

Mathématique et Médecine

Cinétique tumorale : quelques chiffres

Plus petite tumeur décelable par scanner 10^8 cellules

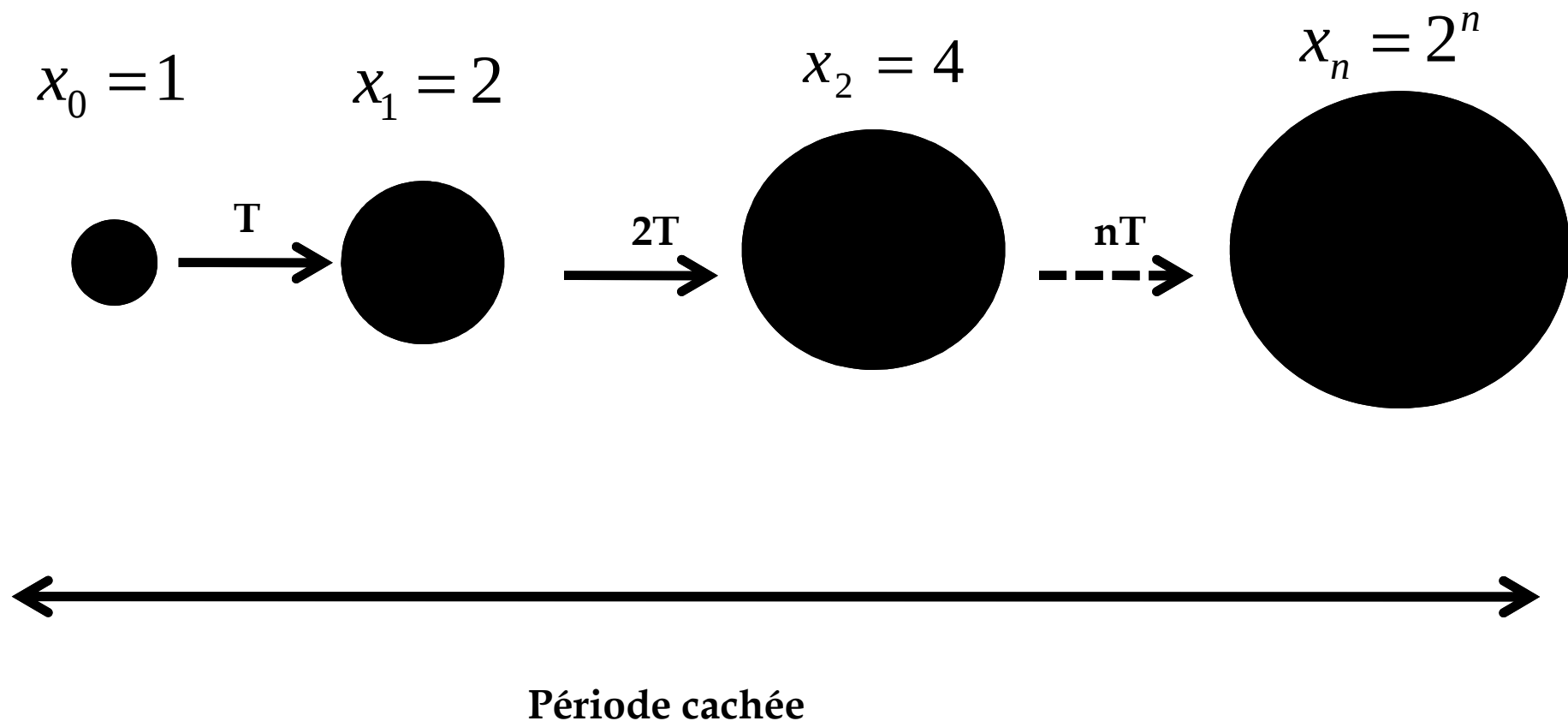
Plus petite tumeur palpable 10^9 cellules,
de l'ordre de 1 gramme.

Plus grosse tumeur observable 10^{12} cellules = 1kg

1 mm³ contient 10^6 cellules

Une modélisation de la cinétique tumorale

Donnée clinique : le temps de doublement = T



Un modèle

Au temps $t_n = nT$ le nombre x_n de cellules est :

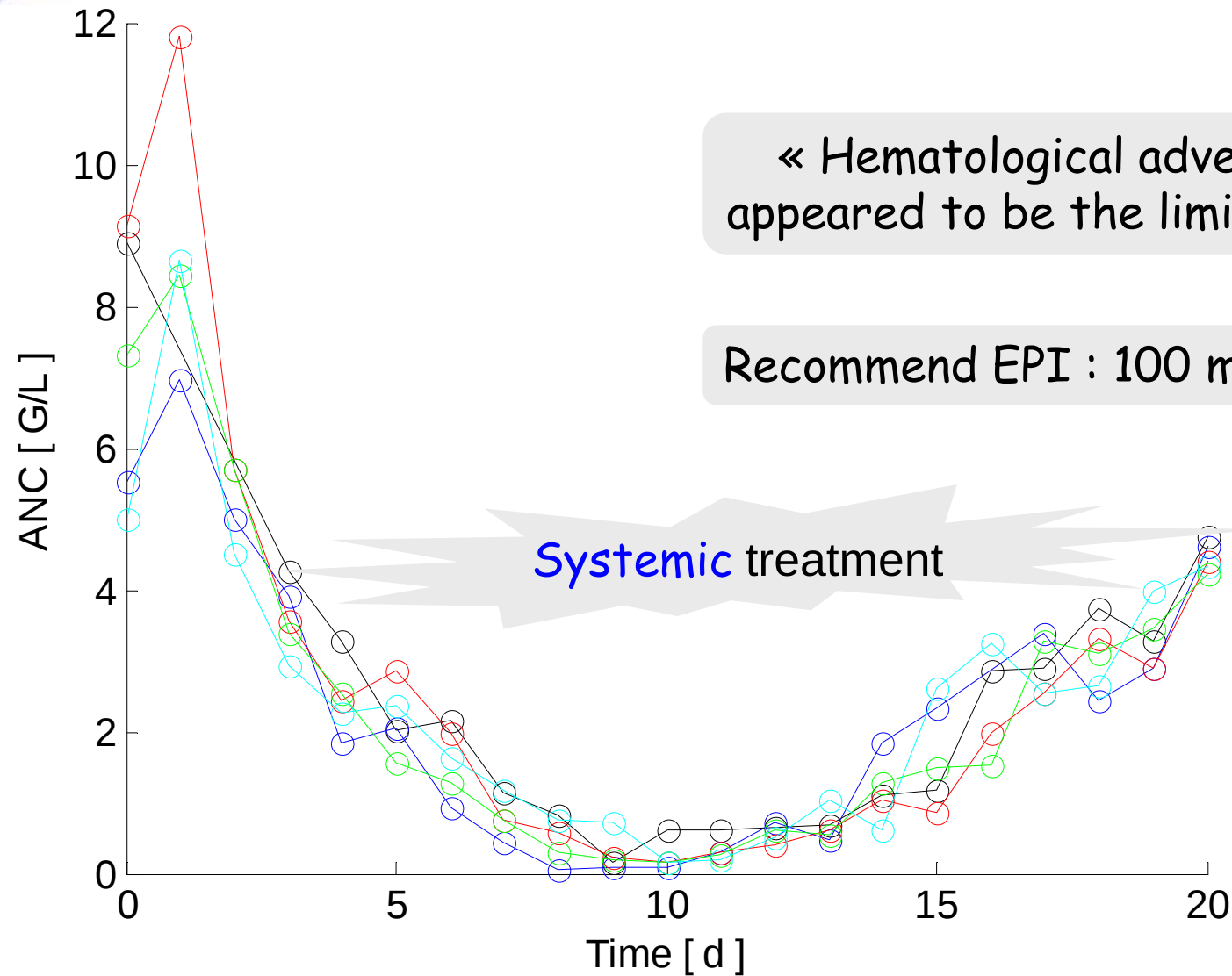
$$N(t_n) = 2^n = 2^{\frac{nT}{T}} = 2^{\frac{t_n}{T}}$$

Prolongement « heuristique »

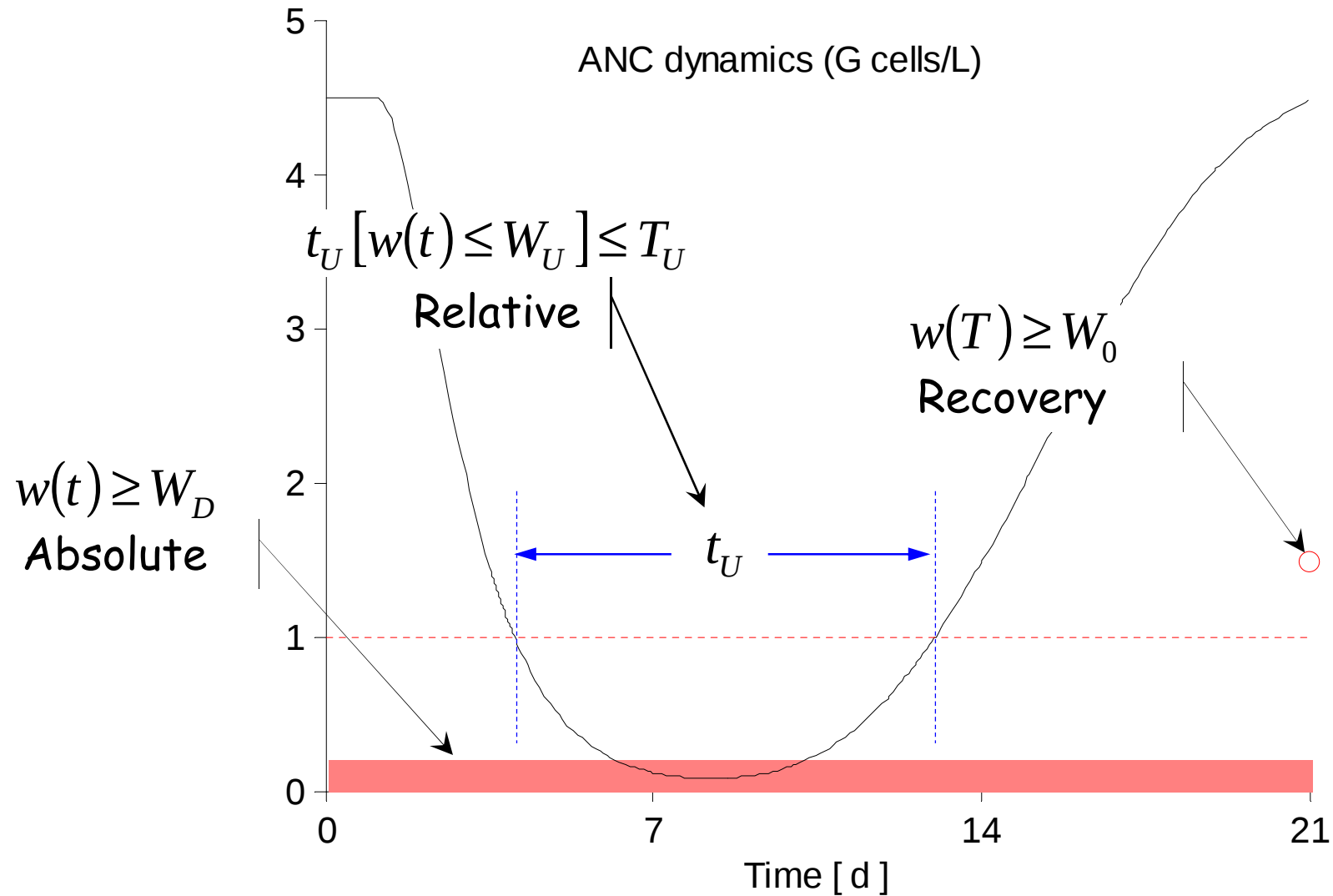
$$N(t) = 2^{\frac{t}{T}}$$

$$N(t) = N_0 2^{\frac{t}{T}}$$

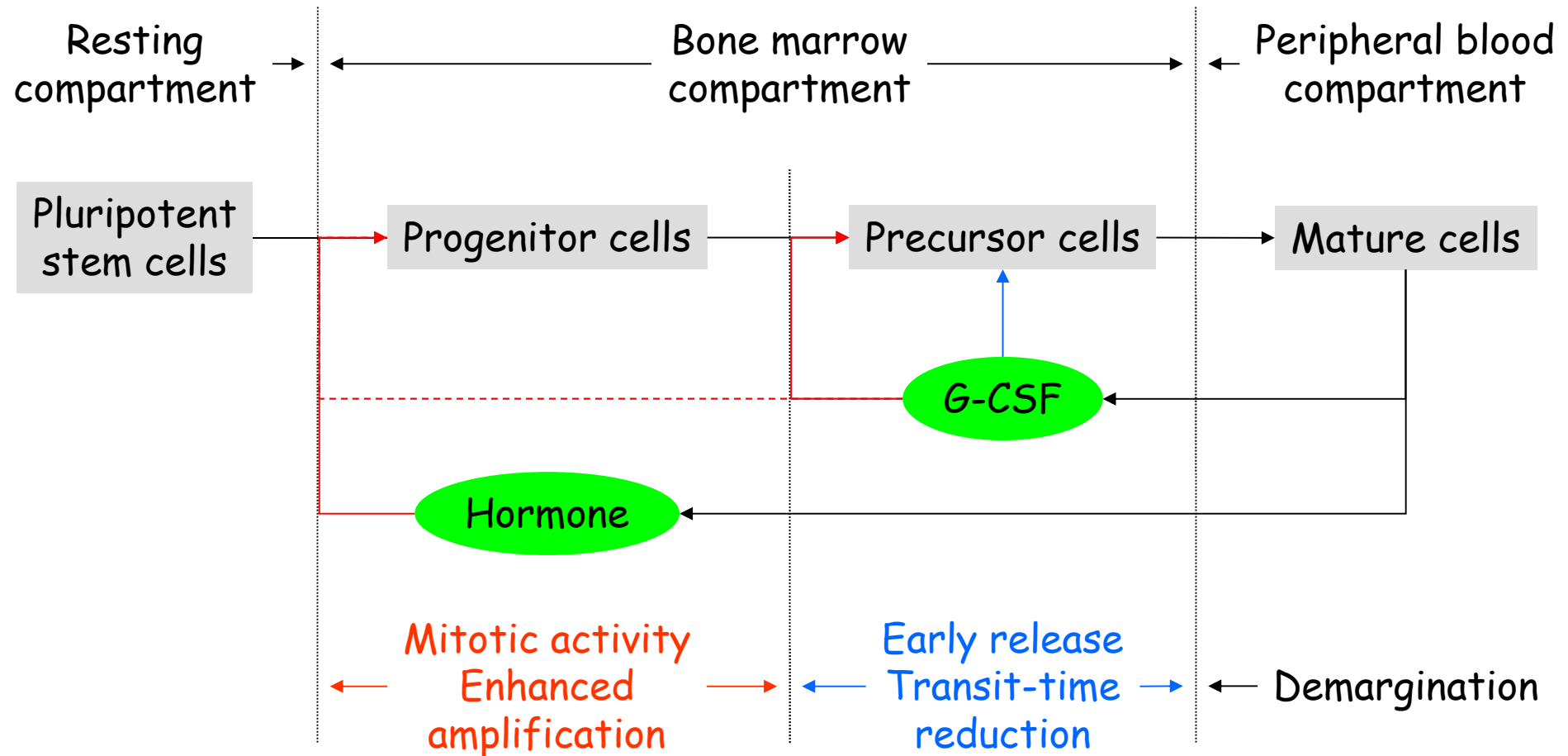
Toxicités observées



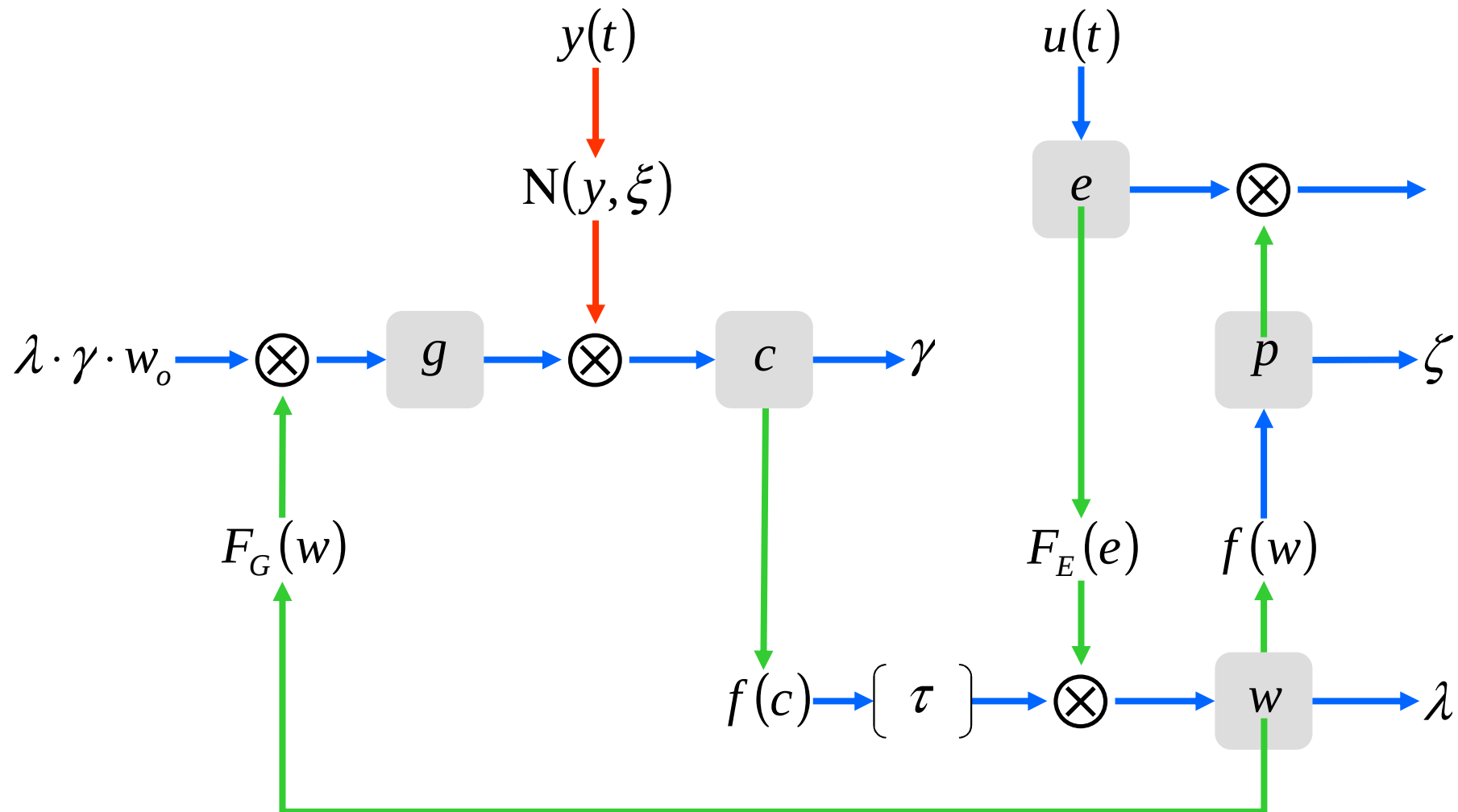
Profil d'hématotoxicité



Hématopoïèse



Complex (regulated+nonlinear) system



Equations : hématotoxicités + G-CSF

$$\begin{aligned}\frac{dp(t)}{dt} &= T \cdot R(w) \cdot M(c) - N(c) \cdot p(t) - \gamma \cdot p(t) & p(\tau \leq t < 0) &= p_0 \\ \frac{dw(t)}{dt} &= A(g) \cdot p(t - \tau) - \lambda \cdot w(t) & w(0) &= w_0\end{aligned}$$

$p(t)$ p_0 : precursor cells

$w(t)$ w_0 : mature cells

$M(c)$: indirect toxicity

$N(c)$: direct toxicity

$R(w)$: cytokine regulation

$A(g)$: G - CSF amplification

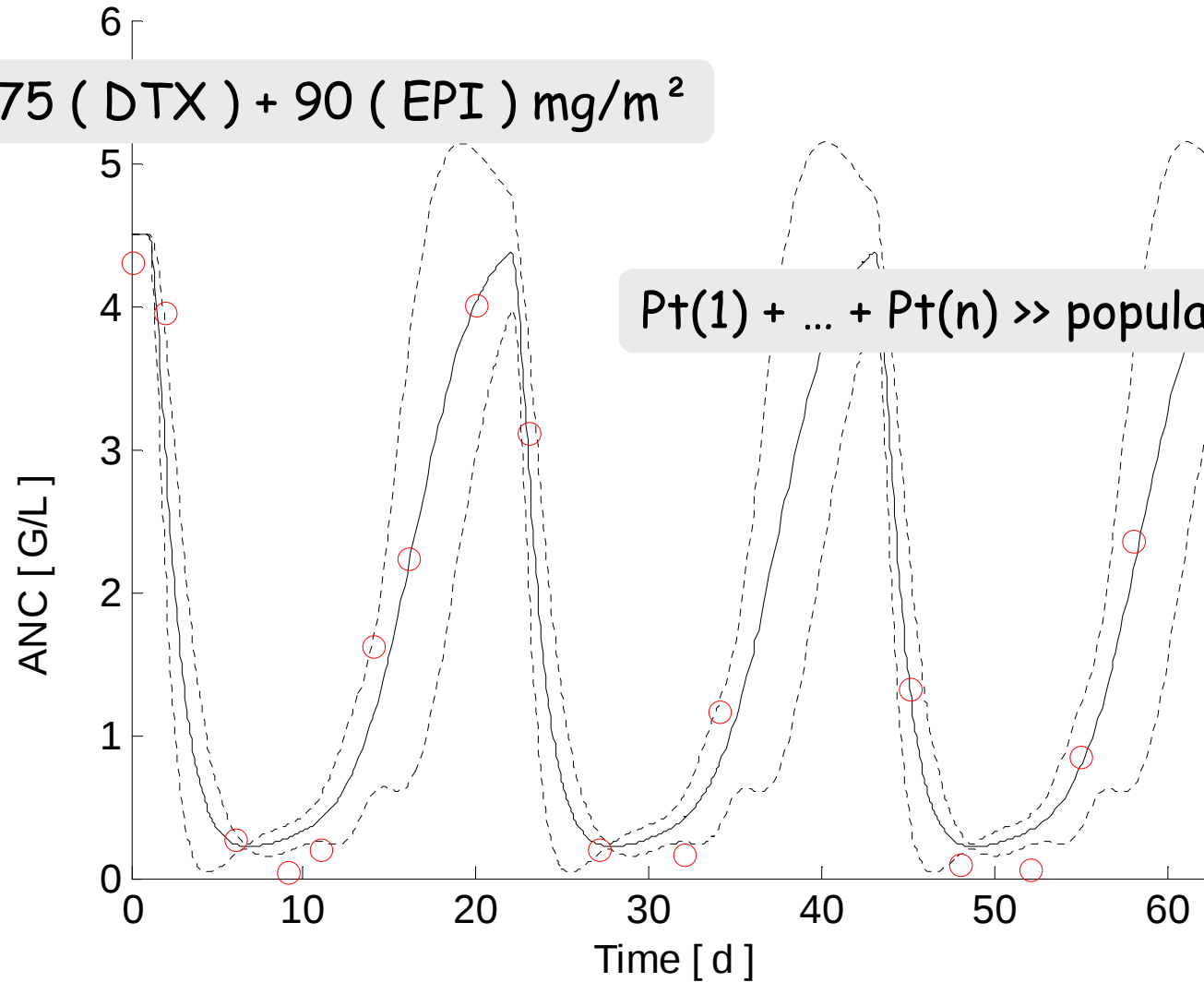
τ : maturation delay

$c = c(D, t)$: drug conc.

$g = g(U, t)$: G - CSF conc.

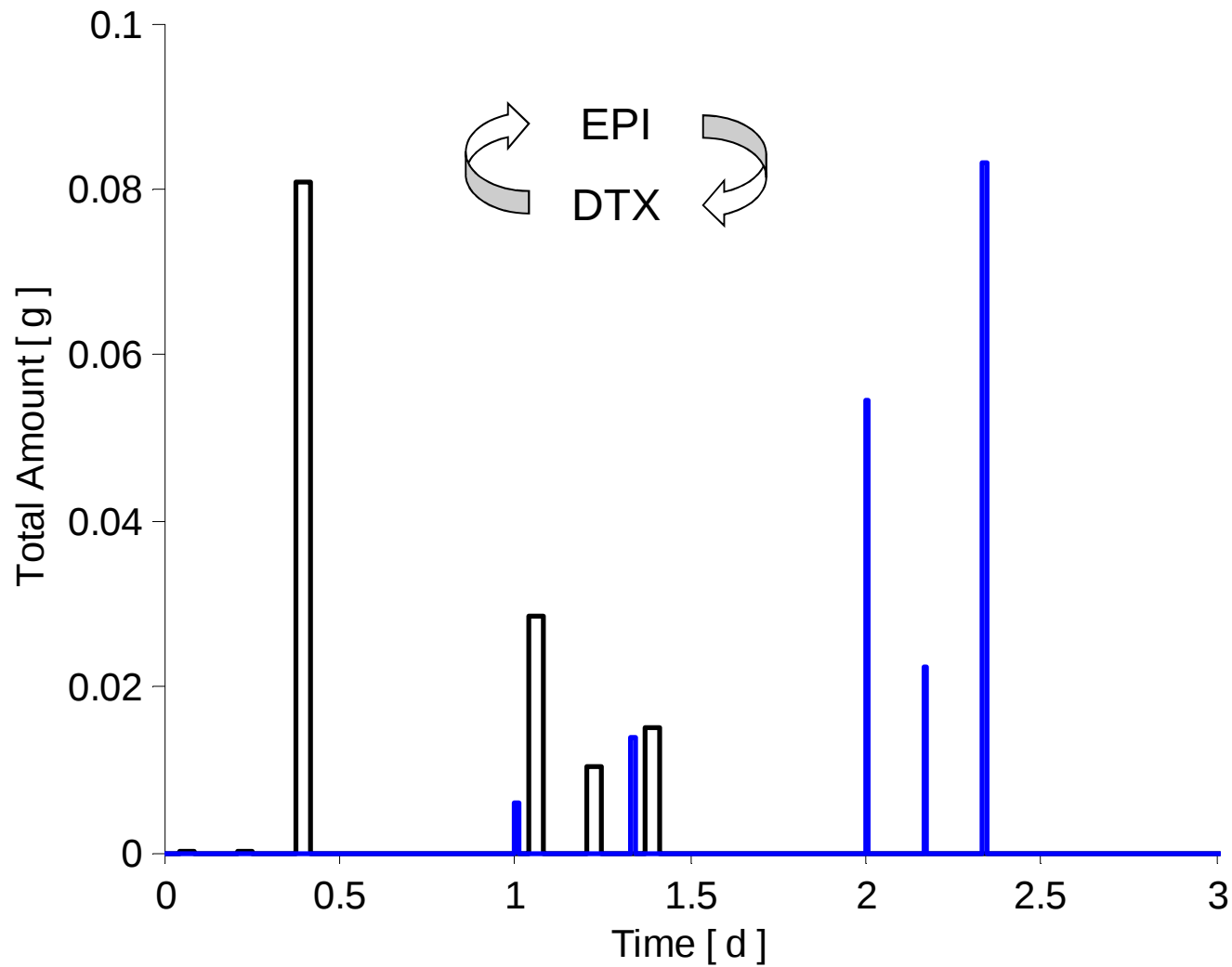
Une autre forme de beauté?

$Pt(25) : 75 (DTX) + 90 (EPI) \text{ mg/m}^2$

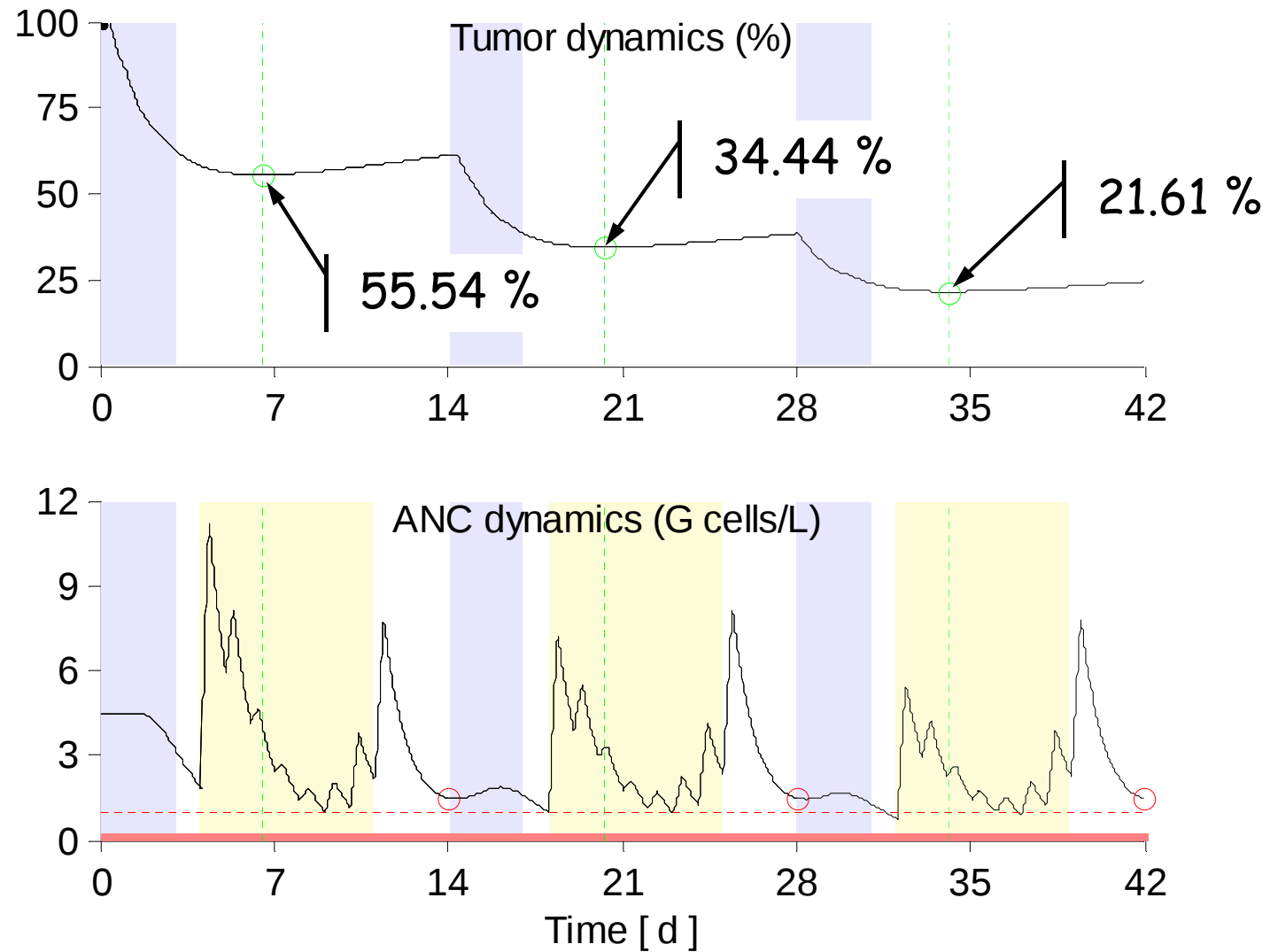


$Pt(1) + \dots + Pt(n) \gg \text{population analysis}$

Optimized protocol with G-CSF

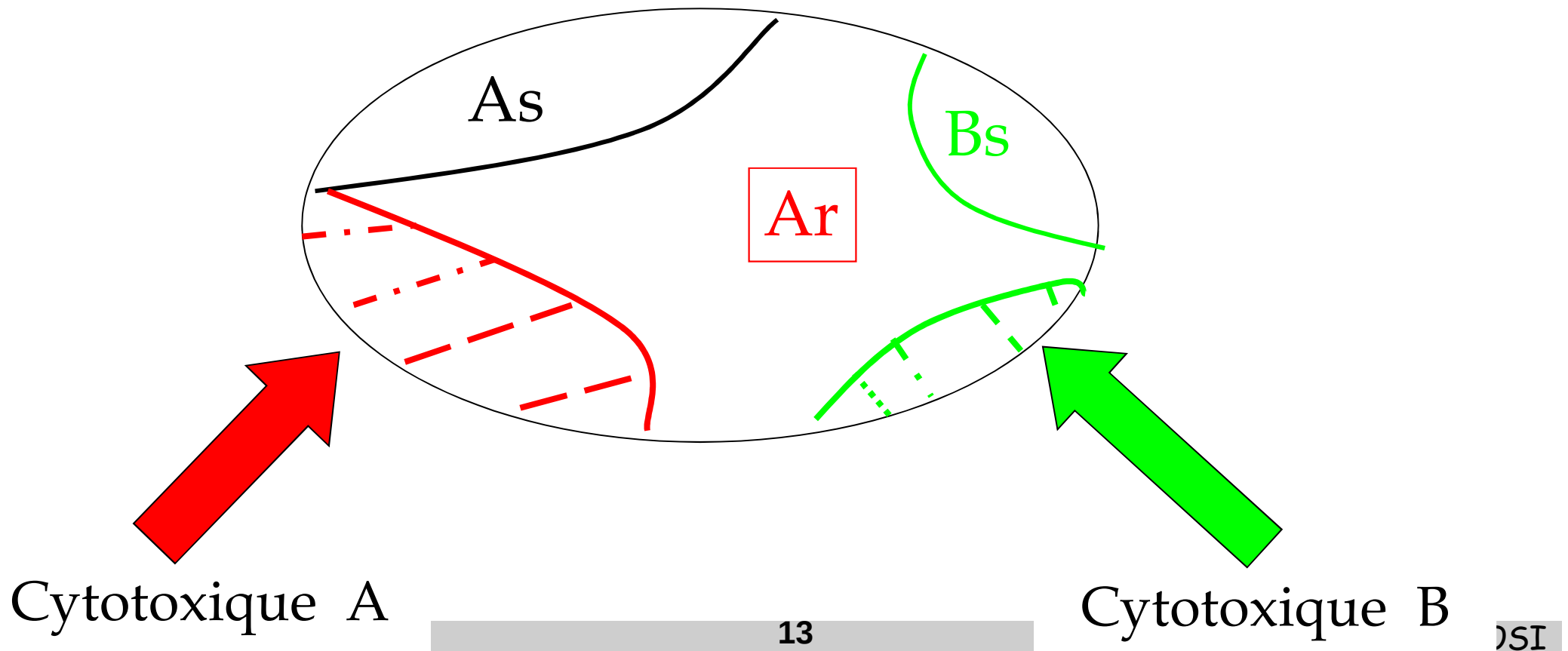


3 consecutive cycles / 14 d



Prise en compte de l'hétérogénéité tumorale

Tumeur



Le problème des métastases

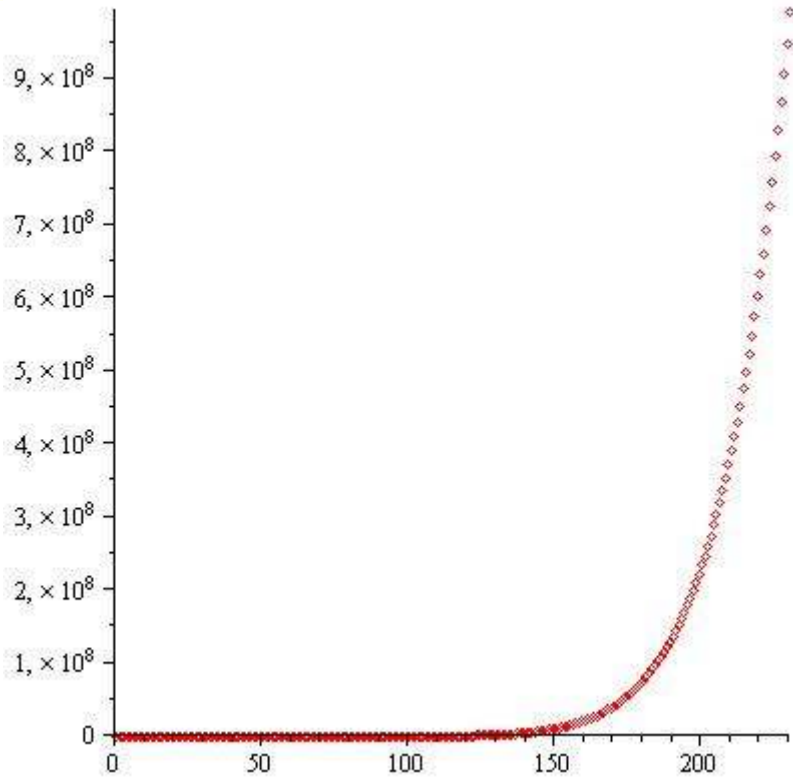
Une autre modélisation de la croissance tumorale

$$x_{n+1} = 2x_n - mx_n^\alpha \text{ et } x_0 = 1$$

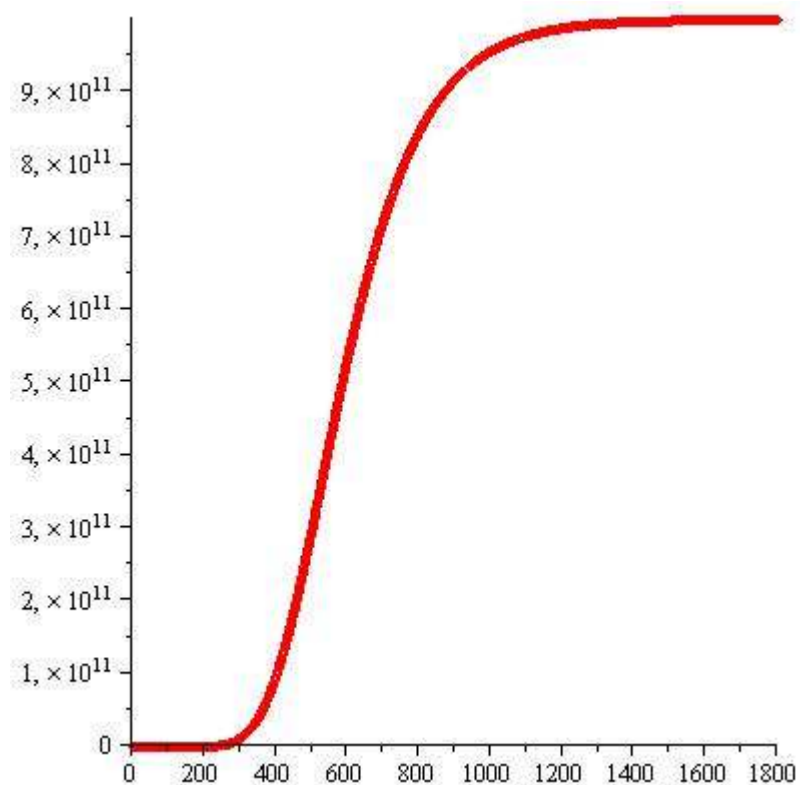
Pertes cellulaires

A black arrow pointing upwards from the text "Pertes cellulaires" to the term mx_n^α in the equation above.

Un exemple



Phase cachée : 4 ans et demi
 $n=230$



Profil d'évolution complet

Exemple du cancer colorectal

On prélève 1 mm^3 que l'on met en culture. On observe qu'au bout de 15 Jours le nombre de cellules a augmenté de $\Delta = 20510$

On estime alors $\alpha = 1.001499..$ d'où :

$$x_{751} = 1.002 \times 10^8$$

30 ans

$$x_{945} = 1.00144 \times 10^9$$

39 ans

Temps de doublement
estimé



À peu près 9 mois

Estimation du nombre de métastases présentes

$$\frac{m}{10^{10}} \sum_{n=1}^{751} x_n^\alpha \approx \underline{0.65} \text{ métastases présentes}$$

$$\frac{m}{10^{10}} \sum_{n=1}^{945} x_n^\alpha \approx \underline{8.5} \text{ métastases présentes}$$

Utilisation des anti-angiogéniques

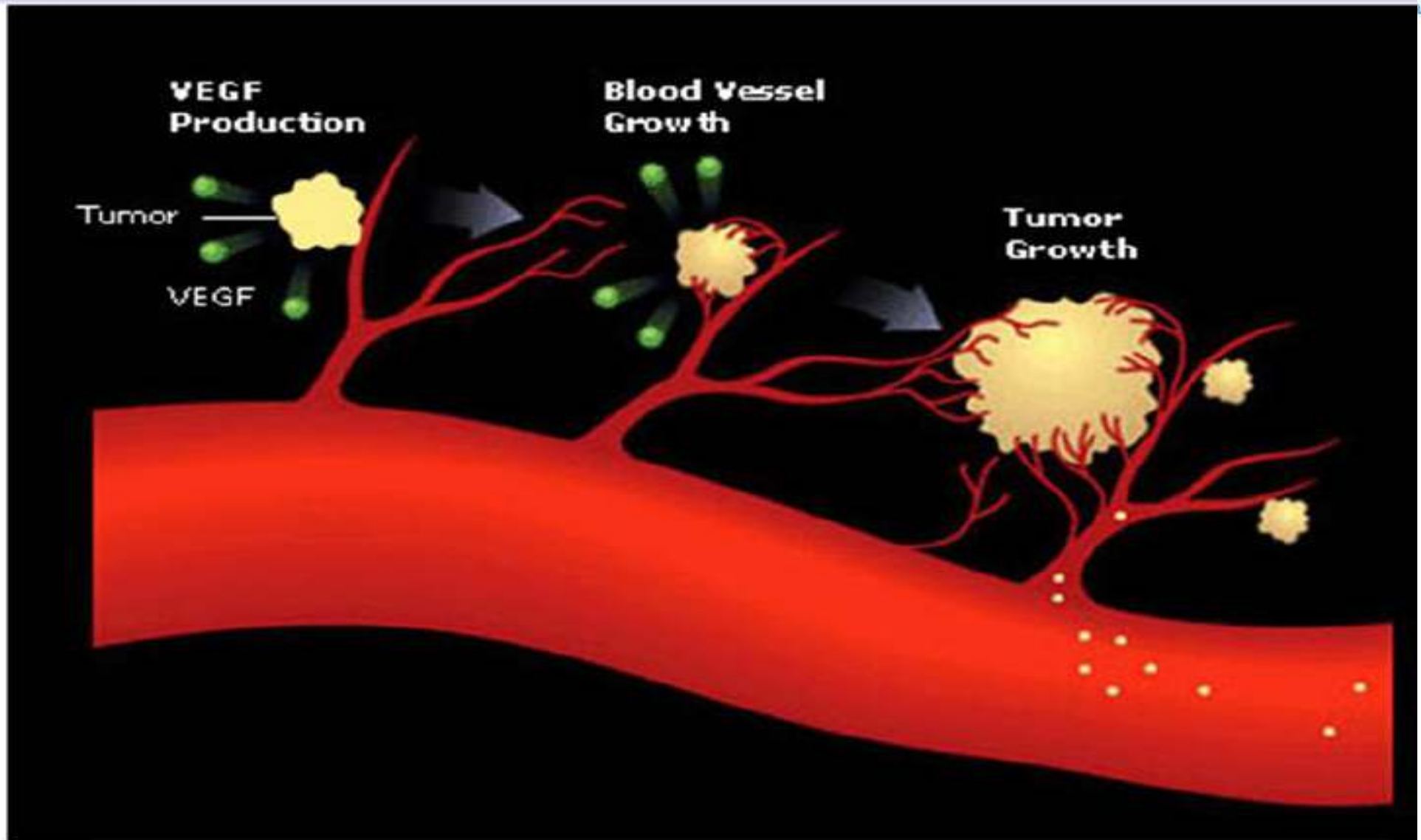
J. Folkmann



“If you have cancer and you are a mouse, we can take good care of you.”

L'angiogénèse

ACIE
UNEE



Mécanisme d'angiogenèse et inhibiteur

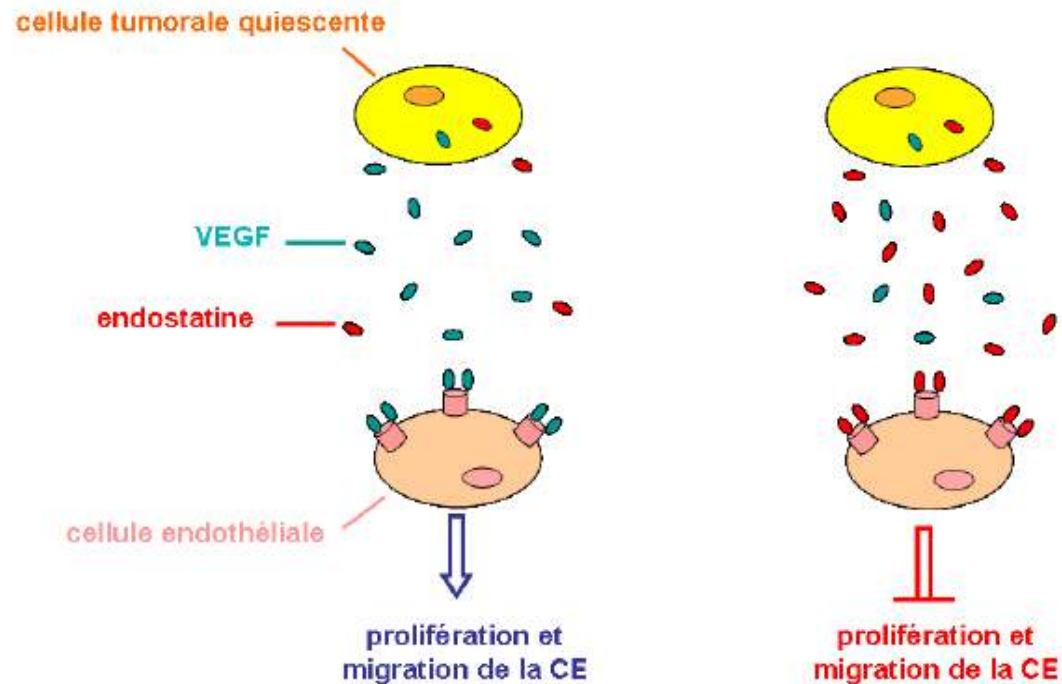


FIGURE 10.2 – Représentation schématique du mode d'action de l'endostatine. Les molécules d'endostatine se lient aux récepteurs Flk-1 à la place des molécules de VEGF, inhibant ainsi la prolifération et la migration des cellules endothéliales.

[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

$$V' = -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right), \quad K' = f(K, V, t)$$

Quelques pas vers la pharmacocinétique

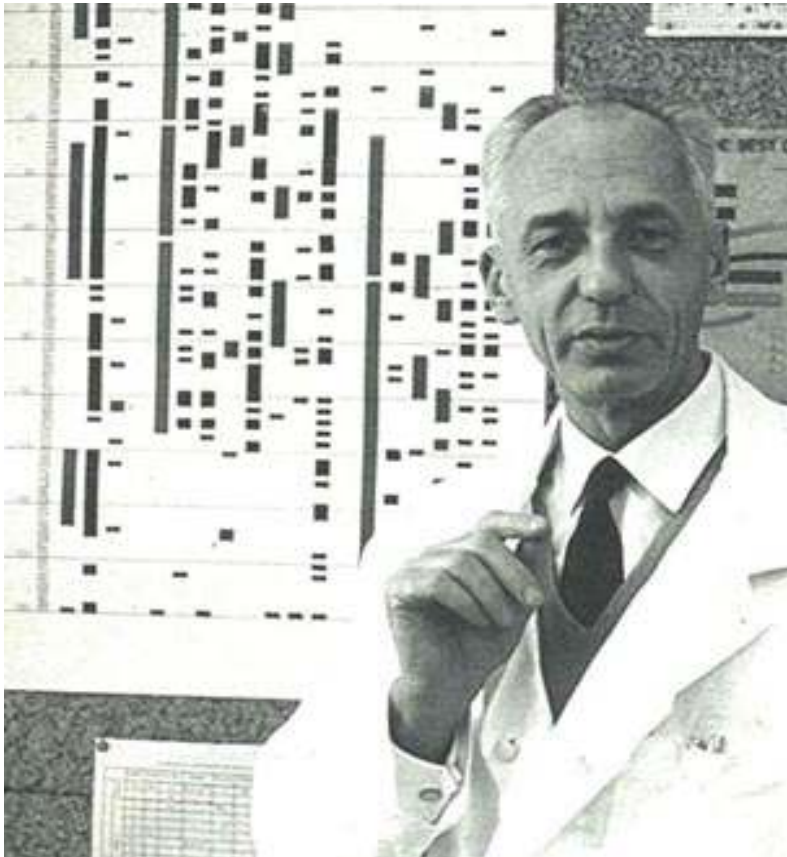
De l' in vitro à l'in vivo

Quel lien y-a-t-il entre les médicaments suivants :

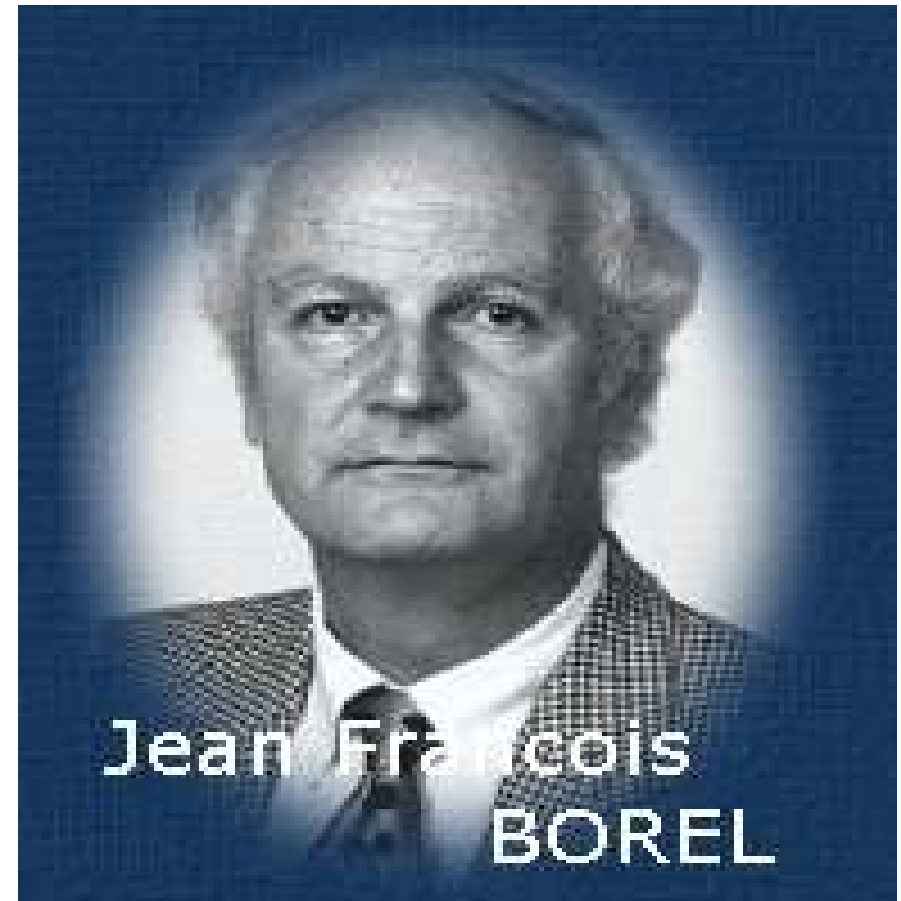
Digoxine, Ciclosporine, Méthotrexate ?

Un index thérapeutique étroit et une grande variabilité inter-individuelle !

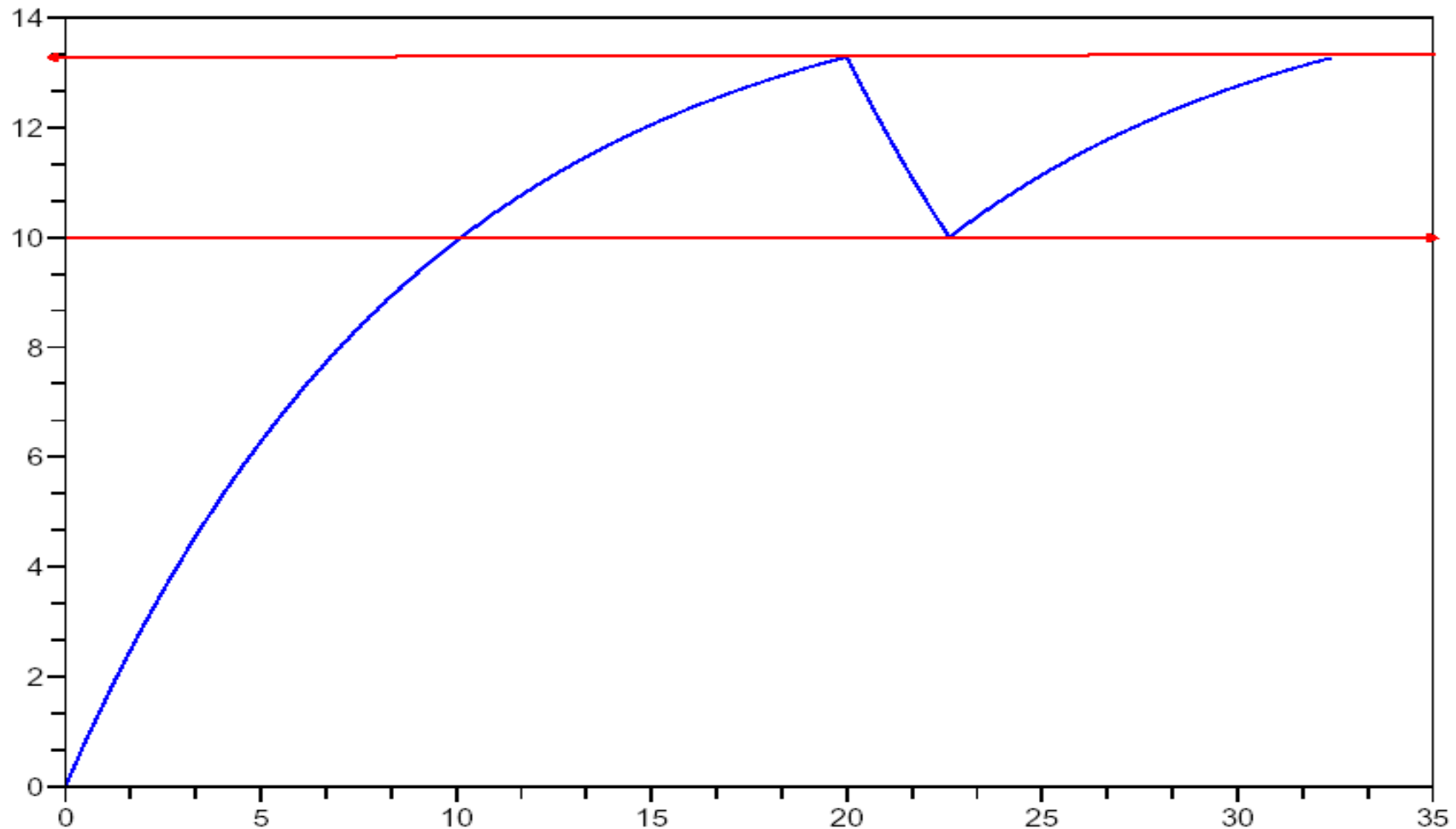
Systeme HLA et decouverte de la ciclosporine



Jean DAUSSET (1916-2009)



Pb : atteindre et rester dans la « fenêtre thérapeutique »



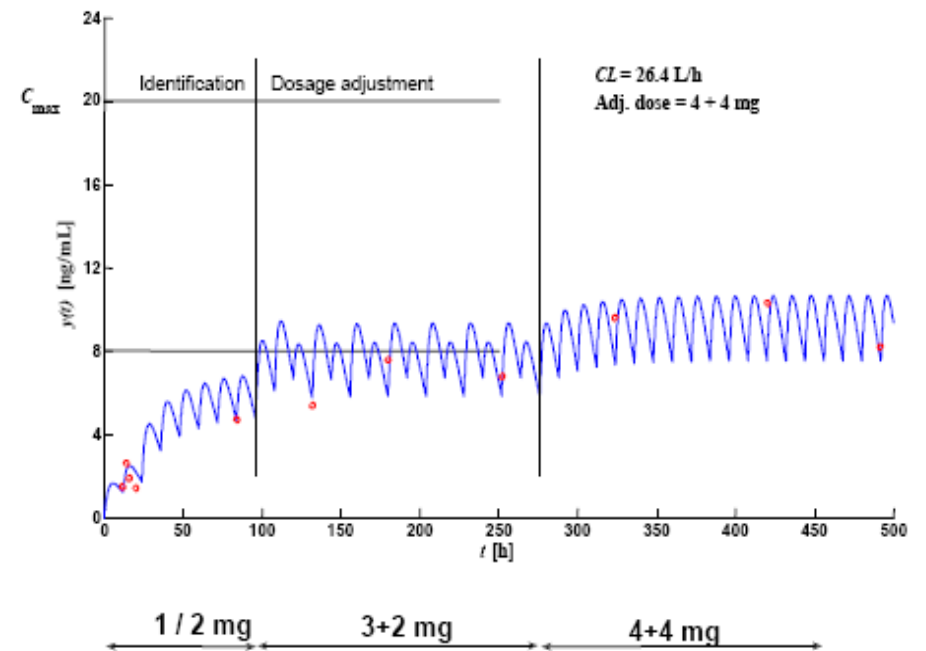
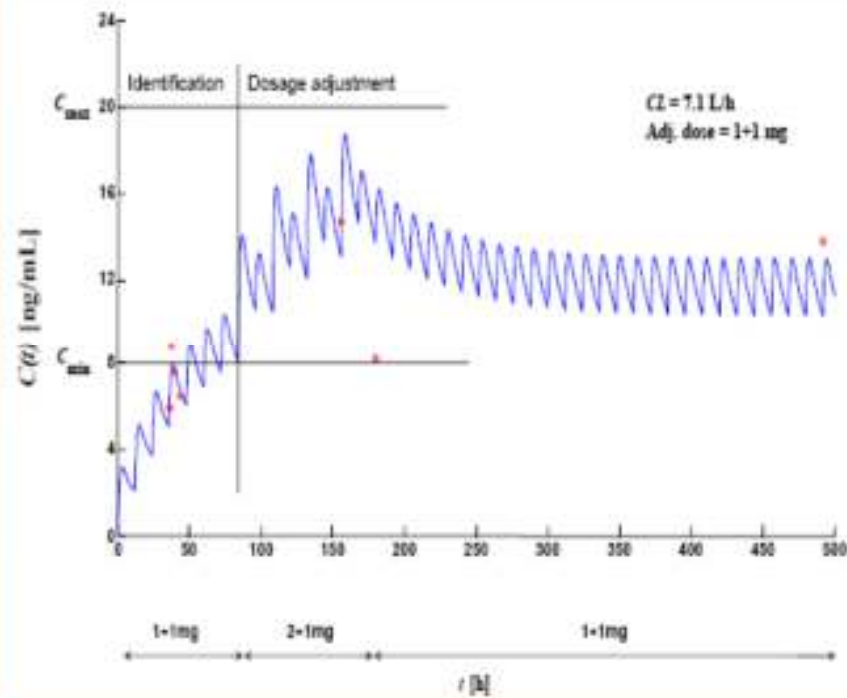
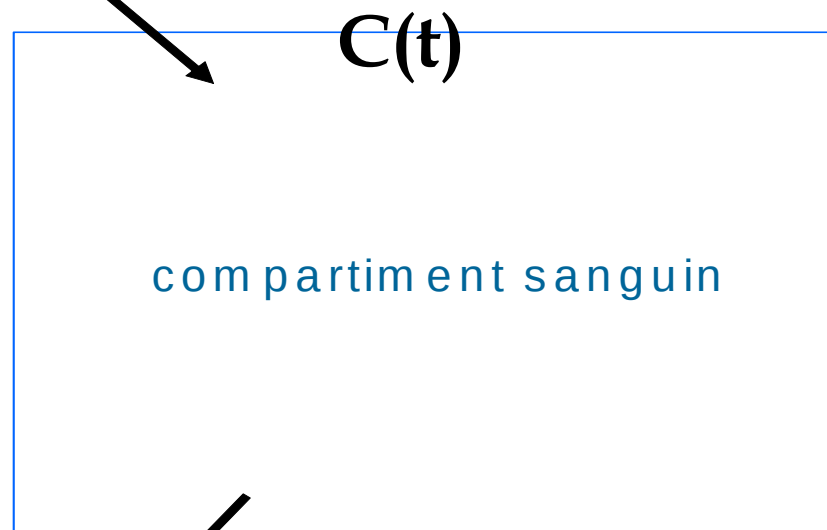


Schéma fonctionnel

$u(t)$: débit d'entrée



compartiment sanguin

k : élimination

$$C = \frac{u}{V} \cdot \frac{1}{k} \cdot \left(1 - e^{-kt} \right)$$

$$\begin{cases} u & \text{si } t \geq t_0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Durée de la perfusion

On pose

$$Cl = kV$$

Clairance

Volume de distribution

Le cas des perfusions de longue durée

$$c'(t) = -kc(t) + \frac{d}{V}.$$

$$c(t) = \frac{d}{Cl} \left(1 - e^{-\frac{Cl}{V}t} \right)$$

$$c(t) \rightarrow \frac{d}{Cl} \quad \text{qd} \quad t \rightarrow \infty$$

Le plateau P étant donné, le débit à administrer pour l'atteindre est :

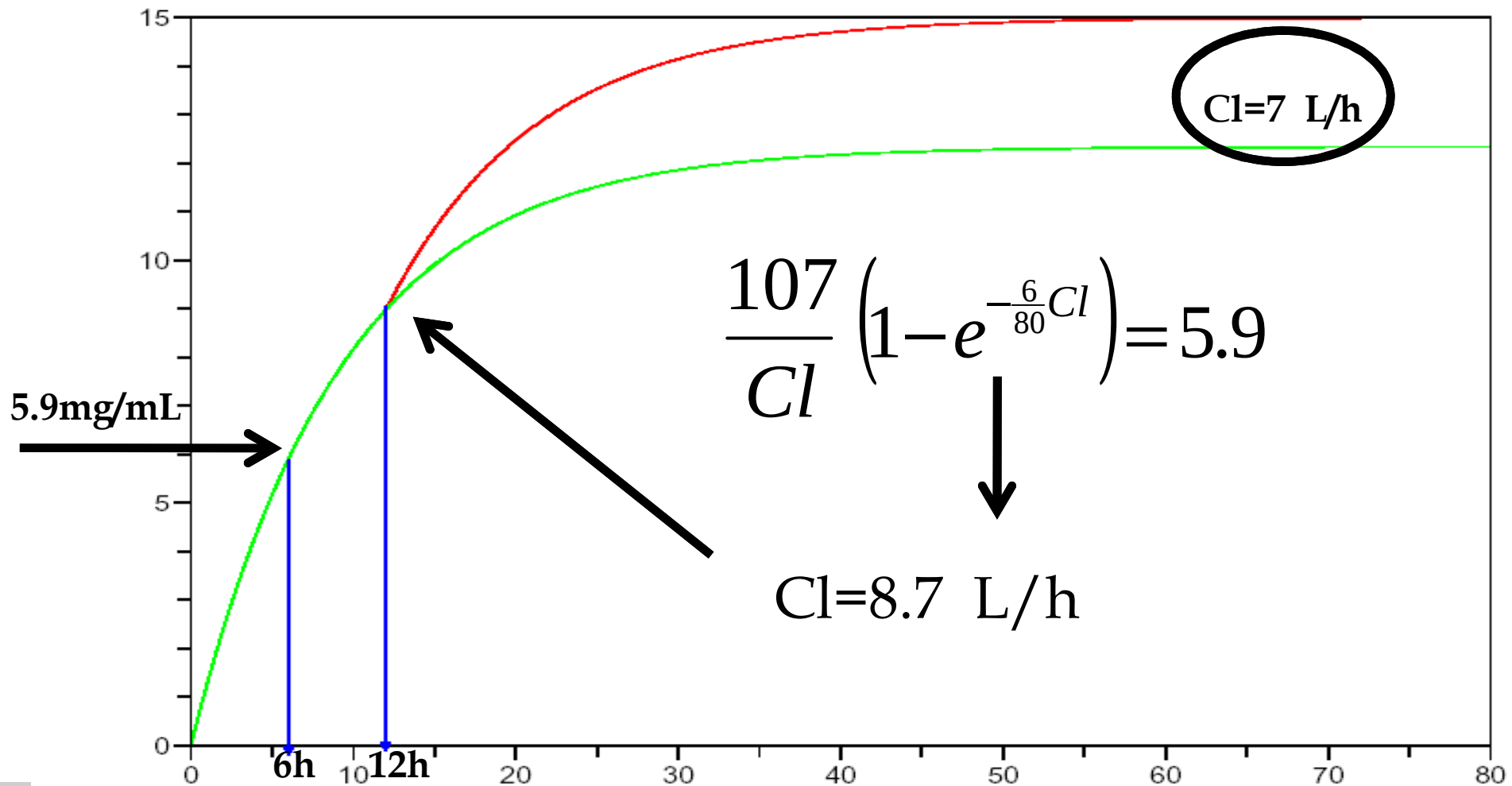
$$\frac{d}{Cl} = P \Rightarrow d = Cl \cdot P$$

Modélisation de l'administration orale

$$c'(t) = -k_e c(t) + \frac{k_a}{V} e^{-k_a t}$$

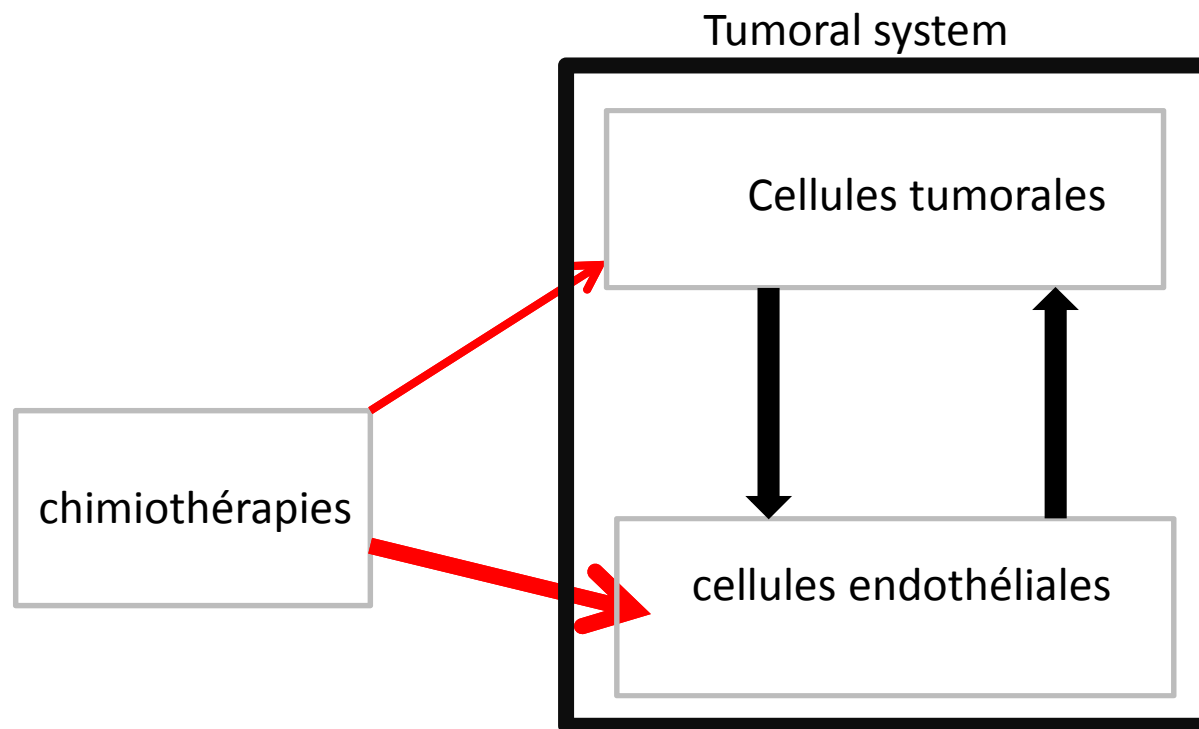
Constante d'
Absorption

Correction du débit pour atteindre le plateau cible



Le paradigme des chimiothérapies métronomiques

Principe des chimiothérapies métronomiques

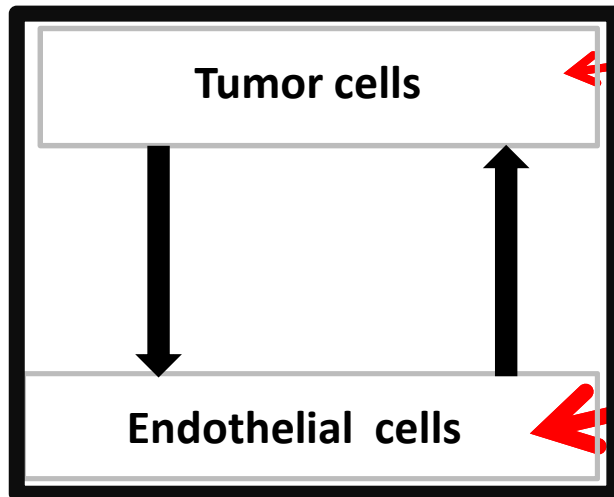


The Equations

PK model

PD model

Tumoral system



Interface model

$$\dot{y}_5(t) = \lambda_3 y_6 \ln\left(\frac{\theta}{y_5}\right) y_5 - N_1(t) y_5$$

$$\dot{y}_6(t) = R_{in} \left(1 + \frac{E_{max} y_5}{E_{50} + y_5}\right) - (R_{out} + N_2(t)) y_6$$

$$\dot{y}_3(t) = -\lambda_1 \exp(-\gamma_1 y_3) y_3 + (y_2 - c_{min,1}) H(y_2 - c_{min,1})$$

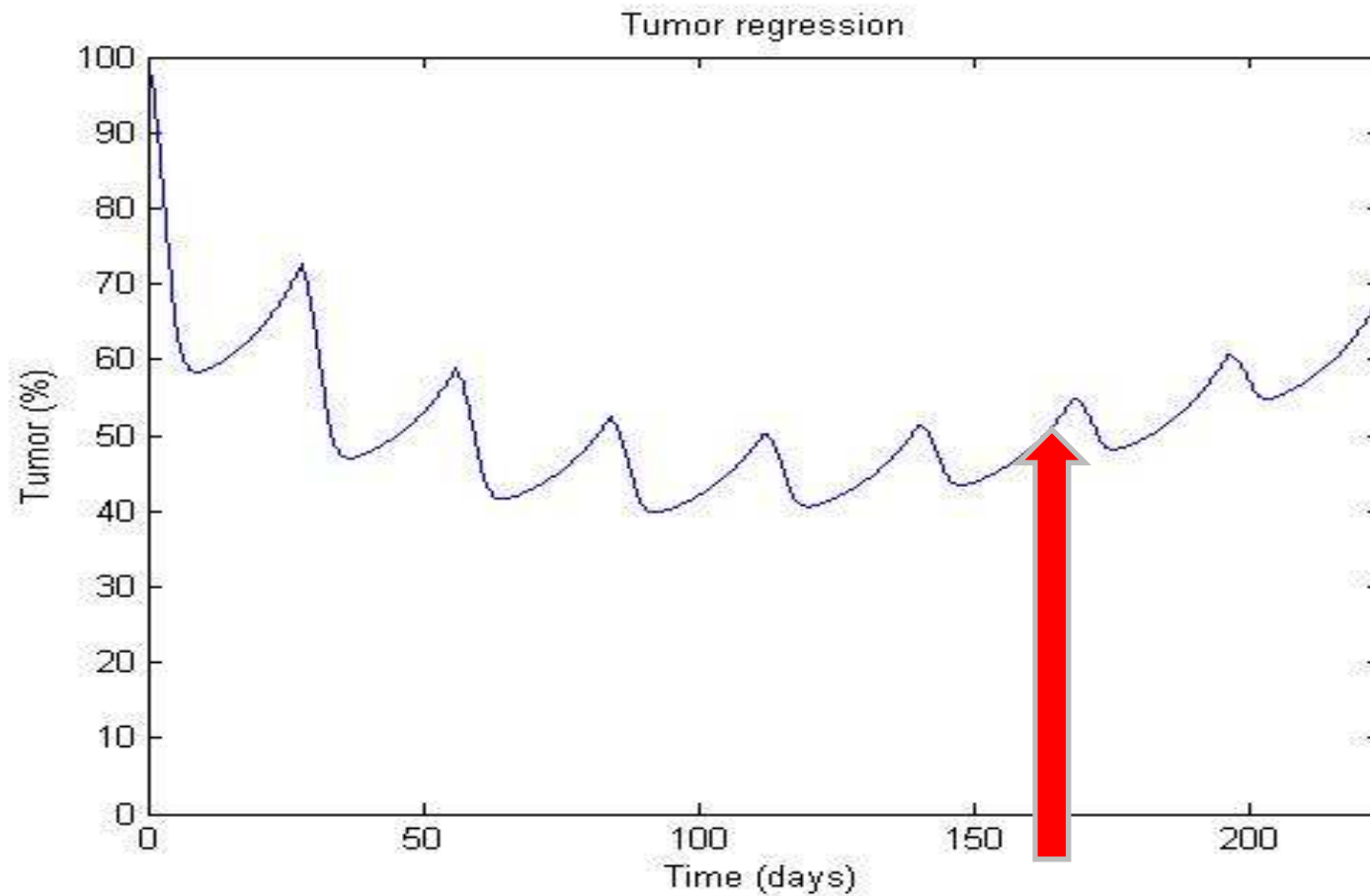
$$\dot{y}_4(t) = -\lambda_2 \exp(-\gamma_2 y_4) y_4 + (y_2 - c_{min,2}) H(y_2 - c_{min,2})$$

$$y_7(t) = (y_2 - c_{min}) H(y_2 - c_{min})$$

$$N_1(t) = \alpha_1 y_3 \exp(-R_{es} y_7)$$

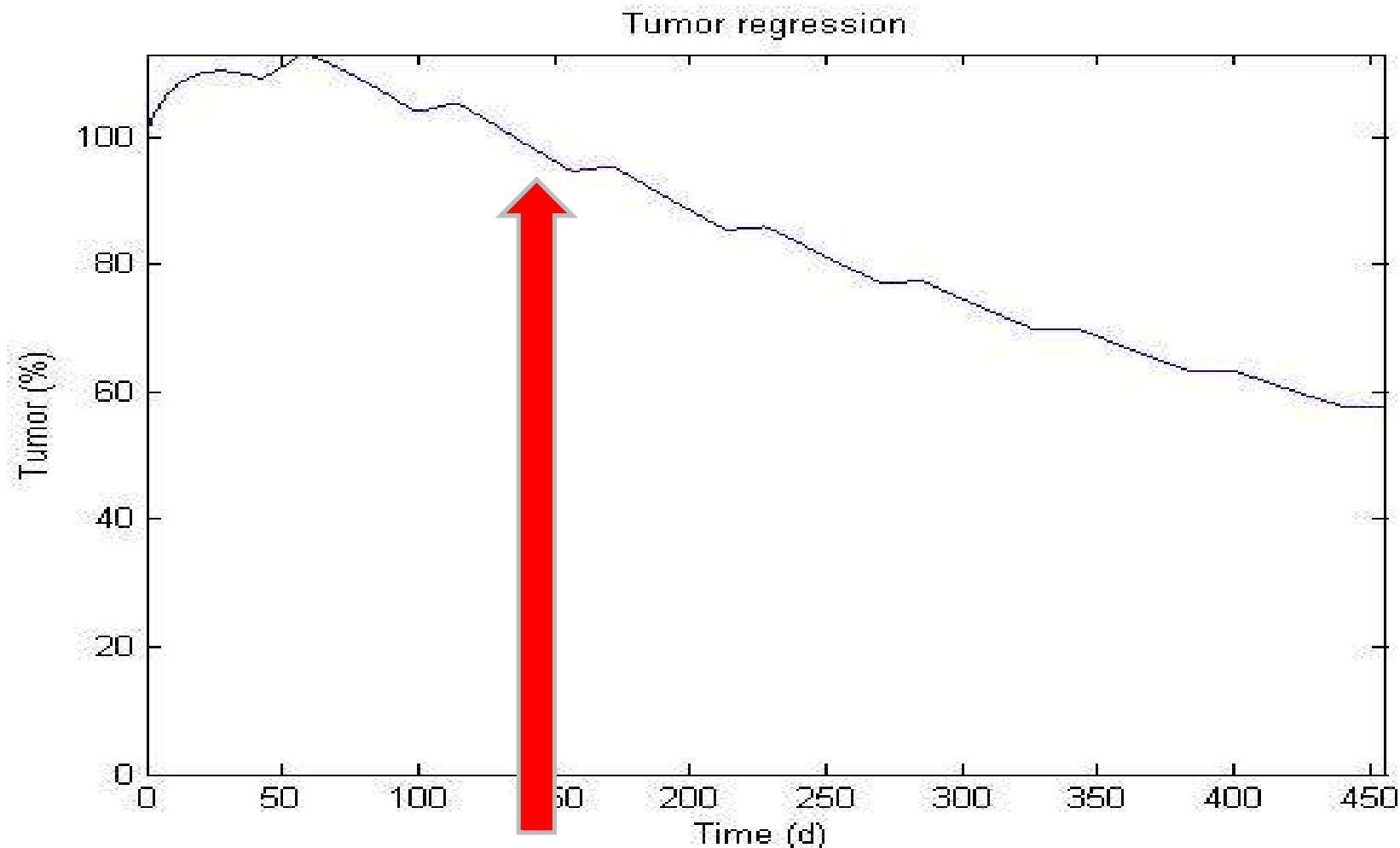
$$N_2(t) = \alpha_2 y_4$$

TMZ : standard 5 d protocol 200 mg/m², d1-d5



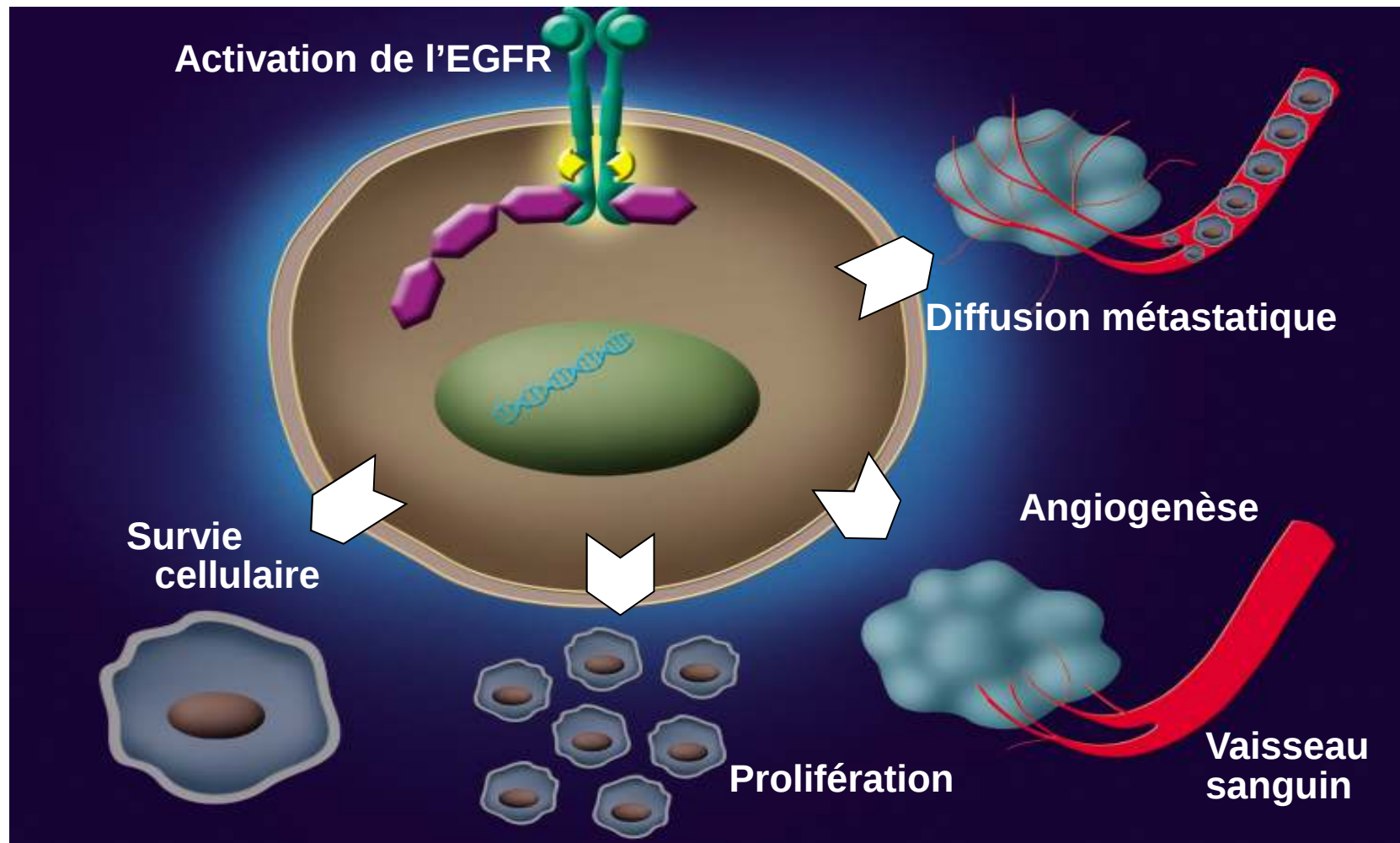
Progress at the end of six months of treatment

TMZ : metronomic protocol (365 d) 85mg/m²/d



The regression is perceptible at about the fifth month of treatment

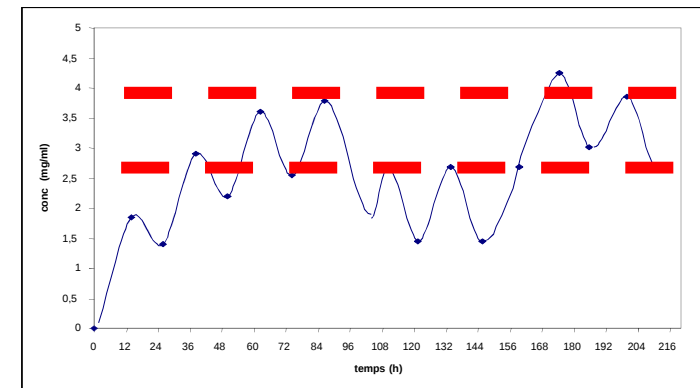
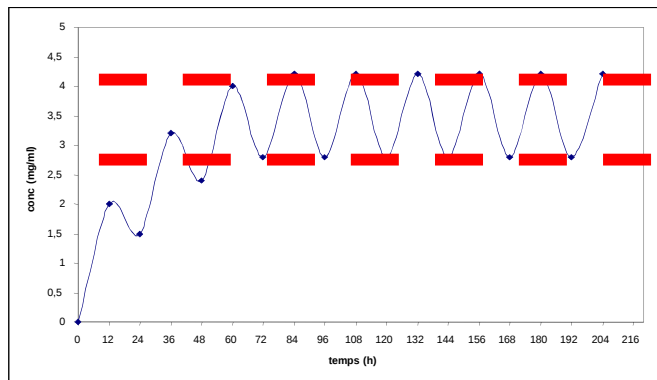
■ Thérapies ciblées.



■ Thérapies ciblées – patient unique?

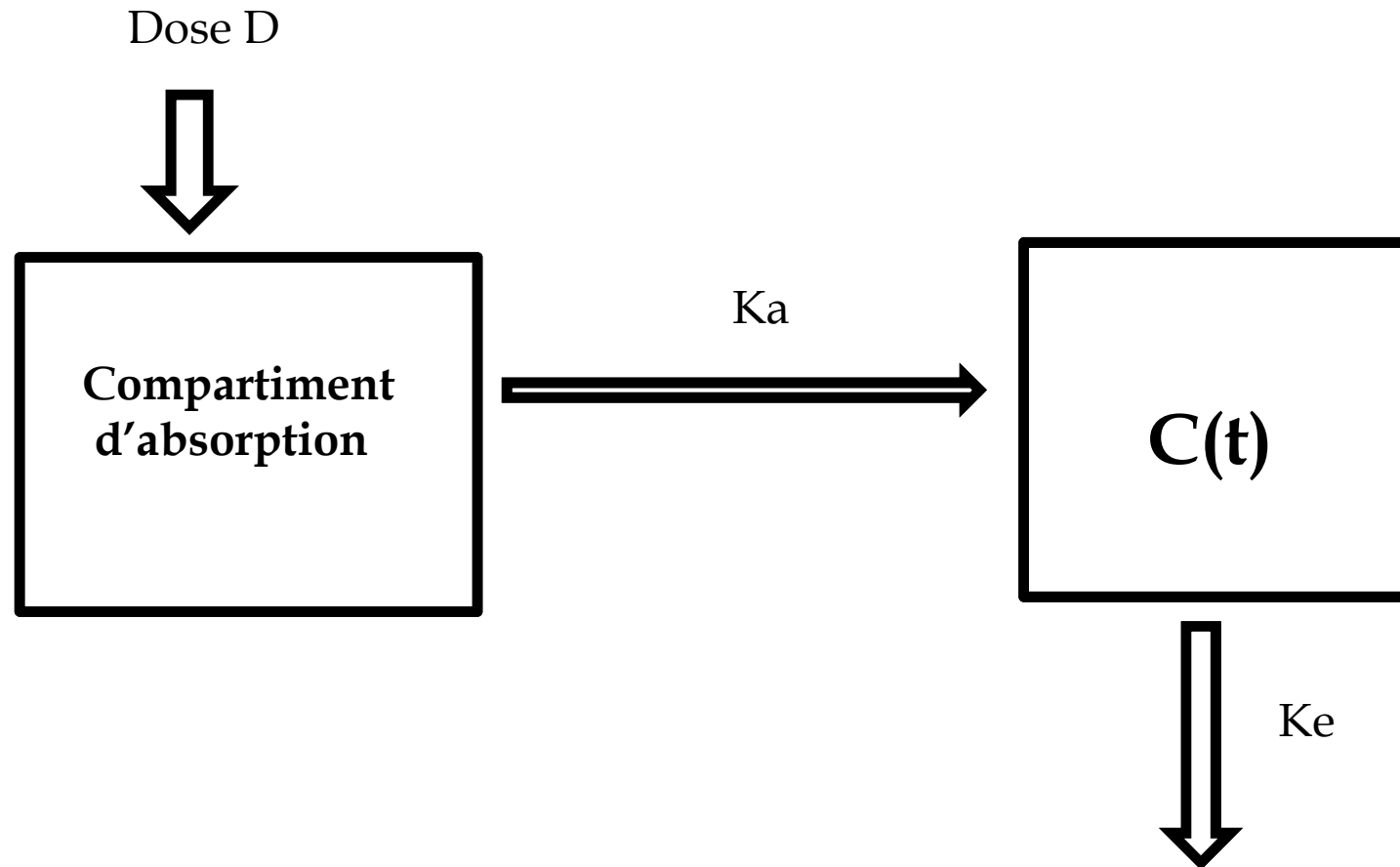
Caractéristiques PK des MoABs: TMDD (« target-mediated drug disposition »)

Non stationnarité PK?

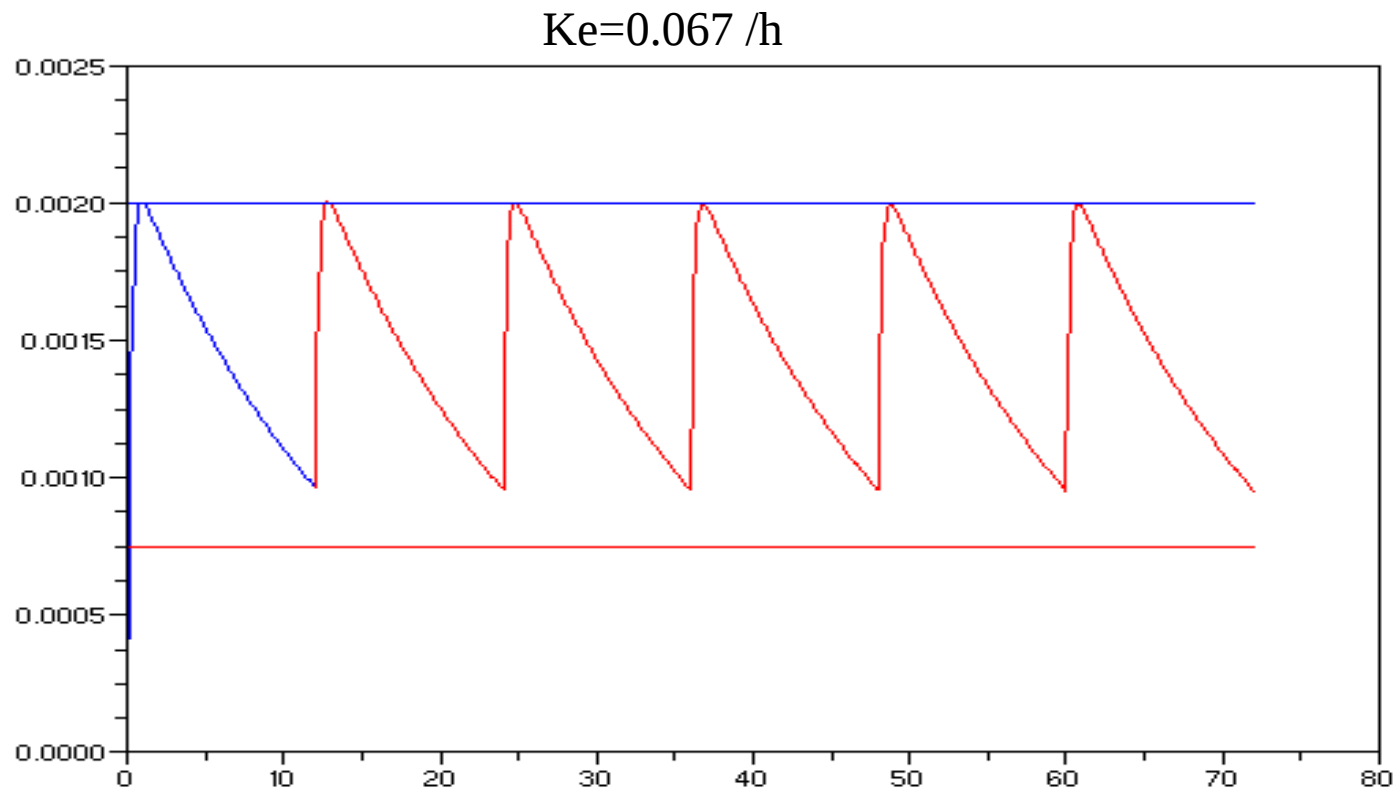


**RISQUE DE SORTIE
ZONE THERAPEUTIQUE!**

Modélisation de la voie orale



Ex : Adaptation de posologie du Mixélitine

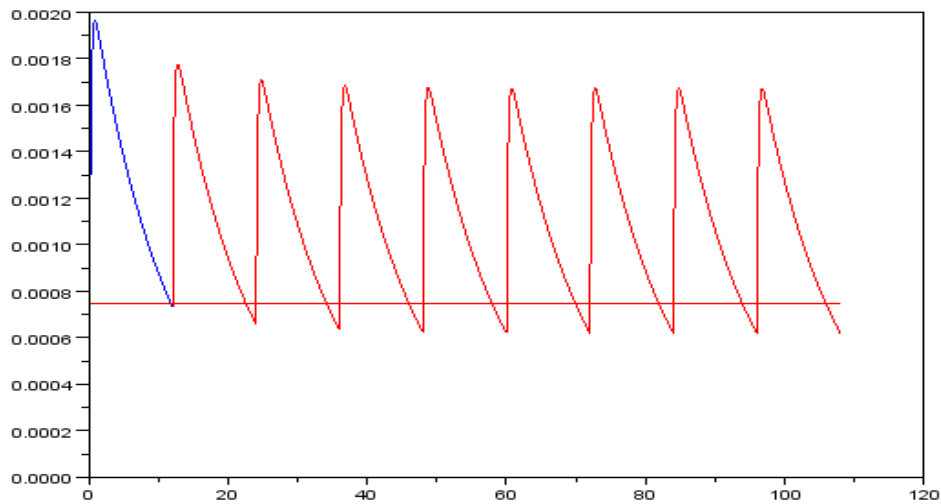


dose de charge = 0.86 (g)

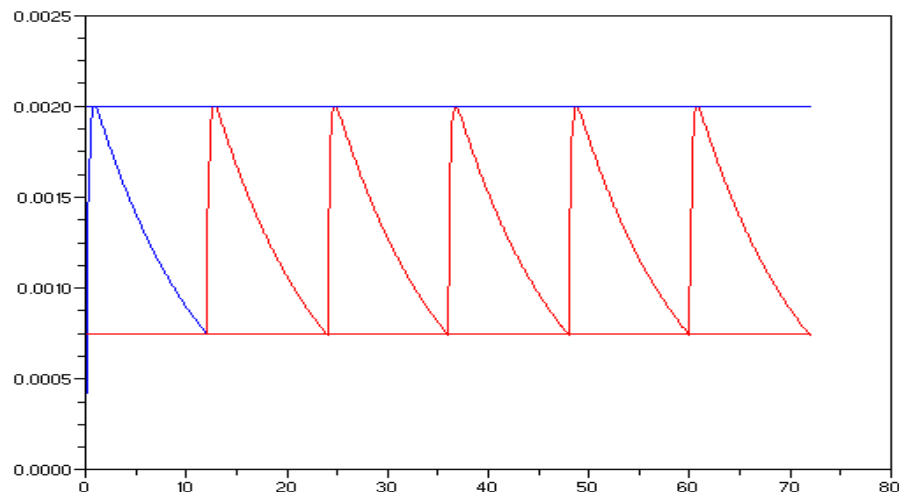
dose d'entretien = 0.47 (g)

concentration minimale = 964 (ng/mL)

$$K_e = 0.09 /h$$



dose de charge = 0.86 (g)
dose d'entretien = 0.47 (g)
concentration minimale = 650 (ng/mL)



dose de charge = 0.87 (g)
dose d'entretien = 0.57 (g)
concentration minimale = 746 (ng/mL)