

Modèle d'évolution pour une population de tumeurs métastatiques - Simulations numériques

A. Devys

INRIA Nord-Europe - Laboratoire Paul PAINLEVE

Equipe projet **SIMP**AF

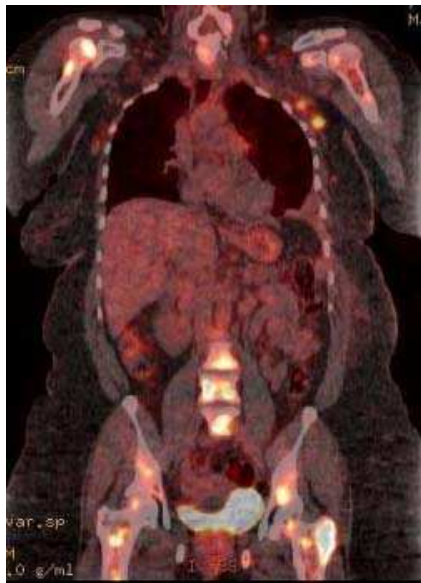
Simulation et **M**odèles pour les **P**articules et les **F**luides.

Groupe de travail - Ker Lann, 1 octobre 2008



Mathématiques et Cancer

- ▶ J.Clairembault & B.Perthame, équipe projet BANG (IdF) :
chronothérapie
- ▶ B.Ribba (Lyon) : croissance tumorale
- ▶ D.Barbolosi, A.Iliadis, C.Meille
A.Benabdallah, F.Hubert, F.Verga ... (Marseille) :
chimiothérapie, toxicité



Définition

Une métastase est la croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint.

Définition

Une métastase est la croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint.

- ▶ Difficultés rencontrées par les médecins :
 - ▶ les limites de l'imagerie médicale ;
 - ▶ mise en place difficile d'expérimentations *in vivo* et même *in vitro*.

Définition

Une métastase est la croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint.

- ▶ **Difficultés rencontrées par les médecins :**
 - ▶ les limites de l'imagerie médicale ;
 - ▶ mise en place difficile d'expérimentations *in vivo* et même *in vitro*.
- ▶ **Objectif** : décrire la population de métastases au cours du temps en fonction de leurs tailles.

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Le modèle.

Ref :

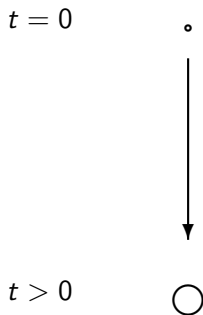
K.Iwata,K.Kawasaki et N.Shigesada,

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

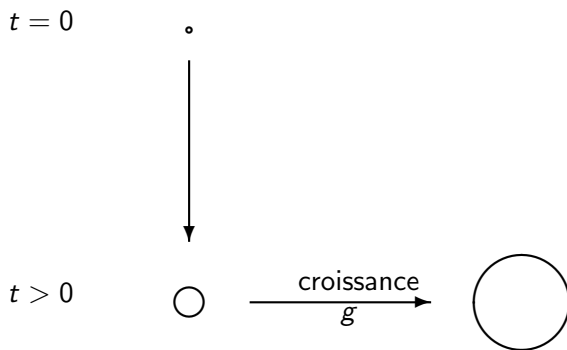
Le modèle.

$$t = 0 \quad \bullet$$

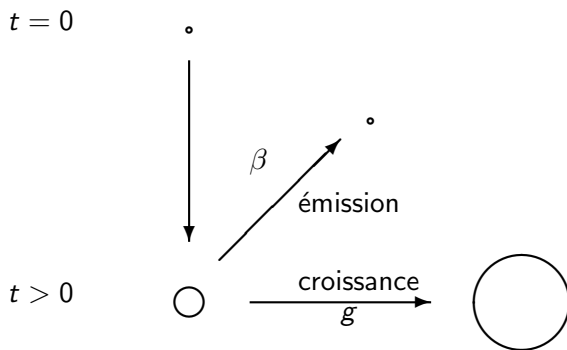
Le modèle.



Le modèle.



Le modèle.



Les hypothèses.

Population de tumeurs structurée par leur taille : x ;

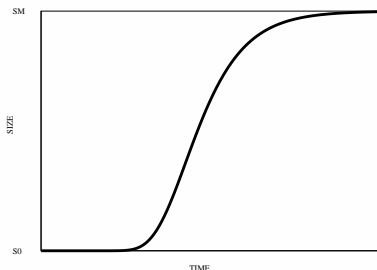
Les hypothèses.

Population de tumeurs structurée par leur taille : x ;

1. Chaque tumeur croît au taux de Gompertz $g(x)$ qui dépend de sa taille ;
2. chaque tumeur émet des cellules tumorales (tumeurs de taille 1) au taux $\beta(x)$ qui dépend de sa taille.
3. on ne prend pas en compte de traitement médical (chimiothérapie, radiothérapie, ...).

Le taux de Gompertz

- ▶ loi empirique



- ▶ $x = b^{1-e^{-at}}$
- ▶ d'où $g(x) = ax \ln \left(\frac{b}{x} \right)$

- ▶ Existence de modèles prenant en compte les étapes du cycle cellulaire (phase quiescente, mitotique, de duplication...) et la mort des cellules tentant d'expliquer ce choix

Le taux d'émission β

- ▶ On suppose que la tumeur est vascularisée en surface ;
- ▶ le taux d'émission est alors proportionnel à la surface de la tumeur :

$$\beta(x) = mx^\alpha, \quad \text{avec } \alpha = 2/3$$

Equations

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho + \partial_x (g\rho) = 0, \\ \rho(x, 0) = 0, \\ g(1)\rho(t, 1) = \int_1^b \beta(x)\rho(x, t)dx + \beta(x_p(t)), \end{array} \right.$$

avec :

Equations

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho + \partial_x (g\rho) = 0, \\ \rho(x, 0) = 0, \\ g(1)\rho(t, 1) = \int_1^b \beta(x)\rho(x, t)dx + \beta(x_p(t)), \end{array} \right.$$

avec :

- ▶ $g(x) = ax \ln \frac{b}{x}$ le taux de croissance par unité de temps ,
- ▶ $\beta(x) = mx^\alpha$ le taux d'émission de cellules métastatiques par une tumeur de taille x ,
- ▶ $\rho(x, t)$ la répartition des tumeurs de taille x à l'instant t ,
- ▶ $x_p(t) = b^{1-e^{-at}}$ la taille de la tumeur initiale.

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Formulation explicite de la solution

Par un calcul de transformée de Laplace :

$$\rho(x, t) = \frac{a}{mb^\alpha \ln b} \frac{1}{x} \sum_{k=1}^{\infty} e^{\lambda_k t} \left(1 - \frac{\ln x}{\ln b}\right)^{\lambda_k/a-1} \frac{1}{c(\lambda_k)},$$

Formulation explicite de la solution

Par un calcul de transformée de Laplace :

$$\rho(x, t) = \frac{a}{mb^\alpha \ln b} \frac{1}{x} \sum_{k=1}^{\infty} e^{\lambda_k t} \left(1 - \frac{\ln x}{\ln b}\right)^{\lambda_k/a - 1} \frac{1}{c(\lambda_k)},$$

avec λ_k les racines de :

$$\frac{a}{m} \lambda_k = F\left(1, \frac{\lambda_k}{a} + 1; \alpha \ln b\right) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\left(\frac{\lambda_k}{a} + 1\right) \dots \left(\frac{\lambda_k}{a} + n\right)} (\alpha \ln b)^n,$$

et

$$c(\lambda_k) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-\alpha \ln b)^n}{n! \left(\frac{\lambda_k}{a} + n\right)^2}.$$

Un problème équivalent

Un problème équivalent

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho + \partial_x (g(x)\rho) = 0, \\ \rho(x, 0) = 0, \\ g(1)\rho(t, 1) = \int_1^b \beta(x)\rho(x, t)dx + \beta(x_p(t)). \end{array} \right.$$

Un problème équivalent

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho + \partial_x (g(x)\rho) = 0, \\ \rho(x, 0) = \delta_{x=1}, \\ g(1)\rho(t, 1) = \int_1^b \beta(x)\rho(x, t) dx. \end{array} \right.$$

Un problème équivalent

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho + \partial_x (g(x)\rho) = 0, \\ \rho(x, 0) = \delta_{x=1}, \\ g(1)\rho(t, 1) = \int_1^b \beta(x)\rho(x, t) dx. \end{array} \right.$$

- ▶ Il existe une unique solution à ce problème dans $C^0(0, T; \mathcal{M}^1 - weak - *)$.
- ▶ Ce problème est équivalent au précédent.

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Equations de type Mc-Kendrick Von Foerster

- ▶ Elles sont de la forme :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} n(t, y) + \frac{\partial}{\partial y} V(y)n(t, y) + d(y)n(t, y) = 0, \\ n(t, 0) = \int_0^{\infty} B(y')n(t, y')dy'. \end{cases}$$

- ▶ Par exemple, dans le cas d'une croissance exponentielle on aurait $V(y) = ay$. On trouve aussi $V(y) = ay^{1-\gamma}$.
- ▶ Le cas $V \equiv 1$ est traité par B.Perthame et P.Michel.
- ▶ Ici la vitesse s'annule en b .

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Le problème aux valeurs propres

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial x}(g(x)N(x)) + a\lambda N(x) = 0, \\ g(1)N(1) = \int_1^b \beta(y)N(y)dy, \\ -g(x)\frac{\partial}{\partial x}\Phi(x) + a\lambda\Phi(x) = \Phi(1)\beta(x), \\ \lambda > 0, \quad N(x) \geq 0, \quad \Phi(x) \geq 0, \quad \int_1^b N\Phi = 1, \quad \int_1^b N = 1. \end{array} \right.$$

On montre qu'il y a existence et unicité d'un triplet (N, λ_0, Φ) solution de ce problème.

Entropie relative généralisée (P.Michel, B.Perthame)

Pour toute fonction H convexe, on a :

$$\begin{aligned}
 -D_H &= \frac{d}{dt} \int_1^b \Phi(x) N(x) H \left(\frac{\rho(x, t) e^{-\lambda_0 t}}{N(x)} \right) dx = \\
 &g(1) N(1) \Phi(1) \left[H \left(\int_1^b \frac{\rho e^{-\lambda_0 t}}{N} d\mu(x) \right) - \int_1^b H \left(\frac{\rho e^{-\lambda_0 t}}{N} \right) d\mu(x) \right] \leq 0,
 \end{aligned}$$

Entropie relative généralisée (P.Michel, B.Perthame)

Pour toute fonction H convexe, on a :

$$-D_H = \frac{d}{dt} \int_1^b \Phi(x) N(x) H \left(\frac{\rho(x, t) e^{-\lambda_0 t}}{N(x)} \right) dx =$$

$$g(1) N(1) \Phi(1) \left[H \left(\int_1^b \frac{\rho e^{-\lambda_0 t}}{N} d\mu(x) \right) - \int_1^b H \left(\frac{\rho e^{-\lambda_0 t}}{N} \right) d\mu(x) \right] \leq 0,$$

où :

$$d\mu(x) = \frac{\beta(x) N(x)}{g(1) N(1)} dx$$

est une mesure de probabilité.

Conséquences

1. Une loi de conservation :

$$\int_1^b \Phi(x) \rho(x, t) e^{-\lambda_0 t} dx = \int_1^b \Phi(x) \rho_0(x) dx$$

2. Bornes L^∞ :

$$cN(\cdot) \leq \rho_0(\cdot) \leq CN(\cdot) \implies cN(\cdot) \leq \rho(t, \cdot) e^{-\lambda_0 t} \leq CN(\cdot)$$

3. Bornes $L^p(\Phi(x)N(x)dx)$.
4. Comportement asymptotique :

$$\rho(\cdot, t) \sim_{t \rightarrow \infty} \text{Cste. } e^{\lambda_0 t} N(\cdot).$$

λ_0 est appelé taux Malthusien.

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Premières remarques (1/2)

1. le domaine est très grand :

$$x \in [1, b], \text{ avec } b \simeq 10^{11}$$

Premières remarques (1/2)

1. le domaine est très grand : \implies 1. changement de variable
 $x \in [1, b]$, avec $b \simeq 10^{11}$ $y = \ln\left(\frac{b}{x}\right)$

Premières remarques (1/2)

1. le domaine est très grand : \implies 1. changement de variable
 $x \in [1, b]$, avec $b \simeq 10^{11}$
 $y = \ln\left(\frac{b}{x}\right)$
2. la condition au bord non locale est très grande

Premières remarques (1/2)

1. le domaine est très grand : \implies 1. changement de variable
 $x \in [1, b]$, avec $b \simeq 10^{11}$
 $y = \ln\left(\frac{b}{x}\right)$
2. la condition au bord non locale est très grande \implies 2. choix du schéma WENO
(Weighted Essentially Non-Oscillatory)

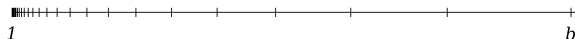
Premières remarques (2/2)

- ▶ Après le changement de fonction inconnue

$v(y, t) = be^{-y}\rho(y, t)$, on obtient les équations suivantes :

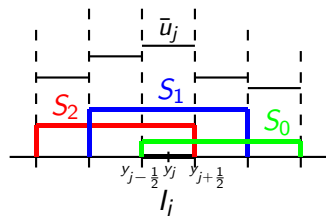
$$\begin{cases} \partial_t v - \partial_y(ayv) = 0, \\ v(y, 0) = 0, \\ a \ln b v(\ln b, t) = \int_0^{\ln b} mb^\alpha e^{-\alpha y} v(y, t) dy + \beta(x_p(t)). \end{cases}$$

- ▶ on a le maillage suivant



WENO (1/2)

- ▶ méthode de **volumes finis**

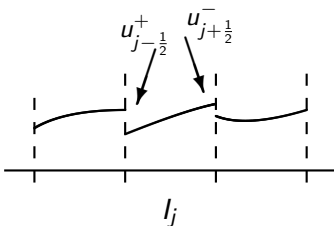


- ▶ sur chaque fenêtre on construit un polynôme de degré 2 : p_r , $r = 0, 1, 2$, tels que $\forall r = 0, 1, 2, \forall j$ tq $I_j \subset S_r$,

$$\frac{1}{\Delta y} \int_{I_j} p_r = \bar{v}_j.$$

- ▶ puis on reconstruit :

$$u_{j+\frac{1}{2}}^- = \sum_{r=0}^2 \omega_r p_r(y_{j+\frac{1}{2}})$$



WENO (2/2) - Calcul des poids

- ▶ Dans le cas régulier, $\omega_r = d_r$ avec :

$$d_0 = \frac{2}{10}, \quad d_1 = \frac{3}{5}, \quad d_2 = \frac{1}{10}$$

- ▶ Dans le cas général, on calcule des **indicateurs de régularité**, β_i (plus β_i est petit, plus la fonction est régulière),
- ▶ et on pose :

$$\alpha_r = \frac{d_r}{(\epsilon + \beta_r)^2} \quad \text{et} \quad \omega_r = \frac{\alpha_r}{\alpha_0 + \alpha_1 + \alpha_2}$$

Le flux

- On utilise le flux de **Lax-Friedrichs** :

$$\hat{f}(u_{j+\frac{1}{2}}^-, u_{j+\frac{1}{2}}^+) = \frac{1}{2} \left[-ay_{j+\frac{1}{2}}(v_{j+\frac{1}{2}}^- + v_{j+\frac{1}{2}}^+) - \gamma(v_{j+\frac{1}{2}}^+ - v_{j+\frac{1}{2}}^-) \right]$$

où $\gamma = \max | -ay | = a \ln b$ est une constante.

Méthode d'intégration

- ▶ On a besoin d'une méthode d'intégration numérique au moins d'ordre 5 : on utilise la **méthode de Milne** (formule de quadrature de Newton-Cotes).
- ▶ La formule de quadrature exige la valeur de la fonction aux noeuds du maillage, or notre schéma est un schéma aux volumes finis.
- ▶ Afin de récupérer les valeurs aux noeuds à partir des valeurs moyennes sur chaque cellule, on utilise à nouveau la reconstruction WENO.

Discrétisation en temps

- ▶ On utilise une discrétisation de **Runge-Kutta** d'ordre 4.

Calcul des valeurs propres.

$$\rho(x, t) = \frac{a}{mb^\alpha \ln b} \frac{1}{x} \sum_{k=1}^{\infty} e^{\lambda_k t} \left(1 - \frac{\ln x}{\ln b}\right)^{\frac{\lambda_k}{a} - 1} \frac{1}{c(\lambda_k)},$$

avec λ_k les racines de :

$$\frac{1}{m} \lambda_k = F\left(1, \frac{\lambda_k}{a} + 1; \alpha \ln b\right) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\left(\frac{\lambda_k}{a} + 1\right) \dots \left(\frac{\lambda_k}{a} + n\right)} (\alpha \ln b)^n,$$

Par la méthode de la sécante, on obtient :

$$\frac{\lambda_0}{a} = 2.03$$

Calcul des valeurs propres.

$$\rho(x, t) = \frac{a}{mb^\alpha \ln b} \frac{1}{x} \sum_{k=1}^{\infty} e^{\lambda_k t} \left(1 - \frac{\ln x}{\ln b}\right)^{\frac{\lambda_k}{a} - 1} \frac{1}{c(\lambda_k)},$$

avec λ_k les racines de :

$$\frac{1}{m} \lambda_k = F\left(1, \frac{\lambda_k}{a} + 1; \alpha \ln b\right) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\left(\frac{\lambda_k}{a} + 1\right) \dots \left(\frac{\lambda_k}{a} + n\right)} (\alpha \ln b)^n,$$

Par la méthode de la sécante, on obtient :

$$\frac{\lambda_0}{a} = 2.03$$

La constante $c(\lambda_0)$ est donnée par une série alternée, on peut donc l'évaluer numériquement en contrôlant le reste.

Approximation de la solution

Calcul approché de la solution :

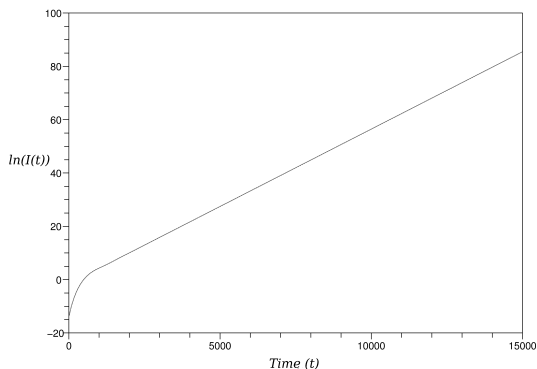
$$\alpha = 0.663; a = 0.00286; m = 5.3 \times 10^{-8}; \Delta y = \frac{\ln b}{2000}$$

Le taux malthusien

- ▶ Puisque $\int_1^b \rho(x, t) dx \sim e^{\lambda_0 t} \int_1^b N_0(x) dx = C.e^{\lambda_0 t}$, le logarithme de cette intégrale doit tendre vers une fonction affine du temps de pente λ_0 .

Le taux malthusien

- Puisque $\int_1^b \rho(x, t) dx \sim e^{\lambda_0 t} \int_1^b N_0(x) dx = C.e^{\lambda_0 t}$, le logarithme de cette intégrale doit tendre vers une fonction affine du temps de pente λ_0 .

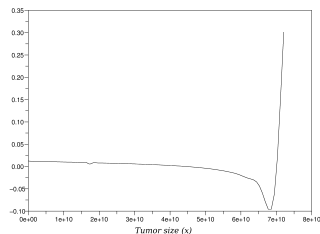
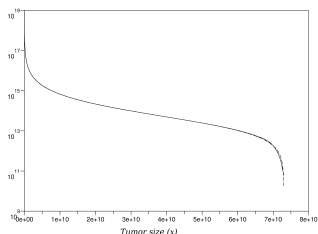


Conservation du profil asymptotique

- ▶ Si on prend comme condition initiale le vecteur propre, il doit croître exponentiellement au taux λ_0 au cours du temps.

Conservation du profil asymptotique

- ▶ Si on prend comme condition initiale le vecteur propre, il doit croître exponentiellement au taux λ_0 au cours du temps.



Une description par génération

Calcul par génération :

$$6 \text{ générations}; \alpha = 0.663; a = 0.00286; m = 5.3 \times 10^{-8}; \Delta y = \frac{\ln b}{2000}$$

Plan de l'exposé

Le Modèle

Premiers résultats

Formulation explicite

Un problème équivalent

Equations de type McKendrick - Von Foerster

Problème aux valeurs propres et entropie

Simulations numériques

Description du schéma

Estimation de l'asymptotique théorique

Résultats numériques

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

- ▶ Mise en évidence de l'existence d'un taux Malthusien ;
- ▶ nécessité d'un schéma d'ordre élevé ;
- ▶ numériquement, pour $t \geq 2000$ jours $\simeq 5.5$ ans le profil asymptotique est une bonne approximation de la solution ;
- ▶ Ce modèle est extrêmement simplifié, notamment concernant la modélisation de la croissance tumorale.

Merci de votre attention.