# CROISSANCE DES GLIOMES Les nouveaux modèles mathématiques

Les modèles mathématiques de croissance de tumeur ont connu ces dernières années un développement considérable. Un effort particulier a été réalisé dans la compréhension et la mise en équation de la croissance des gliomes, à partir des images médicales. Ces modèles sont aujourd'hui capables d'intégrer les différents aspects de la croissance de ces tumeurs :

la prolifération cellulaire, la diffusion au sein du tissu et l'expansion (effet de masse). Les premiers résultats de simulation de tumeurs réalisée à partir des images de patients ouvrent maintenant de nouvelles perspectives en neuro-oncologie. Olivier Clatz, Emmanuel Mandonnet, Stéphane Chanalet, Christine Lebrun, Ender Konukoglu, Hervé Delingette, Nicholas Ayache, Pierre-Yves Bondiau\*

#### LE MODE DE CROISSANCE **DES GLIOMES**

L'étude de la croissance des gliomes à l'échelle cellulaire révèle un phénomène complexe faisant intervenir de nombreux facteurs biologiques. Néanmoins, à l'échelle macroscopique, Scherer (1) et Daumas-Duport et al. (2) ont montré que la croissance des gliomes était essentiellement constituée de deux composantes, l'infiltration et l'expansion :

• l'infiltration correspond à l'invasion par diffusion de cellules tumorales isolées dans le parenchyme ; cette invasion par diffusion de cellules tumorales tend à suivre de manière préférentielle les faisceaux de fibres de la matière blanche (3, 4);

• la croissance par expansion consiste en une augmentation cohérente et discrète de la masse de la tumeur, repoussant le parenchyme cérébral périphérique.

La majorité des gliomes partage ces deux caractéristiques, dans différentes proportions selon leur grade. A ces deux composantes, s'ajoute également une composante de prolifération cellulaire, responsable de l'augmentation du nombre de cellules de la tumeur.

\* Equipe Asclépios, INRIA (Institut de recherche en information et en automatique), Sophia-Antipolis.

De part leur mode d'invasion, la limite d'invasion des gliomes diffusifs est beaucoup plus difficile à définir que celle des gliomes purement expansifs. De plus, plusieurs études ont montré la présence de cellules tumorales isolées au-delà du signal IRM (5, 6). En outre, la récidive tumorale est certainement attribuable à la présence de ces cellules tumorales résiduelles à proximité de la cavité de résection chirurgicale (7,8).

#### LES MODÈLES MATHÉMATIQUES UTILISÉS

Plusieurs modèles biomathématiques sont utilisés pour modéliser la croissance des gliomes, à plusieurs échelles. Les automates cellulaires (9, 10) décrivent l'évolution de la tumeur à l'échelle microscopique. Les probabilités d'interactions entre cellules et avec leur environnement sont alors codifiées par des règles mathématiques.

Les modèles que nous développons (11, 12) décrivent l'évolution des tumeurs à l'échelle macroscopique, correspondant à l'échelle d'observation dans les images médicales. L'unité de référence n'est plus alors la cellule, mais la densité de cellule tumorale par mm<sup>3</sup>. L'évolution de cette densité de cellules tumorales c est décrite dans notre modèle par une équation aux dérivées partielles. Cette équation fait intervenir deux paramètres p et D qui caractérisent respectivement la vitesse de multiplication cellulaire et la vitesse de diffusion dans le tissu (voir la figure 1 pour une illustration du rôle de chaque terme de l'équation). Il est important de noter que D est



Figure 1 - Illustration de la fonction des deux paramètres dans l'équation aux dérivées partielles :  $\rho$  contrôle la prolifération cellulaire et D la diffusion dans le parenchyme cérébral.



Figure 2 - Simulation de la croissance d'une tumeur à partir des données d'un patient. La géométrie des différentes structures d'intérêt est extraite par normalisation avec un atlas (matière blanche, matière grise, crâne, ventricules, faux).



Figure 3 - Simulation de la croissance de la tumeur à partir des images du patient. A : IRM T2 du patient en mars 2002. B : IRM A avec les contours des isodensités de cellules tumorales utilisées pour initialiser le modèle. C : IRM T2 du patient en septembre 2002 (6 mois plus tard). D : IRM C avec les contours des isodensités de cellules tumorales obtenues par le modèle.

dans notre cas anisotrope, dénotant la préférence des cellules tumorales à diffuser dans la direction des fibres de la matière blanche. Cette équation est couplée à une équation mécanique simulant l'expansion de la tumeur parl'intermédiaire d'une pression intra-parenchymateuse proportionnelle à la densité de cellules tumorales (réf. 11 pour plus de détails).

Ainsi, ces deux équations expriment

complètement les trois principaux modes de croissance de la tumeur : la diffusion, la prolifération et l'expansion. Ces équations peuvent alors servir à simuler la croissance de la tumeur pour un patient donné (Fig. 2 et 3). Afin de prendre en compte le comportement des différents tissus vis-à-vis de la tumeur, l'image du patient est normalisée dans la géométrie d'une image atlas, comportant pour chaque voxel un label, une direction et une intensité de diffusion.

#### QUELLES APPLICATIONS CLINIQUES ?

Le modèle que nous avons développé permet d'accéder aux caractéristiques de la tumeur qui ne sont pas directement disponibles à partir des images radiologiques : il permet ainsi de quantifier l'agressivité de la tumeur en termes d'expansion, de prolifération et de diffusion.

Plusieurs applications découlent de l'étude directe de ces paramètres.

Par exemple, l'étude longitudinale de l'évolution de ces paramètres permettrait d'étudier l'impact d'une thérapie. Le changement d'agressivité d'une tumeur (évolution de bas à haut grade) pourrait également être détecté de manière plus précoce à partir d'images acquises avec une fréquence élevée. A une plus grande échelle, la corrélation de ces paramètres avec des analyses génétiques sur une population pourrait permettre d'identifier certains gènes influençant la croissance de la tumeur. Le modèle permet également d'accéder à une quantification de la densité de cellules tumorales pour chaque voxel de l'image IRM. Ainsi, l'estimation de la densité de cellule tumorale au-delà de l'hypersignal en IRMT2 (la partie invisible de la tumeur à l'IRM) permettrait d'orienter les choix thérapeutiques. Par exemple, dans le cas d'une tumeur avec un envahissement microscopique par diffusion limité, une résection complète par chirurgie semble plus adaptée. A l'inverse, pour une tumeur très invasive avec un envahissement microscopique par diffusion étendu, un traitement intensifpar chimiothérapie et radiothérapie sera préconisé pour lutter efficacement contre la tumeur au-delà de la résection.

Enfin, le modèle offre également de nouvelles perspectives en radiothérapie, dans la définition du volume cible anatomo-clinique. Au-delà du signal radiologique, une marge d'erreur à distance constante est aujourd'hui utilisée pour prendre en compte la diffusion des cellules invisibles à l'IRM. Le modèle pourrait être utilisé pour adapter ces marges à la diffusion, à la fois anisotrope et inhomogène, de ces cellules isolées. L'exemple synthétique proposé en figure 4 permet d'illustrer cette utilisation : le volume cible pourrait être adapté grâce au modèle pour correspondre aux zones bleues et vertes réellement envahies par la tumeur.

### LIMITATIONS ET PERSPECTIVES

L'identification des paramètres ρ et *D* est aujourd'hui réalisée à partir des IRMs du patient. Cependant, cette identification se heurte à un problème d'observabilité des paramètres : la seule mesure de l'évolution de la tumeur dans les images radiologiques anatomiques (IRMs T1, T2, Flair) n'est pas suffisante pour identifier précisément les deux paramètres.

Nous envisageons alors d'étendre le spectre des données utilisées à d'autres modalités telles que l'IRM spectroscopique, ou encore l'analyse



Figure 4 - Exemple synthétique d'application du modèle à la radiothérapie.
A : en rouge, segmentation de la tumeur visible à l'image.
En blanc : le contour de sécurité utilisé pour définir le volume cible anatomo-clinique. Une marge constante de 1,5 cm est utilisée.
B : distribution de cellules tumorales extrapolée avec le modèle.
Le modèle met en évidence une distribution de cellules hautement inhomogène.
C : en bleu, la zone du cerveau effectivement envahie et ciblée par la radiothérapie.
En jaune : tissu sain ciblé par la radiothérapie.
En vert : zone envahie, mais non ciblée par la radiothérapie.
Le modèle pourrait être utilisé pour adapter le volume cible afin d'irradier

uniquement les zones bleues et vertes.

de biopsies. Le principal défi à relever dans l'analyse de ces données étant le développement d'outils informatiques capables de fournir des mesures quantitatives.

#### Remerciements

Ces travaux ont été partiellement financés par l'INRIA et la Fondation pour la recherche médicale.

### **MOTS-CLÉS**:

Tumeurs, Gliones, Croissance tumorale, Modèles mathématiques, Imagerie, IRM

## Bibliographie

1. Scherer HJ. The forms of growth in gliomas and their practical significance. Brain 1940; 63: 1-35.

2. Daumas-Duport C, Monsaingeon V, Szenthe L, Szikla G. Serial stereotactic biopsies: A double histological code of gliomas according to malignancy and 3-D configuration, as an aid to therapeutic decision and assessment of results. Appl Neurophysiol 1982; 45 (4-5): 431-7.

**3.** Burger P. Classification, grading and patterns of spread of malignant gliomas, In : Nneurosurgical topics: Malignant cerebral glioma 1990 : 3-17.

**4.** Schiffer D. Neuropathology and Imaging: The ways in which glioma spreads and varies in its histological aspect. In : Biology of brain tumor. Boston : WMT DGT Editor, 1986 : 163-72.

**5.** Burger PC, Dubois PJ, Schold SC Jr et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1983; 58 : 159-69.

 Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. Neuroradiology 1992; 34 (6): 463-9.
 Garden AS, Maor MH, Yung WK et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. Radiother Oncol 1991; 20:99-110.

8. Wallner KE, Galicich JH, Krol G et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989 ; 16 : 1405-9.

9. Kansal AR, Torquato S, Chiocca EA, Deisboeck TS. Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth, J Theor Biol 2000; 207 : 431-41.

**10.** Kansal AR, Torquato S, Harsh GR et al. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. J Theor Biol 2000; 203: 367-82.

**11.** Clatz O, Sermesant M, Bondiau PY et al. Realistic simulation of the 3-D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. IEEE Trans Med Imaging 2005; 24: 1334-46.

**12.** Jbabdi S, Mandonnet E, Duffau H et al. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. Magn Reson Med 2005; 54 : 616-24.