You, Jérôme Guitten, Athanassios Iliadis, Gilles Freyer, *Breast Cancer Research and Treatment* 156, 2016.