

Modélisation et étude histologique de gliomes diffus de bas grade

Chloé Gerin

Laboratoire Imagerie et Modélisation en
Neurobiologie et Cancérologie

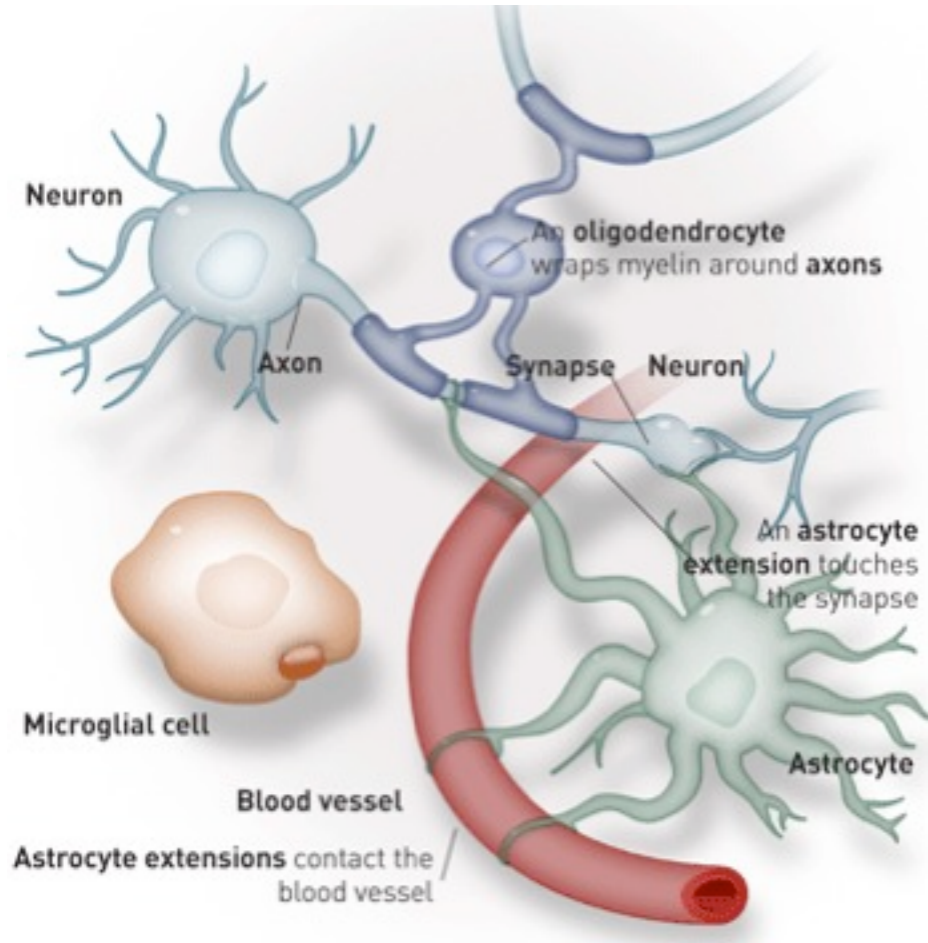
Direction : M. Badoual



Le système nerveux central

Les principaux types cellulaires du SNC sont :

- les neurones,
- les cellules gliales :
 - les astrocytes,
 - les oligodendrocytes,
 - les épendymocytes,
 - la microglie



astrocyte → astrocytome
oligodendrocyte → oligodendrogliome

cancer
du sein

cancer
du
poumon

gliomes : 2%

cancer du sein

23 décès

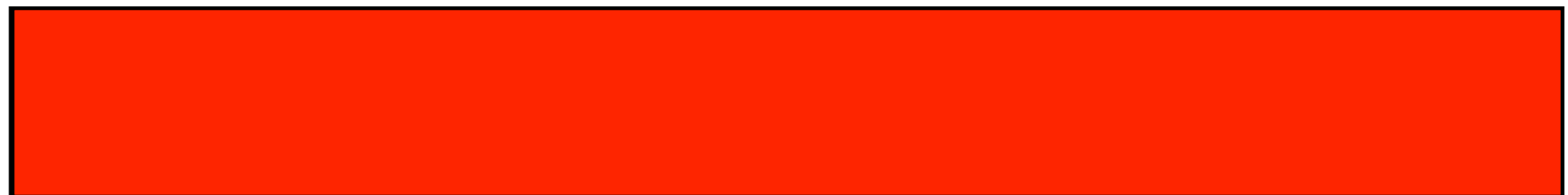
100 patients



gliome

100 décès

100 patients



Les gliomes

gliomes de bas grade

gliome de grade I

bénin

gliome de grade II :
- oligodendrogliomes
- astrocytomes
- oligoastrocytome

<10 ans

gliomes de haut grade

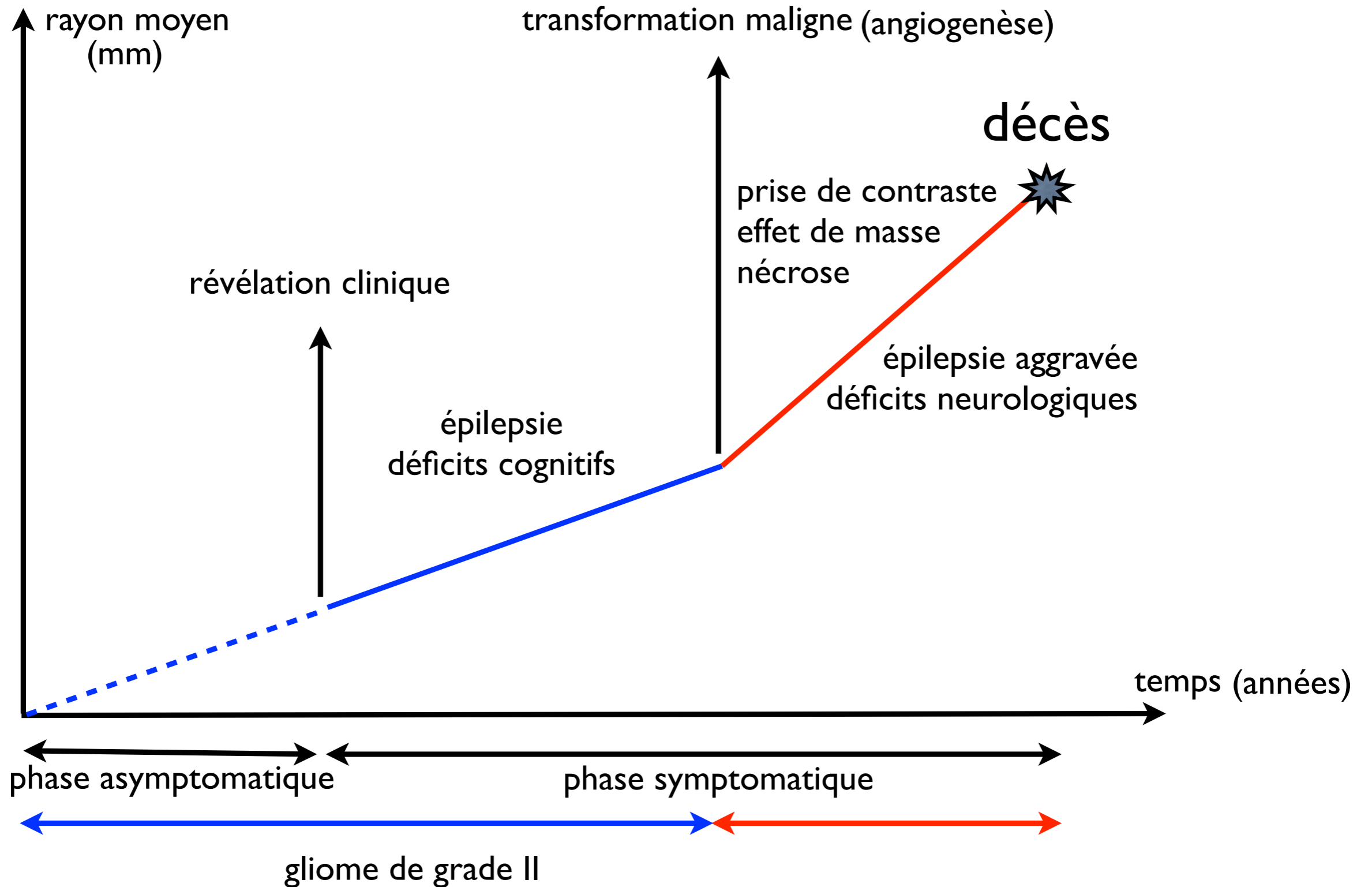
gliome de grade III

<5 ans

gliome de grade IV

<2 ans

l'évolution d'un GBG



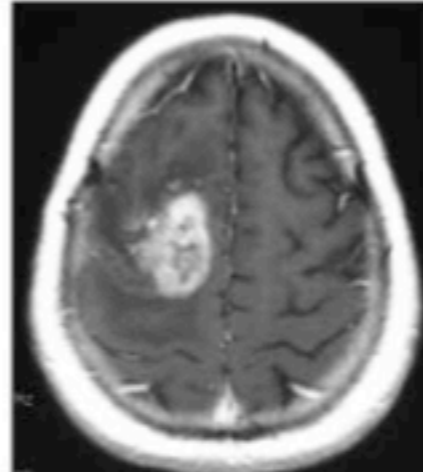
Quelques caractéristiques du gliome de bas grade

- âge médian de 35 ans à la découverte de la tumeur,
- déficit cognitif,
- incurable : transformation maligne (survie à 5 ans 50%),
- **très infiltrant** → problème de visibilité à l'imagerie

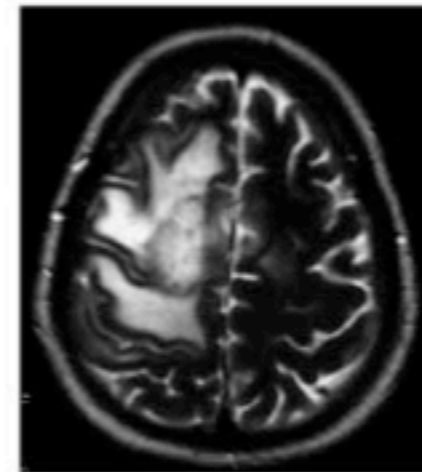
Problème de la sensibilité de l'imagerie

gliome de grade IV

T1-Gd MRI



T2 MRI

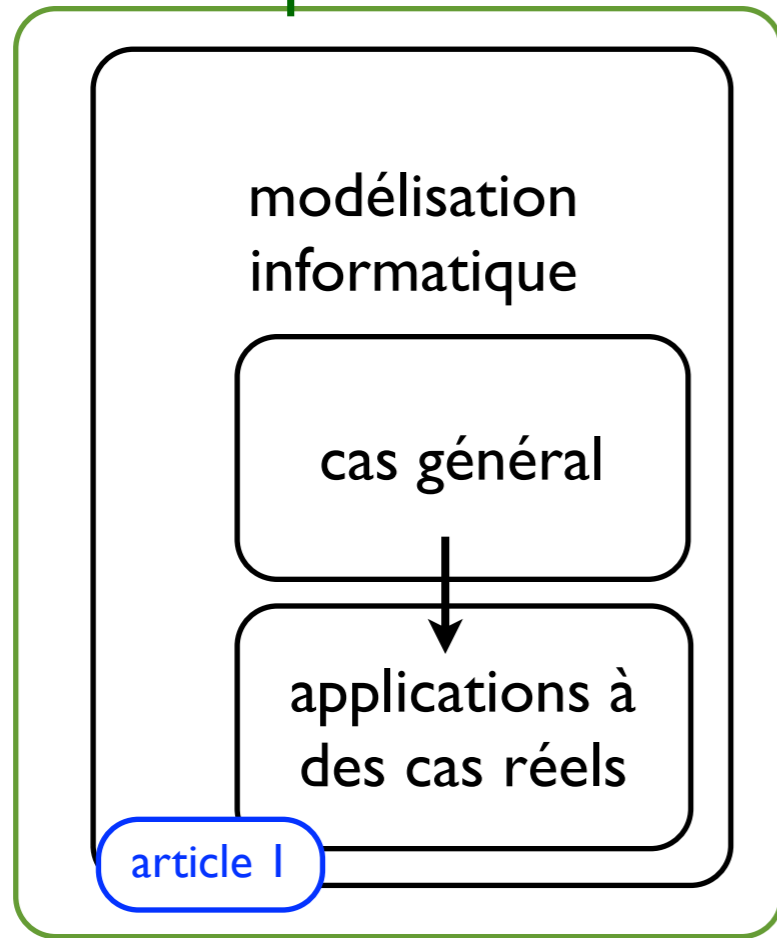


Prise en charge du gliome de bas grade

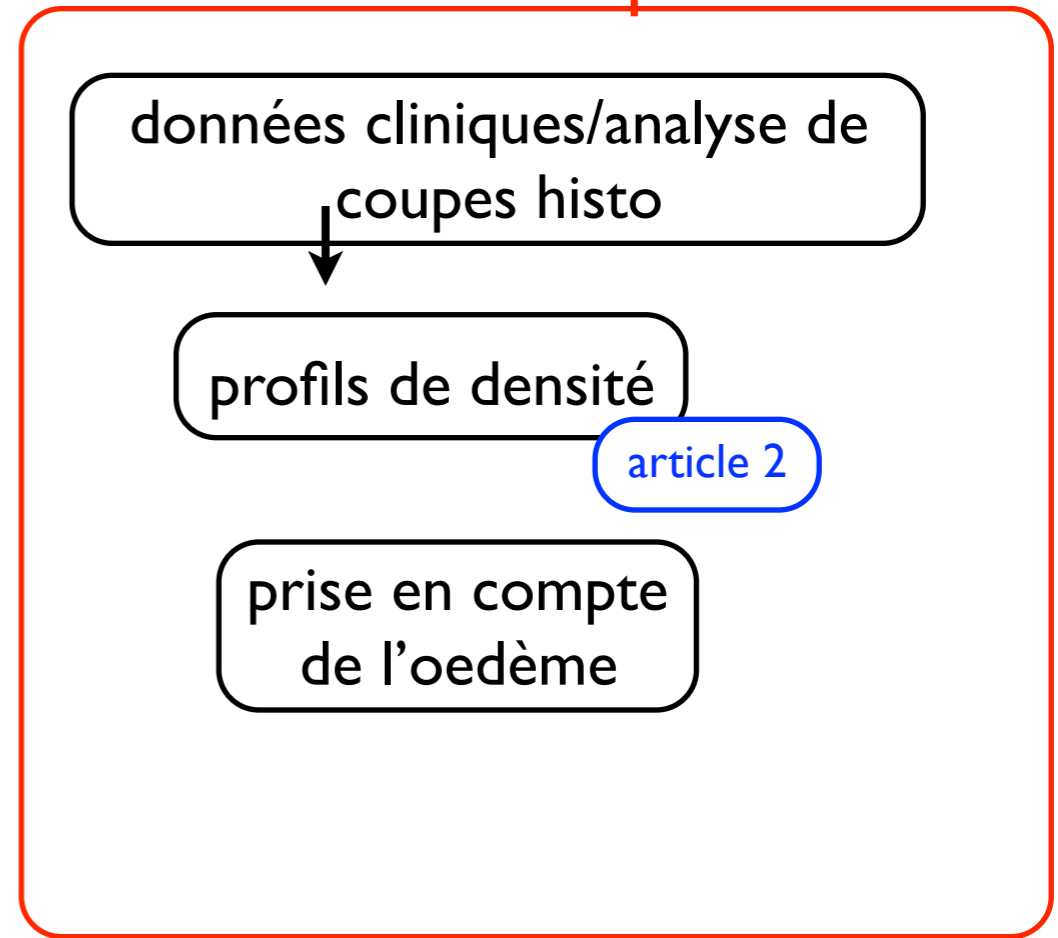
- Diagnostiquer un gliome :
 - ▶ les symptômes (épilepsie inaugurale)
 - ▶ l'imagerie (IRM multimodale, scanner, TEP, ...)
 - ▶ la biopsie

- Traiter un gliome :
 - ▶ chirurgie en première intention
 - ▶ sinon chimiothérapie et/ou radiothérapie

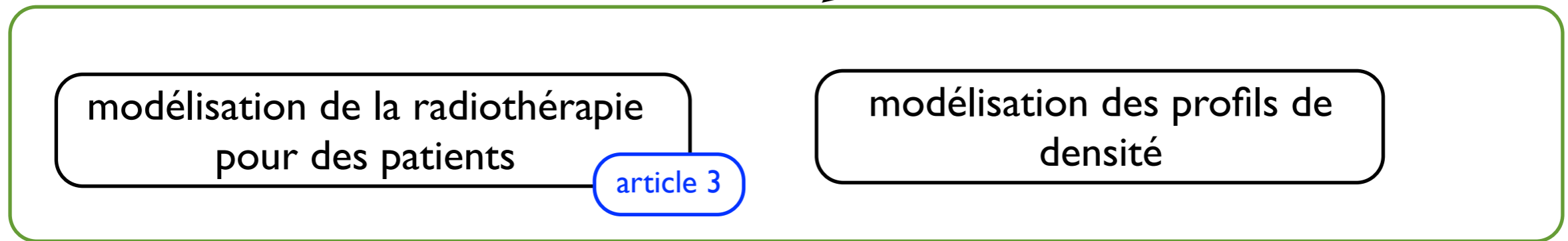
physique théorique



recherche de données pour le modèle

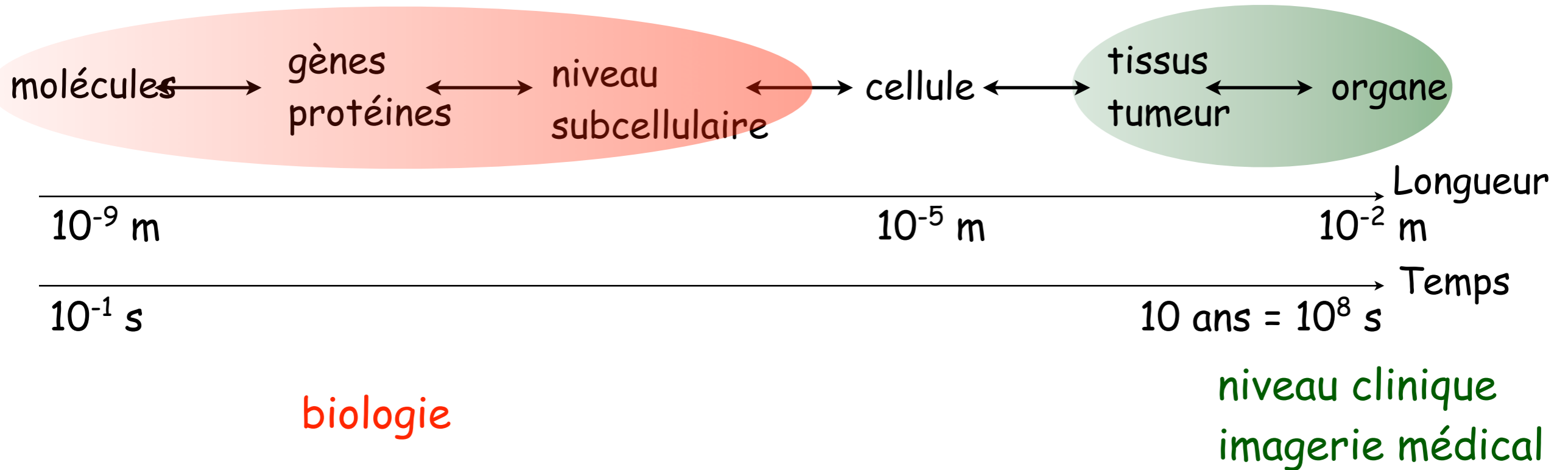


nouveau modèle

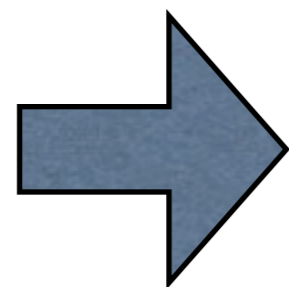


Partie I
un modèle bio-
mathématique classique

La tumeur : un système complexe



+ les traitements, l'angiogenèse, le système immunitaire, ...

 modèle simple

Modèle existant : modèle diffusion-prolifération

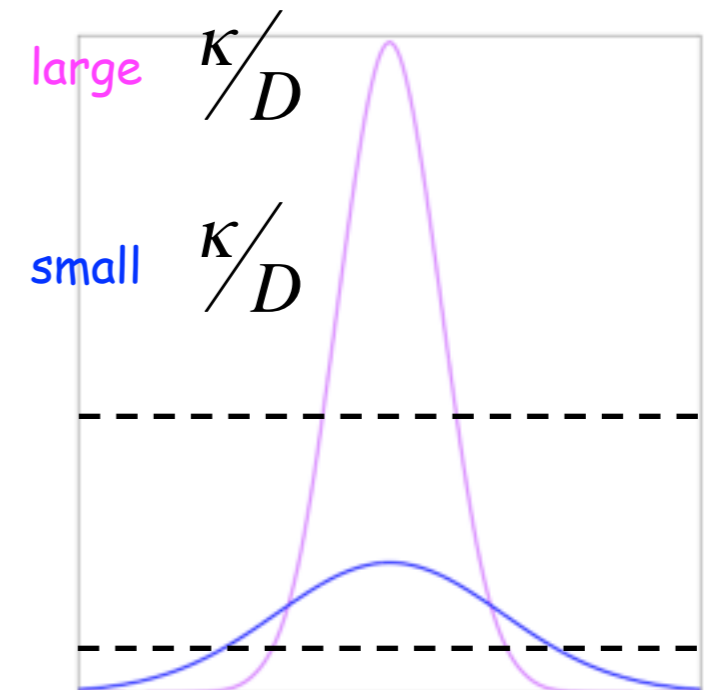
$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla(D(\vec{r}, t)\nabla C(\vec{r}, t)) + \kappa(\vec{r}, t)C(\vec{r}, t)$$

Si D et K sont uniformes et constants

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = D\nabla^2 C(r, t) + \kappa C(r, t)$$

symétrie sphérique :

$$C(r, t) = \frac{N_0}{(4\pi Dt)^{3/2}} e^{\kappa t} e^{-r^2/4Dt}$$



Cook J et al. (1995) *J Neurooncol.* **24**, 131

Burgess PK et al (1997) *J Neuropathol Exp Neurol.* **56**, 704

Le modèle diffusion-prolifération

Postulat : $R(t)$ = courbe d'isodensité de cellules tumorales C^*

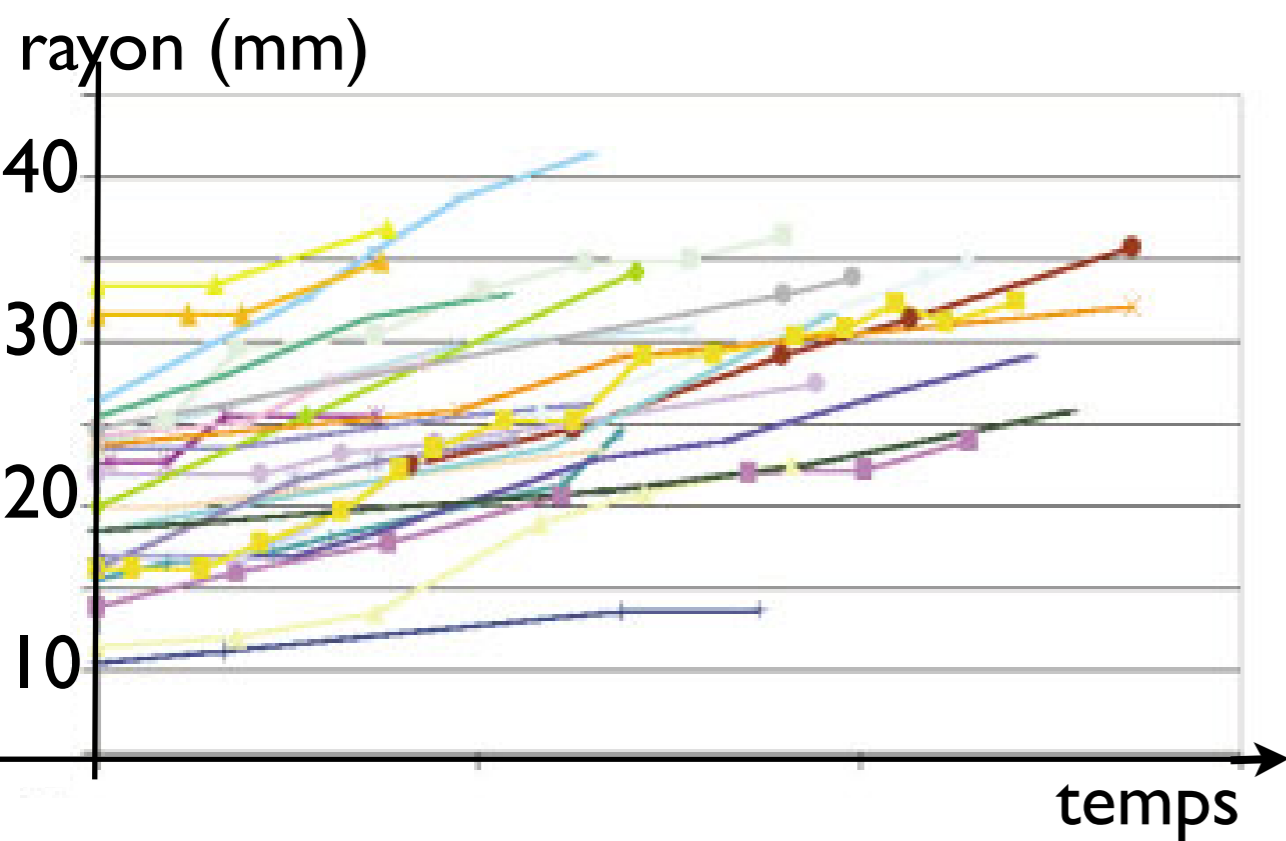
$$R(t) = \sqrt{4Dt(\kappa t + \ln(\frac{N_0}{C^*(4\pi Dt)^{3/2}}))}$$

$$R(C^*, t \rightarrow \infty) = \sqrt{4D\kappa t}$$

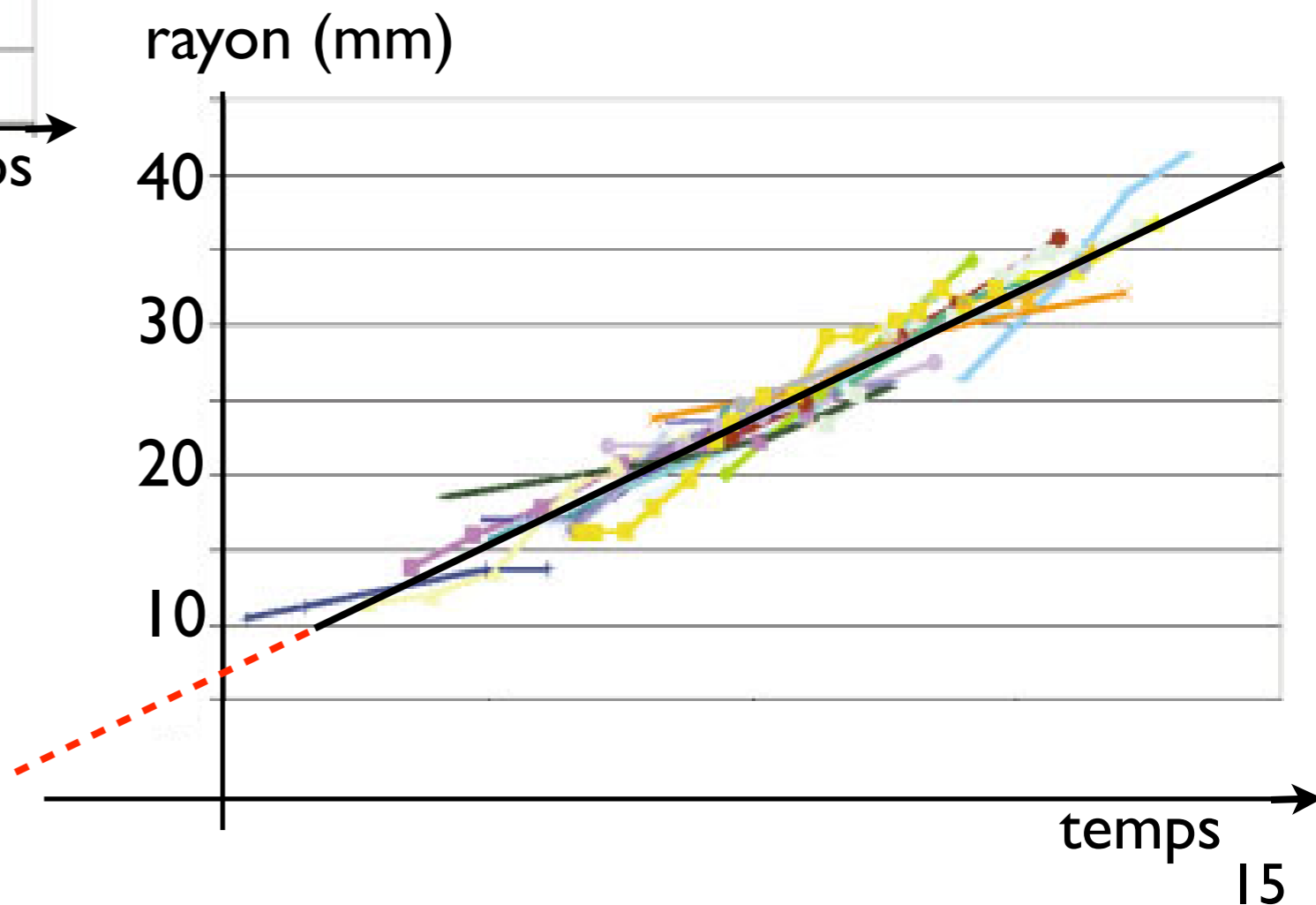
\Rightarrow vitesse radiale constante

la vitesse permet de remonter à $2\sqrt{\kappa D}$

Données cliniques

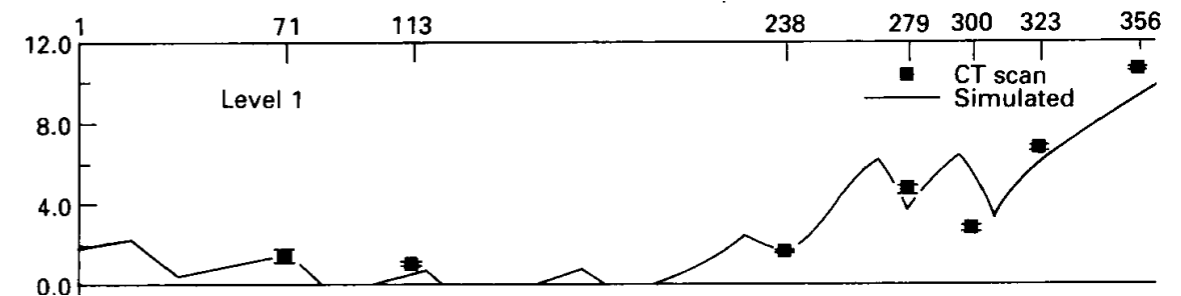


- suivi sans traitement
- patients recalés
- évolution linéaire dès R=15mm
- $\langle v_{\text{rayon}} \rangle = 2\text{mm/an}$

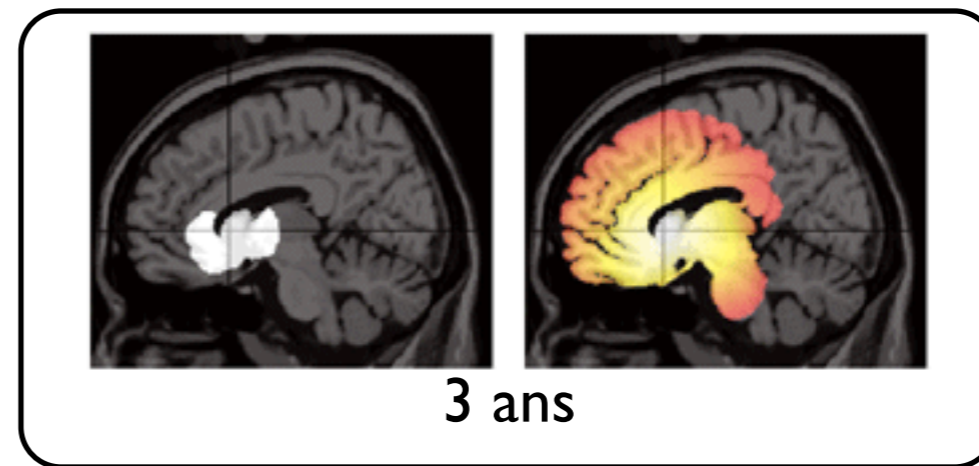


Quelques exemples avec le modèle DP

- 1995, Tracqui, Murray : gliome de haut grade et chimiothérapie
 - ⊕ bonne reproduction des résultats cliniques et in vitro
 - ⊖ 12 paramètres libres, 1 seul patient



- années 2000, Swanson : gliome de haut grade



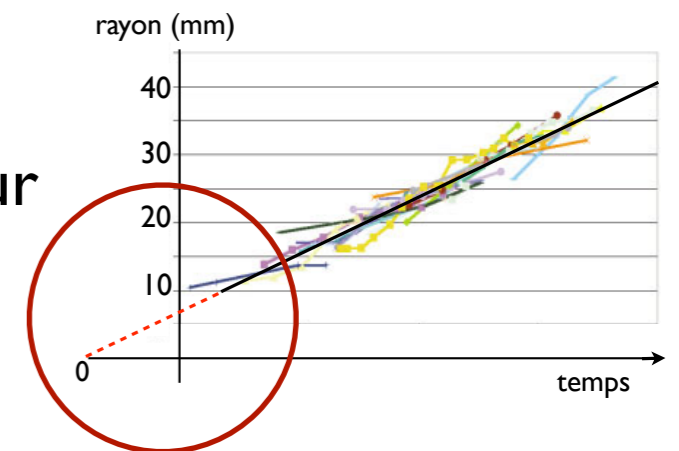
- 2005, Jbabdi, Clatz : gliome de haut grade, prise en compte de l'hétérogénéité des tissus/ effet de masse

Tracqui et al. (1995) *Cell Proliferation*, **28**(1):17–31
<http://depts.washington.edu/krslab/wp-content/uploads/2010/07/brainslides.gif>
 Jbabdi et al (2005) *Magnetic Resonance in Medicine*, **54**(3):616–624
 Clatz et al (2005) *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **24**(10):1334–1346

Objectif :

naviguer dans le temps pour comprendre l'évolution du gliome.

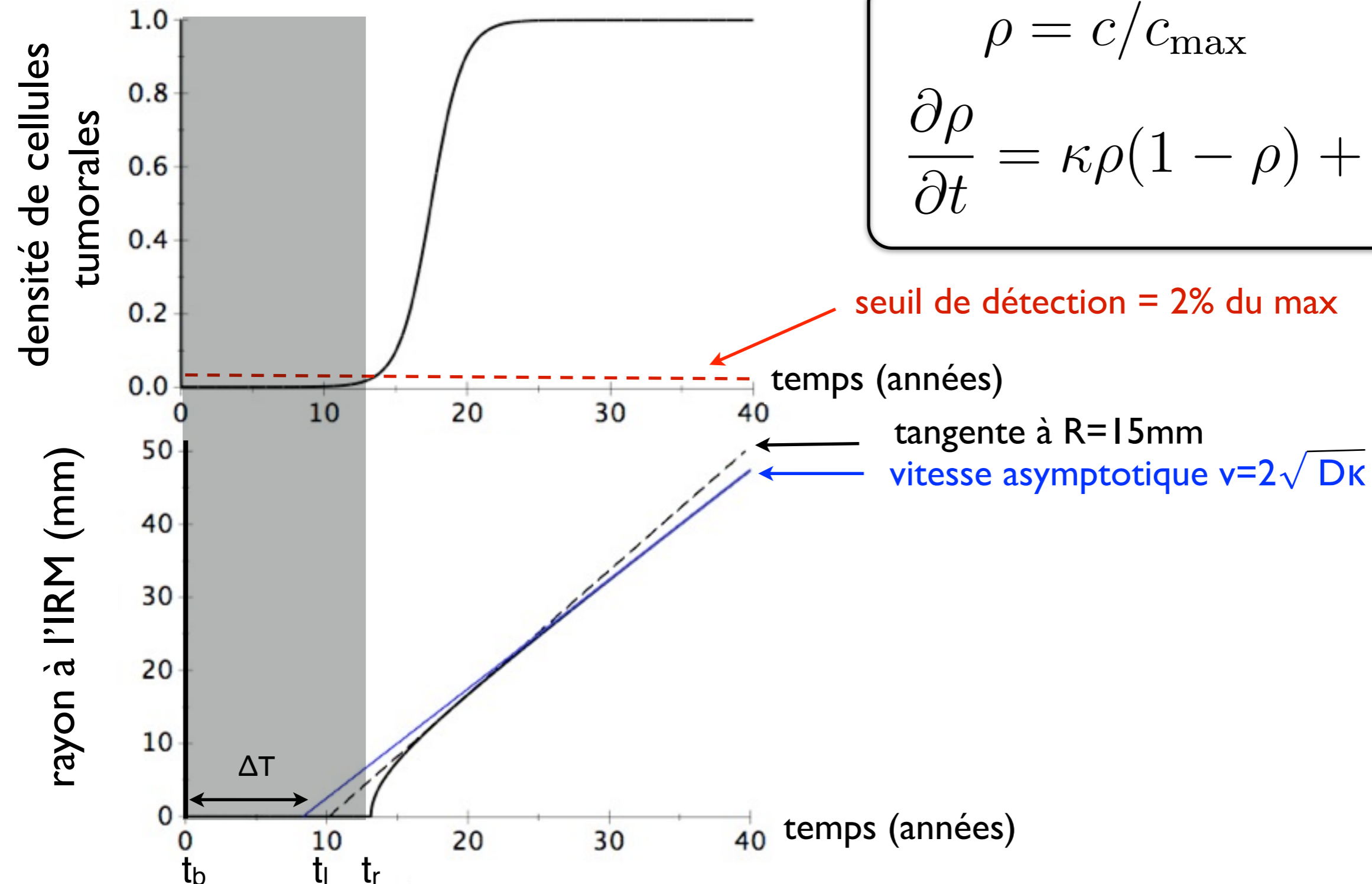
- Nos questions:
 - connaître l'âge moyen des patients à l'apparition de la tumeur
 - déterminer l'erreur due à l'approximation linéaire
- Nos postulats :
 - que des cellules cancéreuses
 - isotropie dans l'espace
 - pas de communication entre cellules



Modèle diffusion-prolifération-saturation

$$\rho = c/c_{\max}$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \kappa \rho(1 - \rho) + D \nabla^2 \rho$$



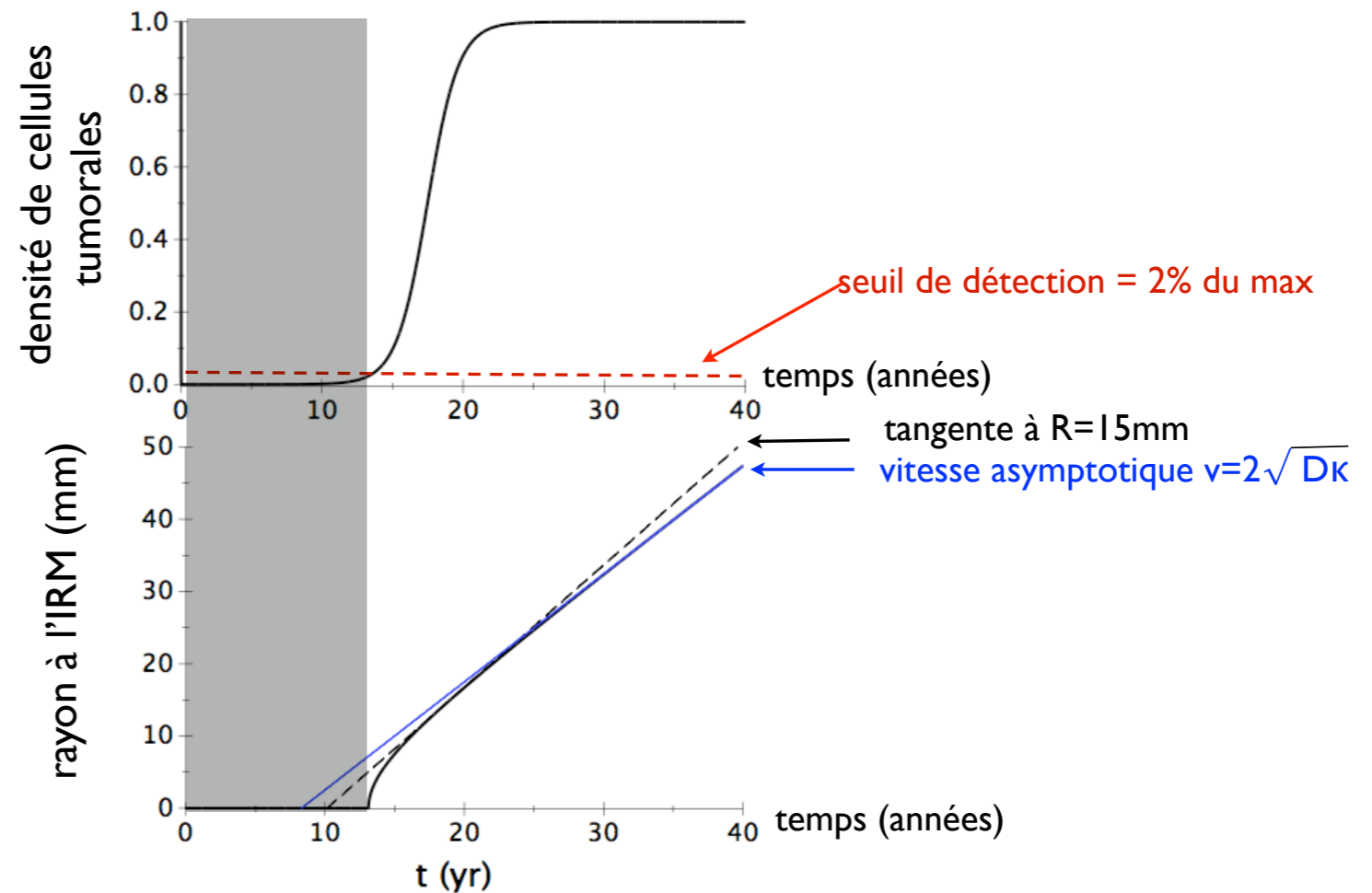
Application du modèle diffusion-prolifération-saturation

- Nos critères:

- $R_{lin} < 15 \text{ mm}$
- saturation $< 5 \text{ ans}$
- $t_{tum} < \hat{\text{âge}} \text{ patient}$



- Application aux patients :

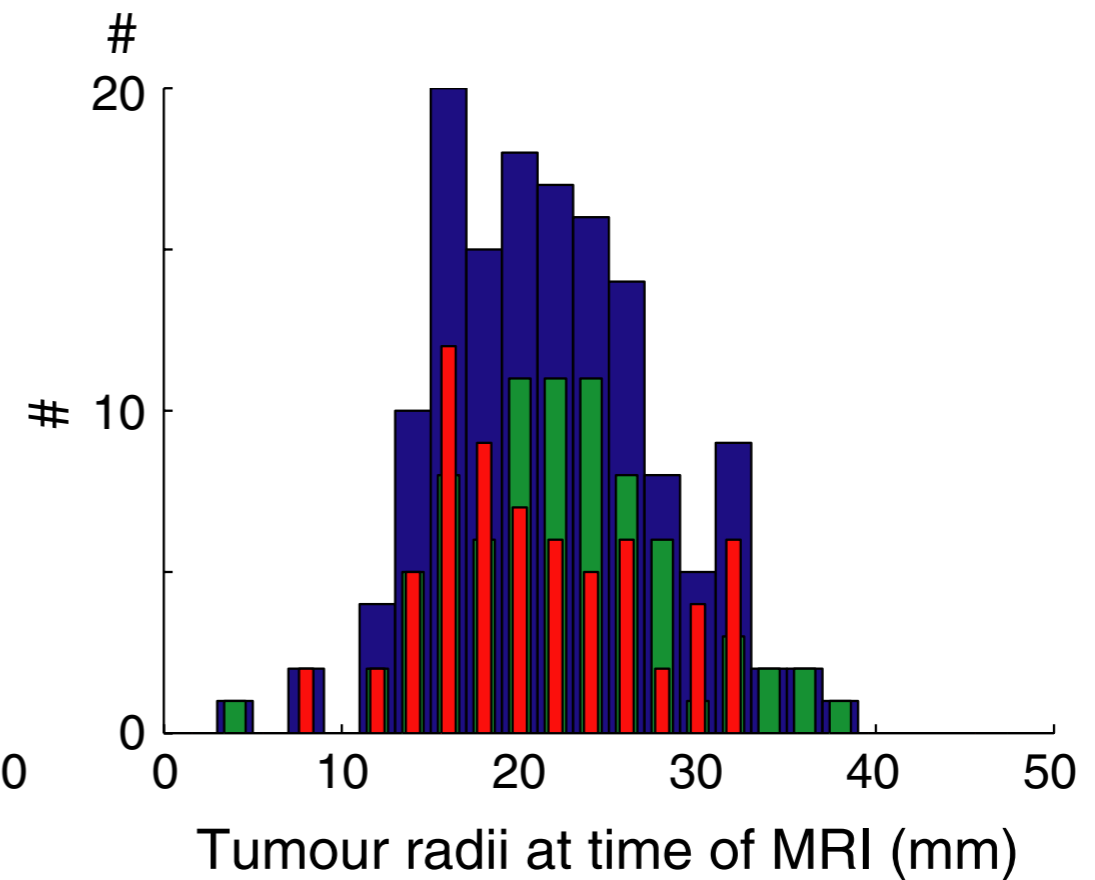
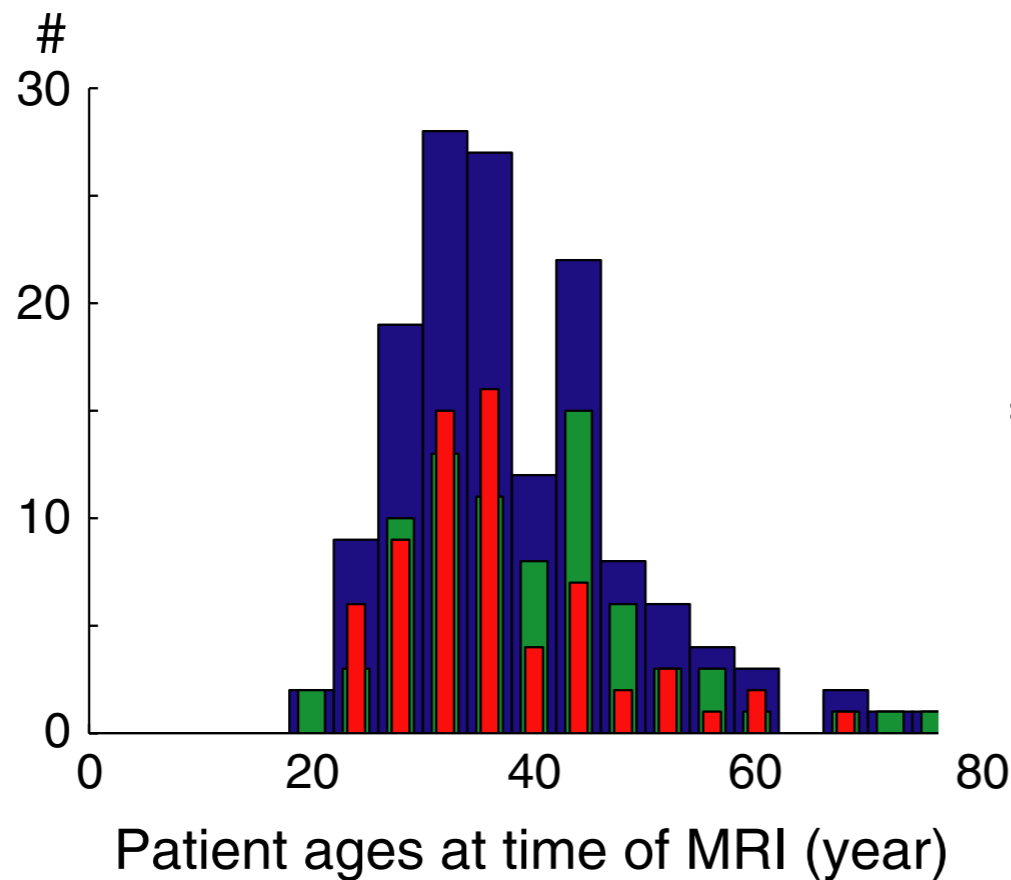
- 120 patients
- âge, rayon et vitesse connus
- plage de (k,D) par patient



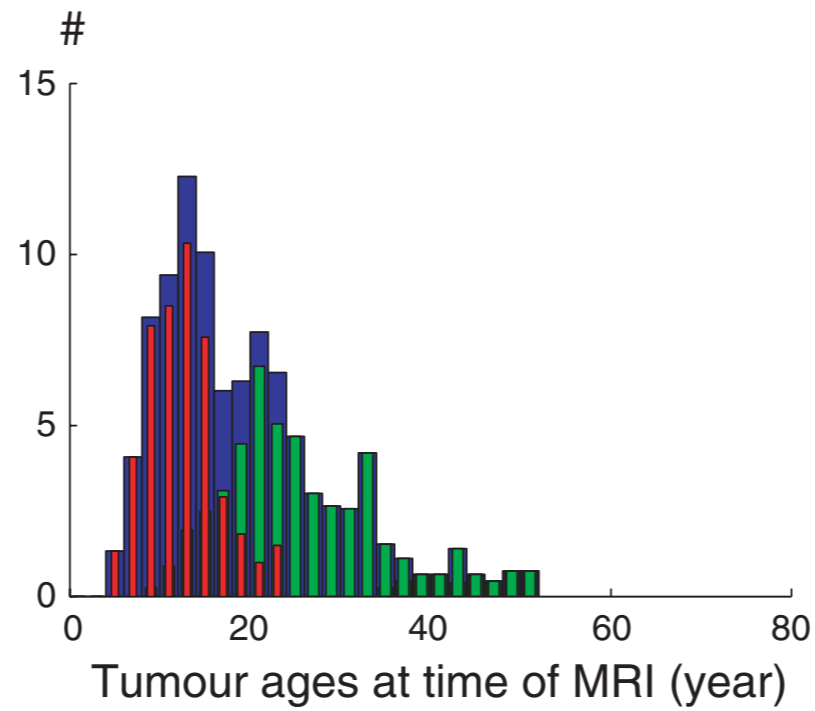
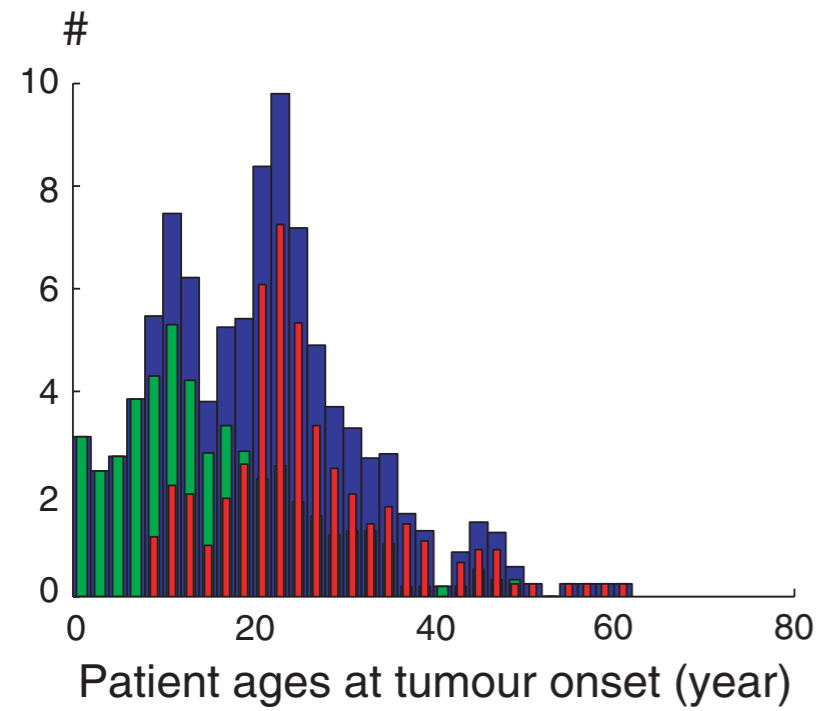
données initiales

- 120 patients adultes, $v < 8\text{mm/an}$

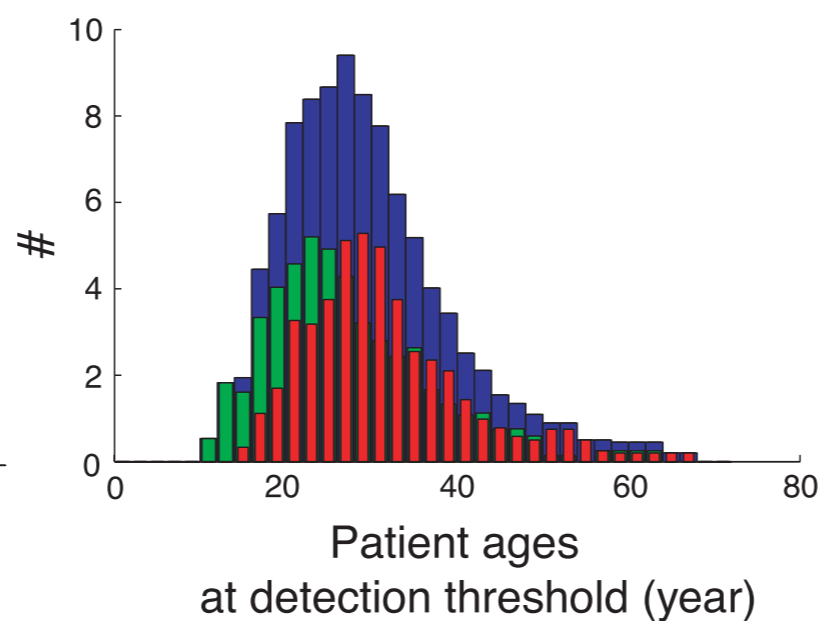
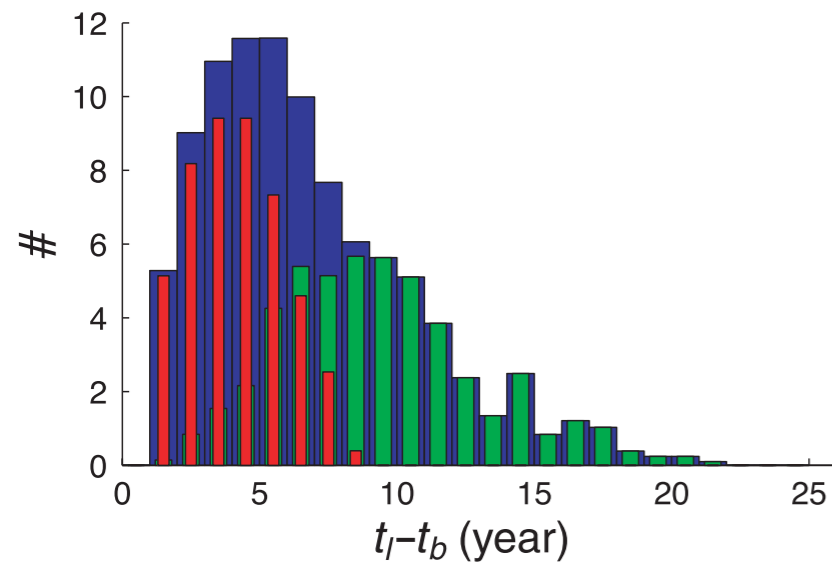
$v < 4\text{mm/an}$ 
 $v > 4\text{mm/an}$ 



Résultats

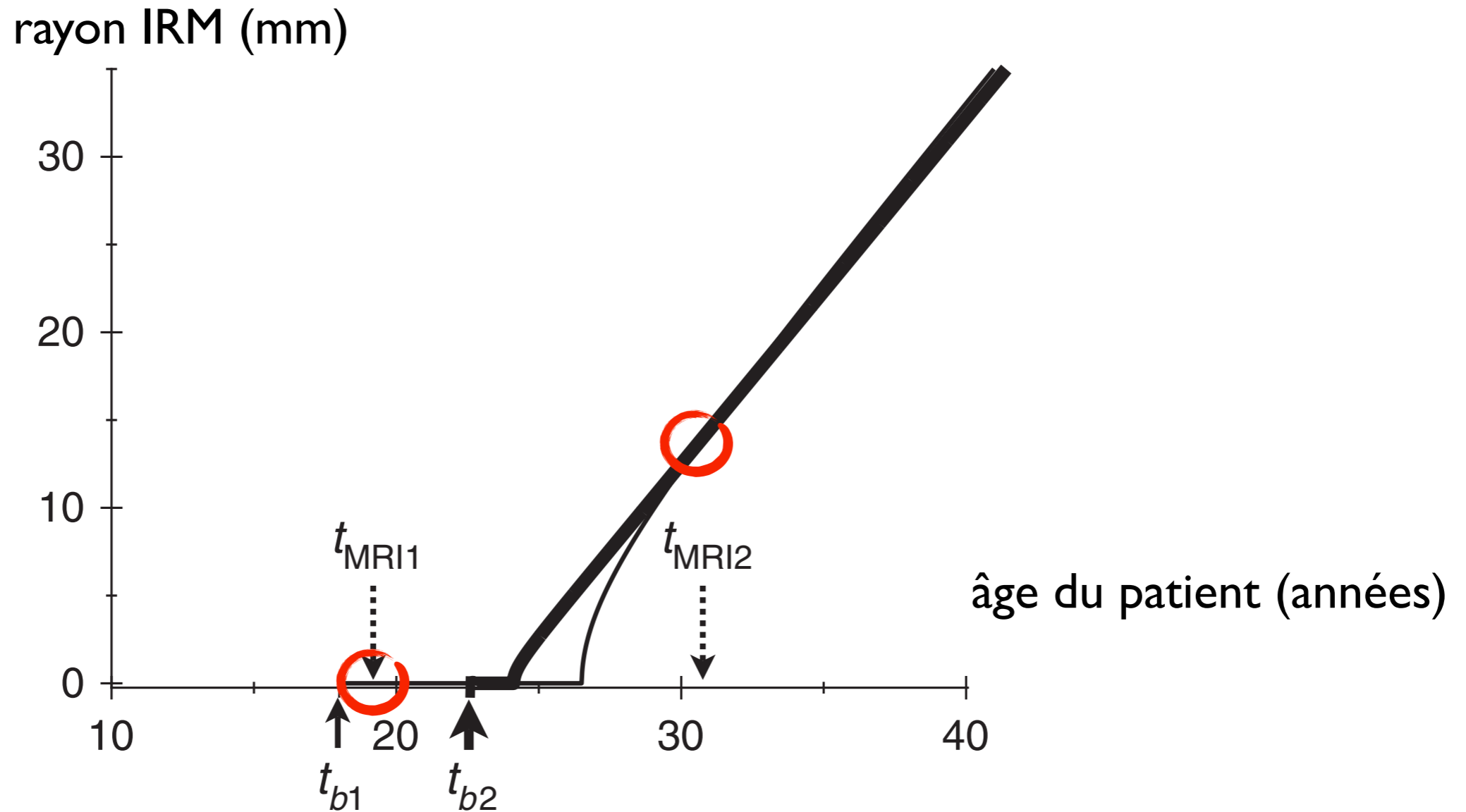


$v < 4\text{mm/an}$ █
 $v > 4\text{mm/an}$ █



- $t_{\text{tum}} = (10 + R_{\text{IRM}}) / v$
- $\hat{\text{âge}} \text{ radio} \approx 30\text{ans}$

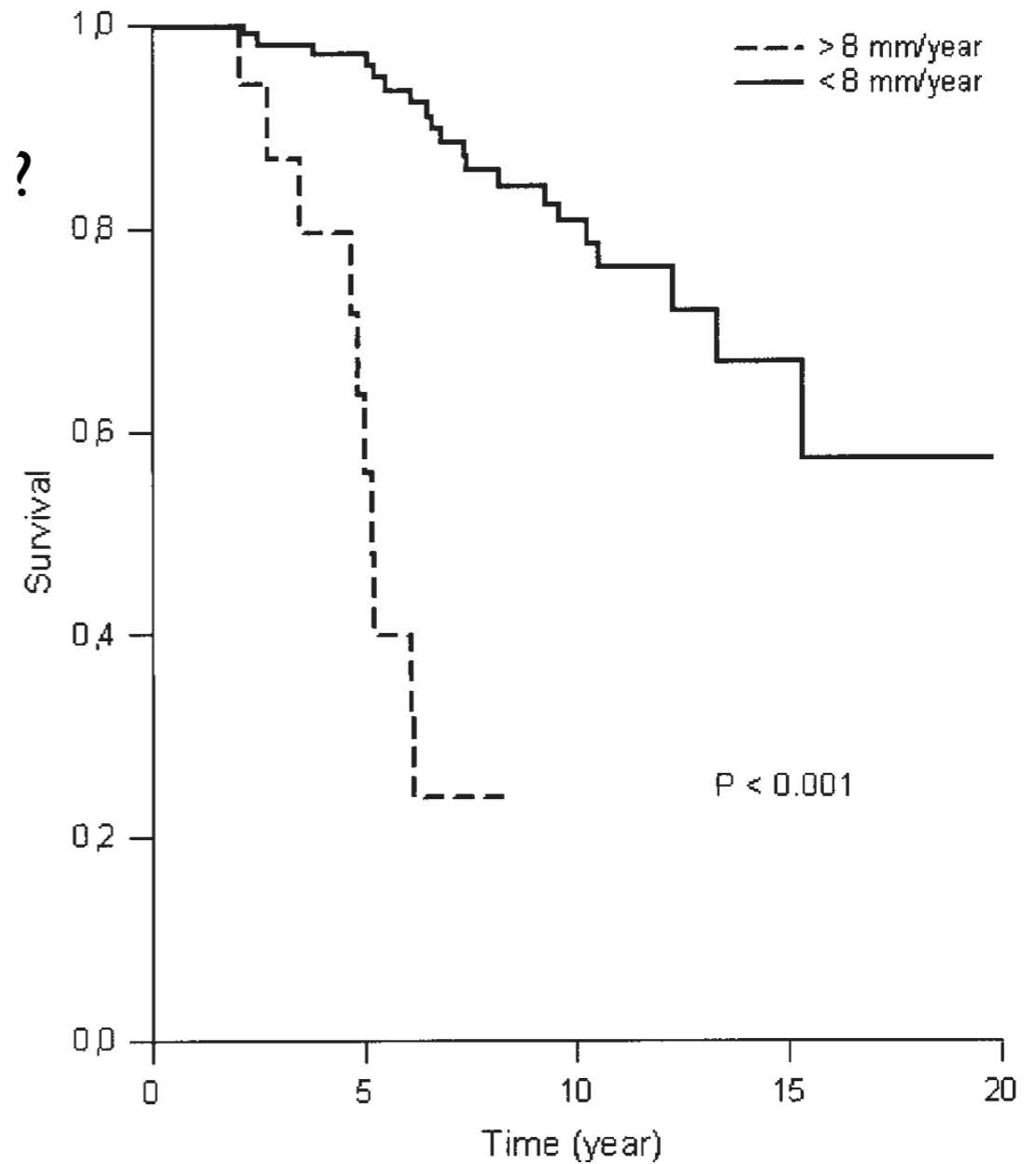
un cas fortuit



Gerin C, et al. (2012) *Cell Proliferation*, **45**(1):76–90
d'après les données de Pallud et al. (2011) *Acta Neurochir* 153(3):473-7

Conclusion

- 2 populations de tumeurs selon la vitesse
- date de naissance différente → sens biologique ?



Pallud, J., et al (2006) *Annals of Neurology*, **60**(3):380–383.

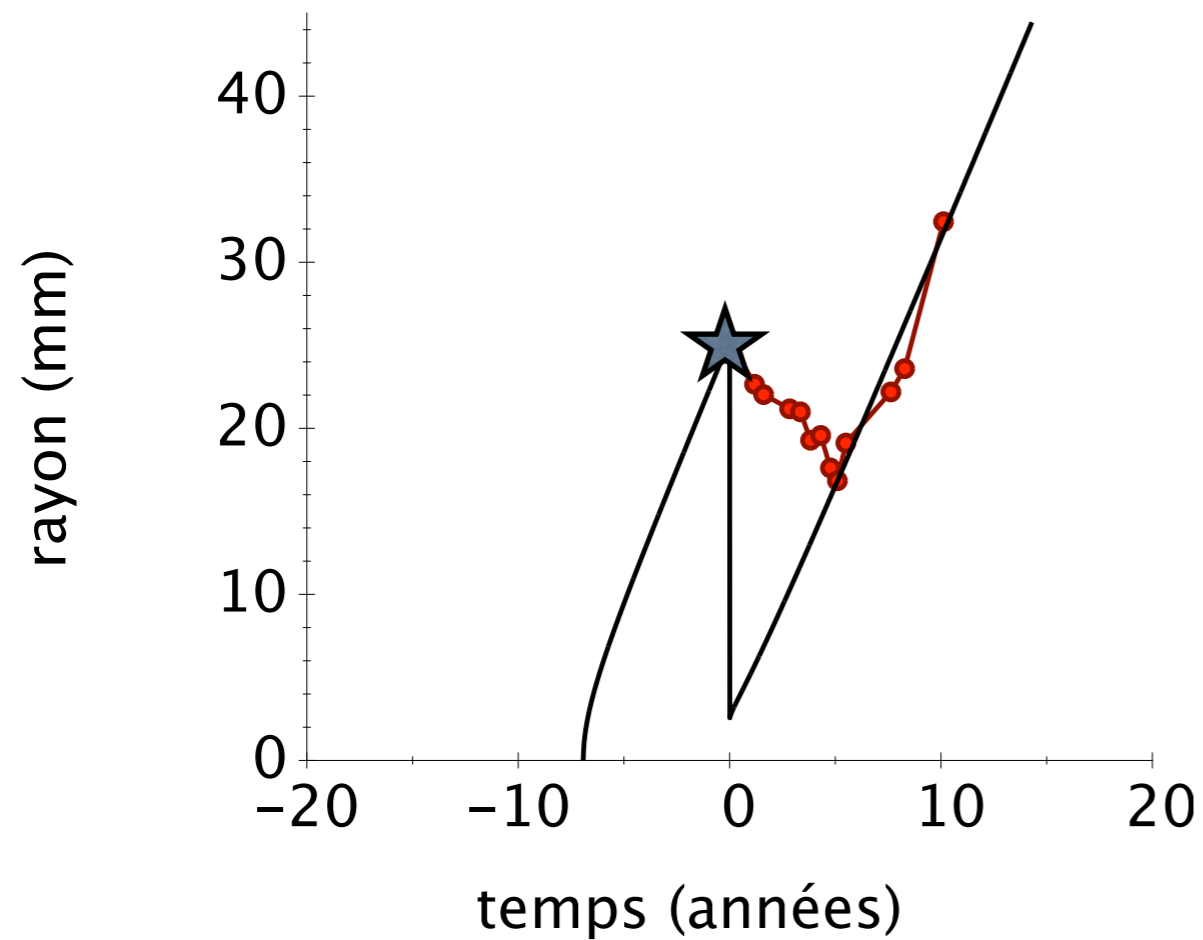
Conclusion

- mais même âge à la détection IRM
- plage de paramètres en accord avec K. Swanson et al

mais

- des patients dont la vitesse est faible ($v < 0,5$ mm/an) sans solution
- le seuil C^* paramètre caché inconnu

Les limites du modèle



- RT en Ière intention
- traitement pendant 6 semaines
- 60 Gy

La décroissance longue de la radiothérapie est mal modélisée...

Partie II

Analyse histologique

corrélation micro/macroscopique

histologie des gliomes

organisation microscopique

- 1940, Scherer : observation spatiale, tri, début de modèle
- 1987, Kelly, Daumas-Duport : infiltration du tissu sain
- 2010, Pallud : étude quantitative

Scherer (1940) Brain, **63**(1):1

Kelly et al (1987) Journal of Neurosurgery, **66**(6):865–874

Pallud et al (2010) Neurology, **74**(21):1724

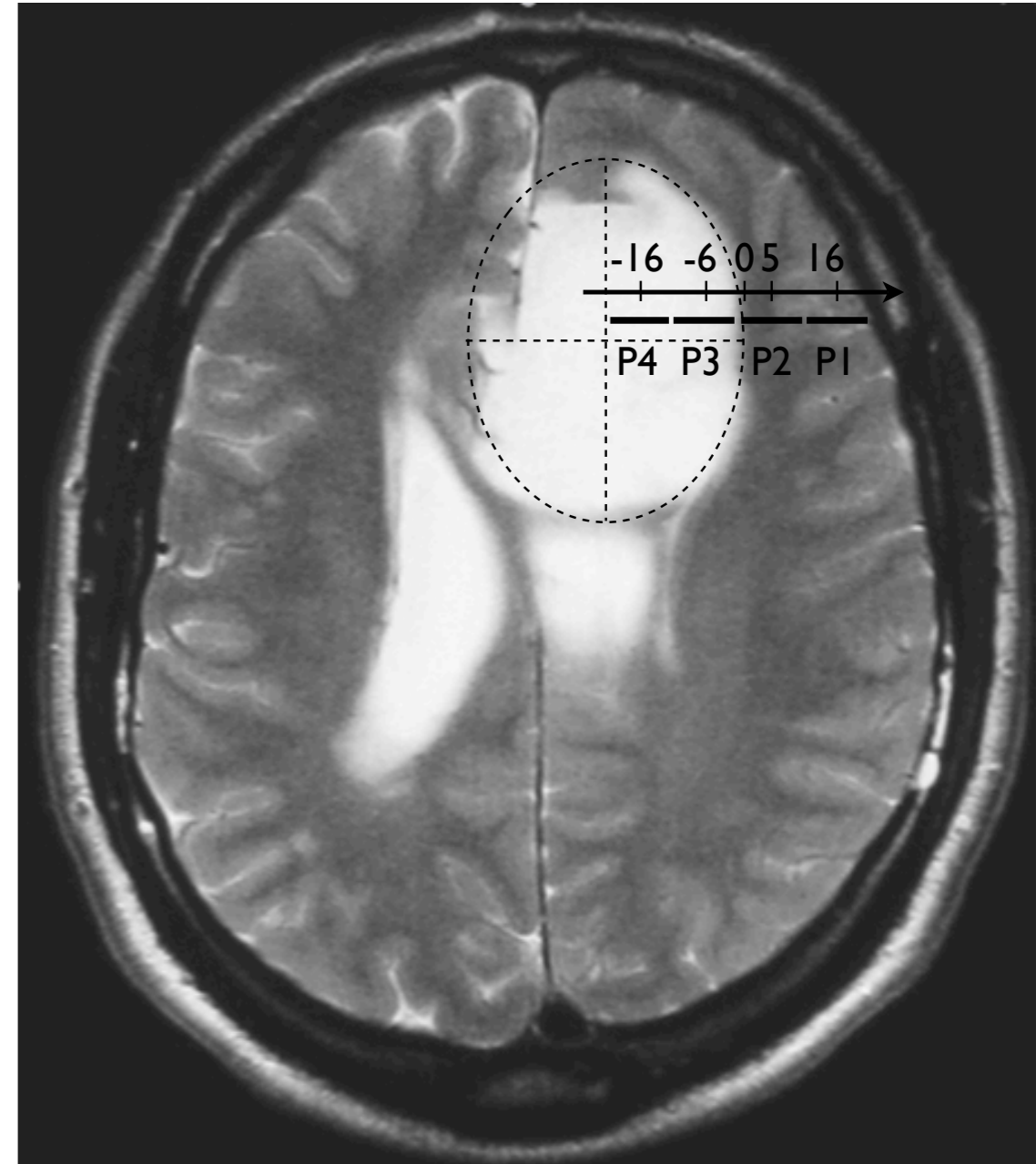
Que détecte l'IRM ?

- l'IRM est sensible à l'«eau libre».
- 1994, Tovi : l'oedème
 - ▶ oedème = perte de tissus et vacuolisation
 - ▶ oedème → lames H&E pâles
 - ➡ quantifions l'oedème pour vérifier

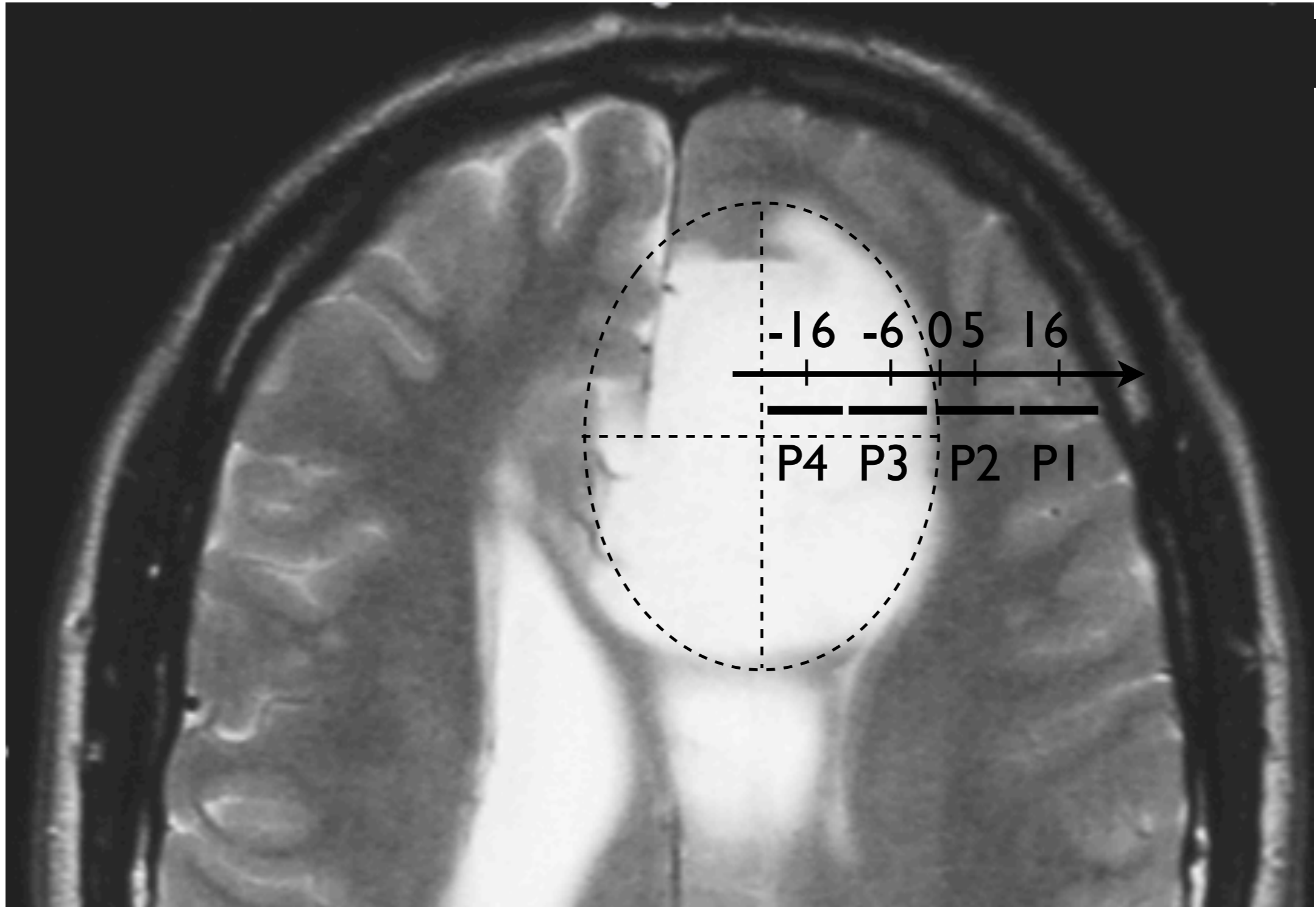
Les données cliniques

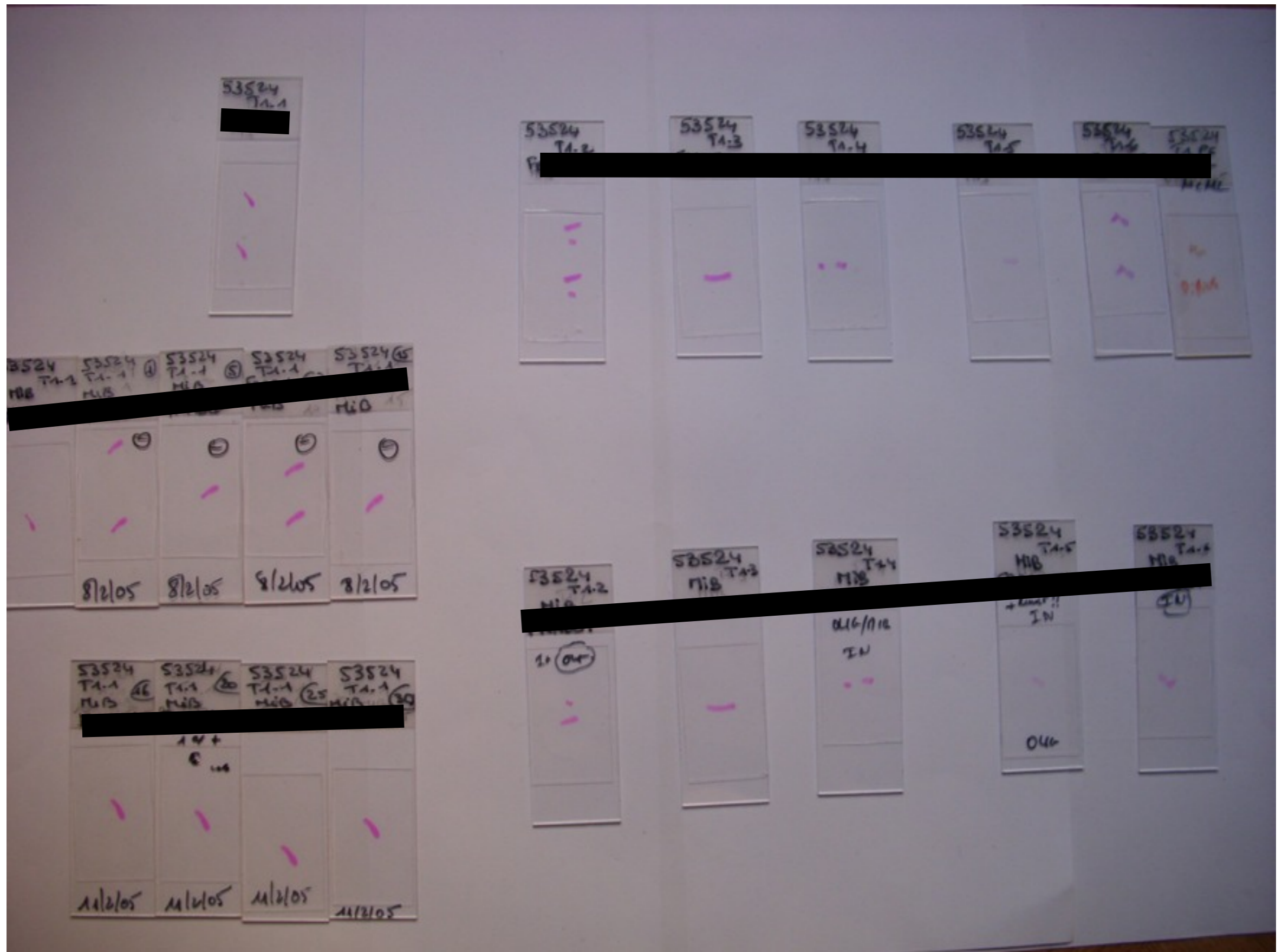
- Sélection des 9 patients
 - adultes
 - biopsie stéréotaxique fondée sur l'IRM
 - suivis à Sainte-Anne entre 1992 et 2001
 - pas de traitement antérieur à la biopsie

- Un exemple de patient :
 - 1 biopsie
 - 1 trajet
 - 4 prélèvements



Lien histologie-imagerie





Évolution de nos méthodes...

env. 200 lames colorées en H&E

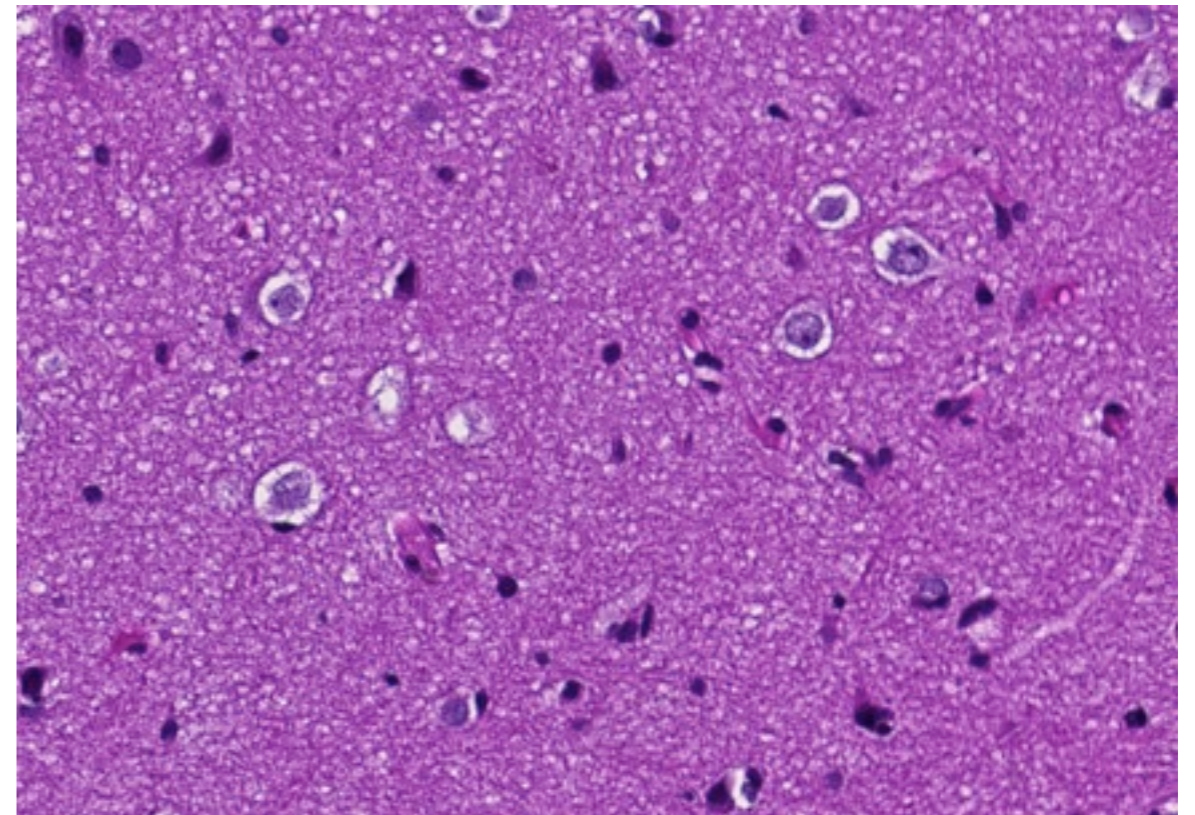
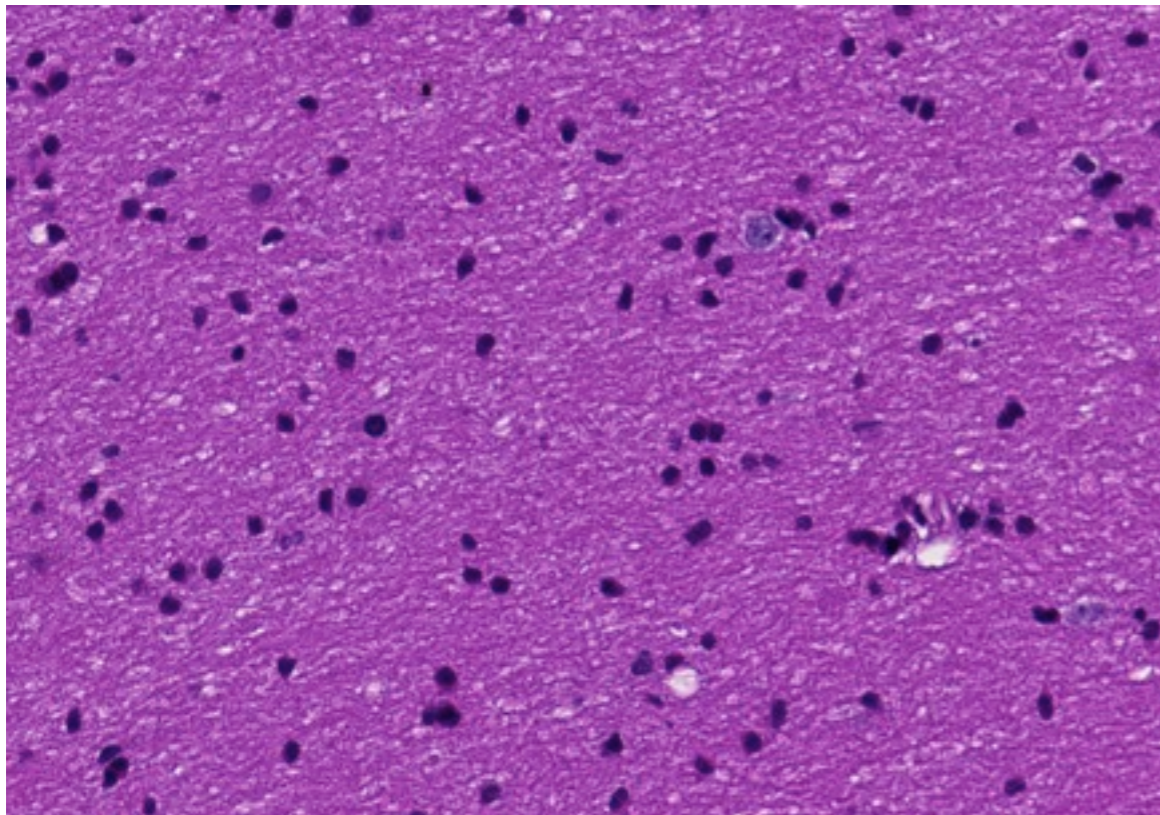


2h/lame



5min/lame

Apprentissage



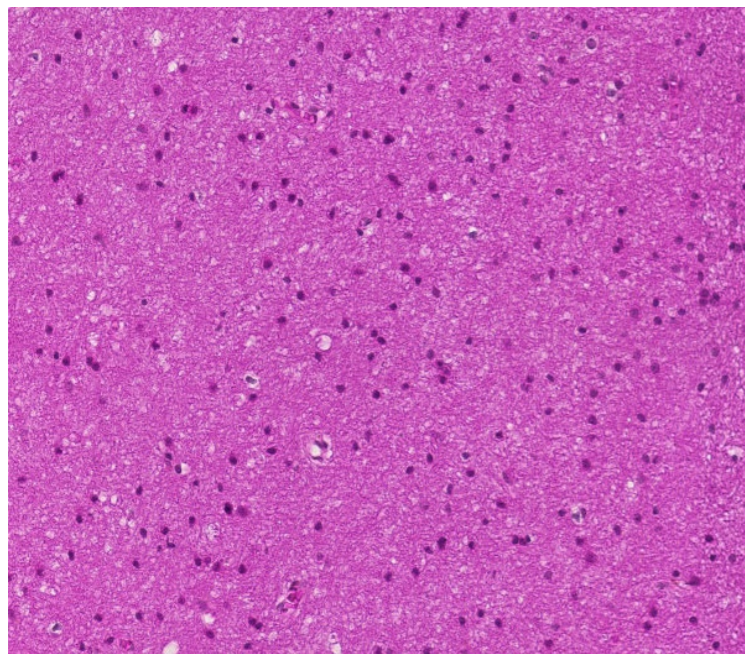
sélection de la substance blanche

Les données initiales

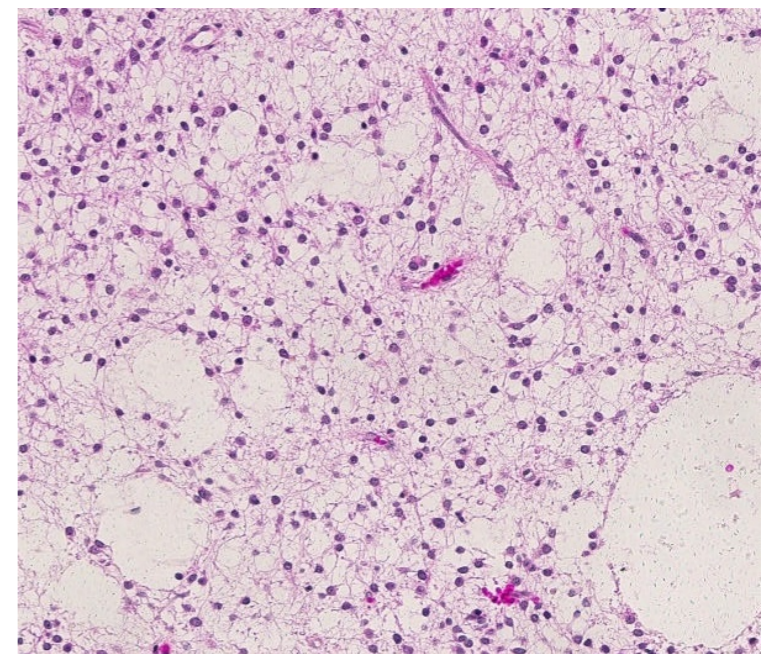
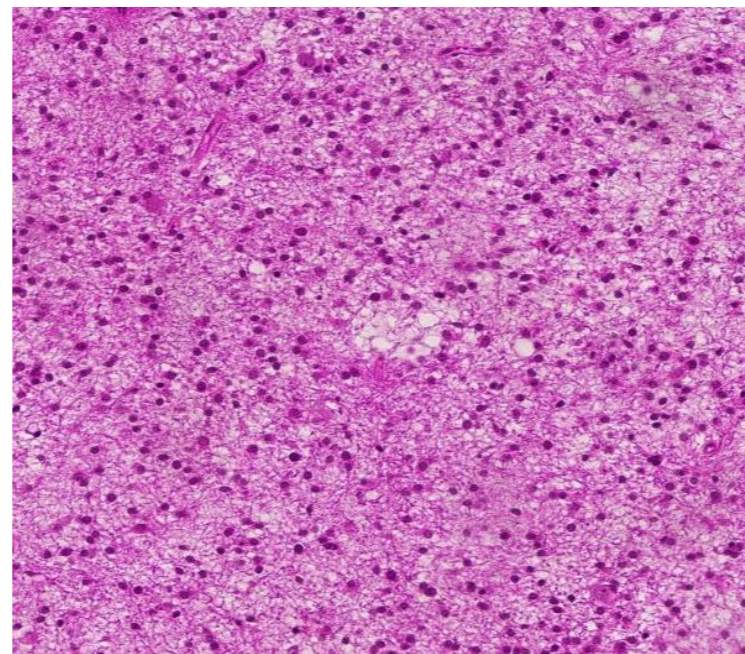


IX

400X



tissu sain



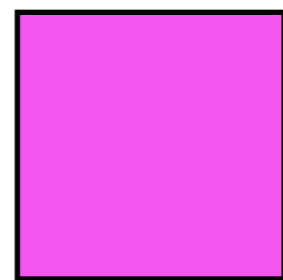
tissu tumoral

description d'une image numérique

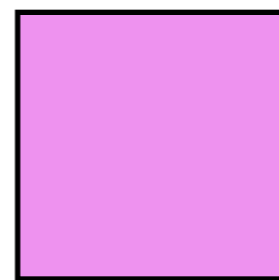
- un pixel = un triplet (R,V,B)
- Une composante va du noir (0) au blanc (255) en passant par toutes les intensités



- Exemple de coloration d'une lame (*rouge = bleu = 135*)



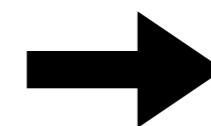
vert = 47



vert = 120

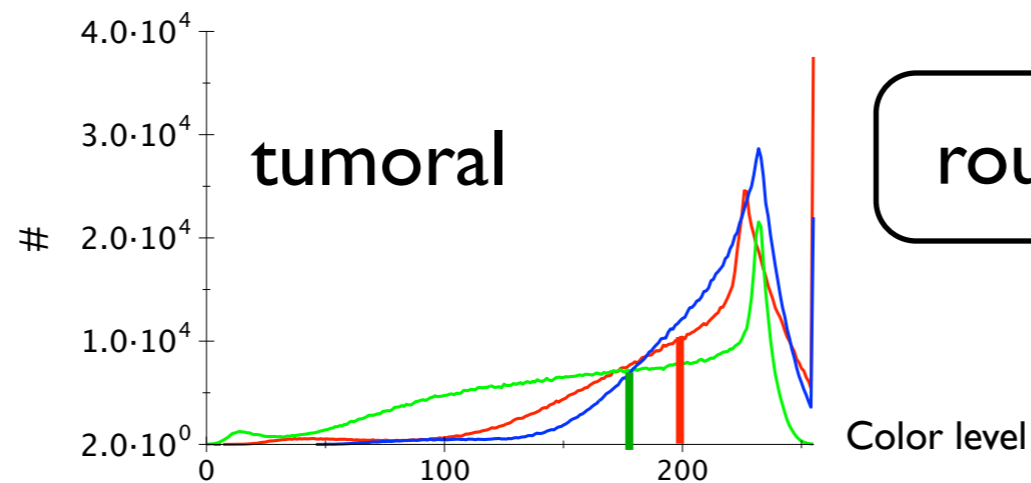
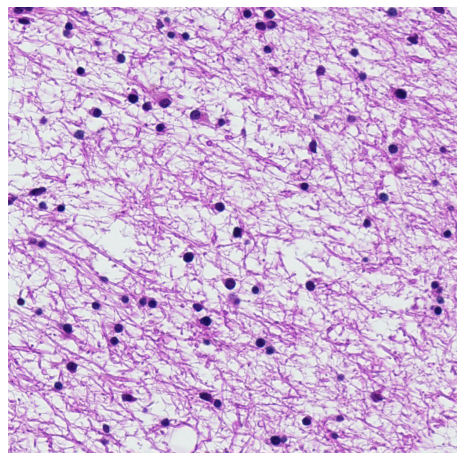
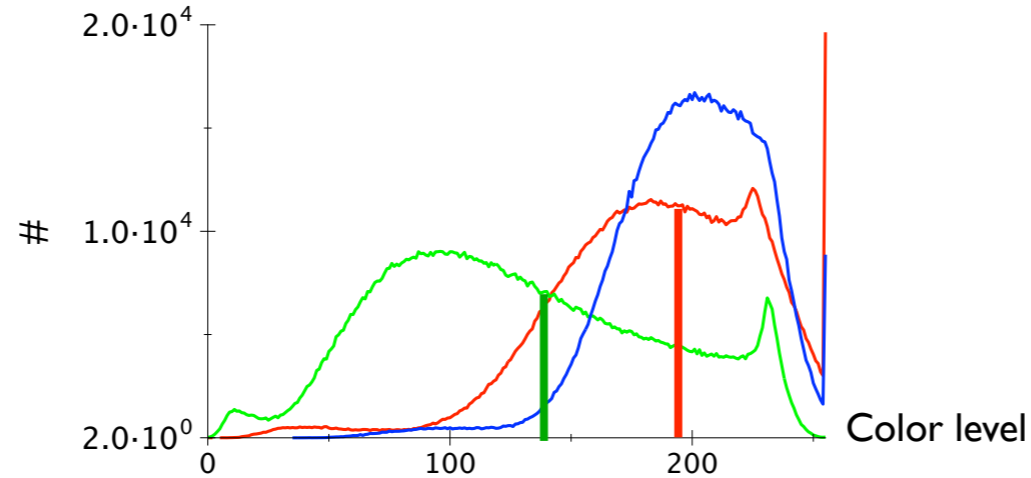
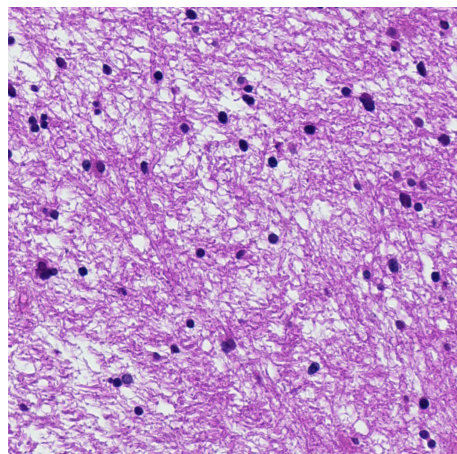
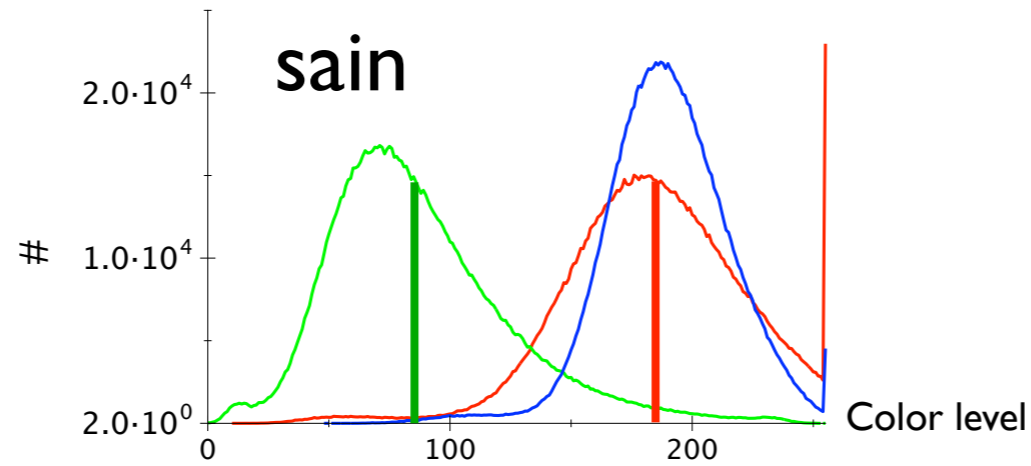
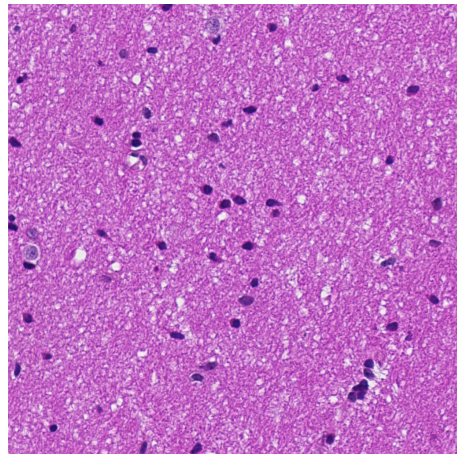


vert = 132



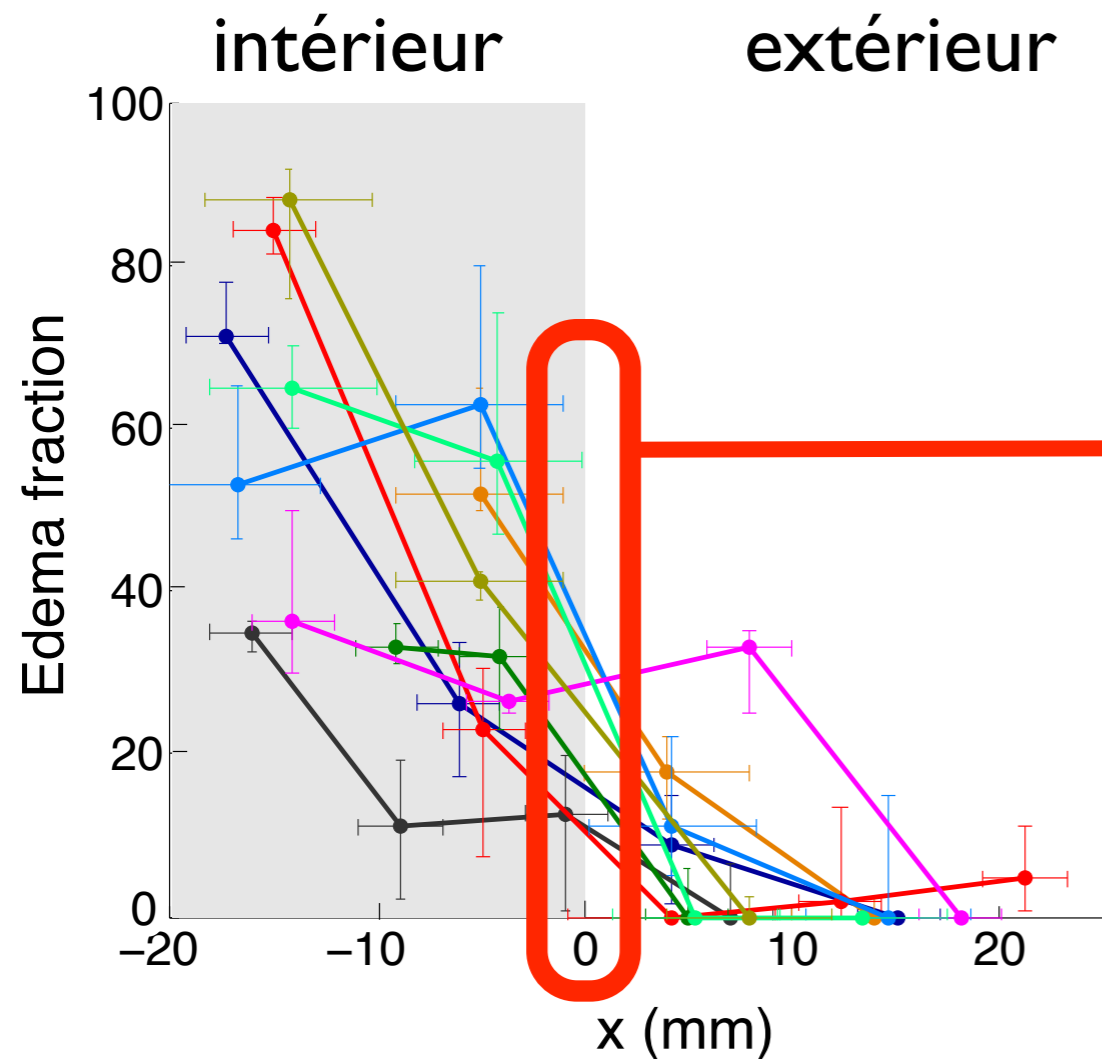
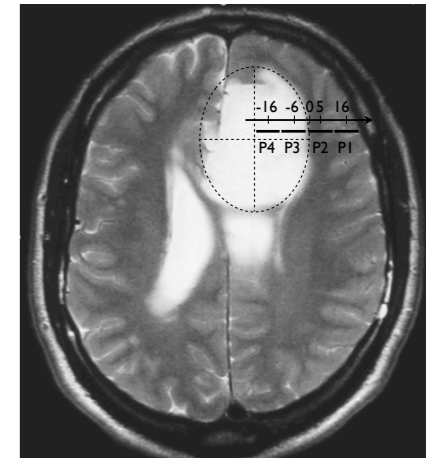
rouge-vert

Quantification de l'oedème

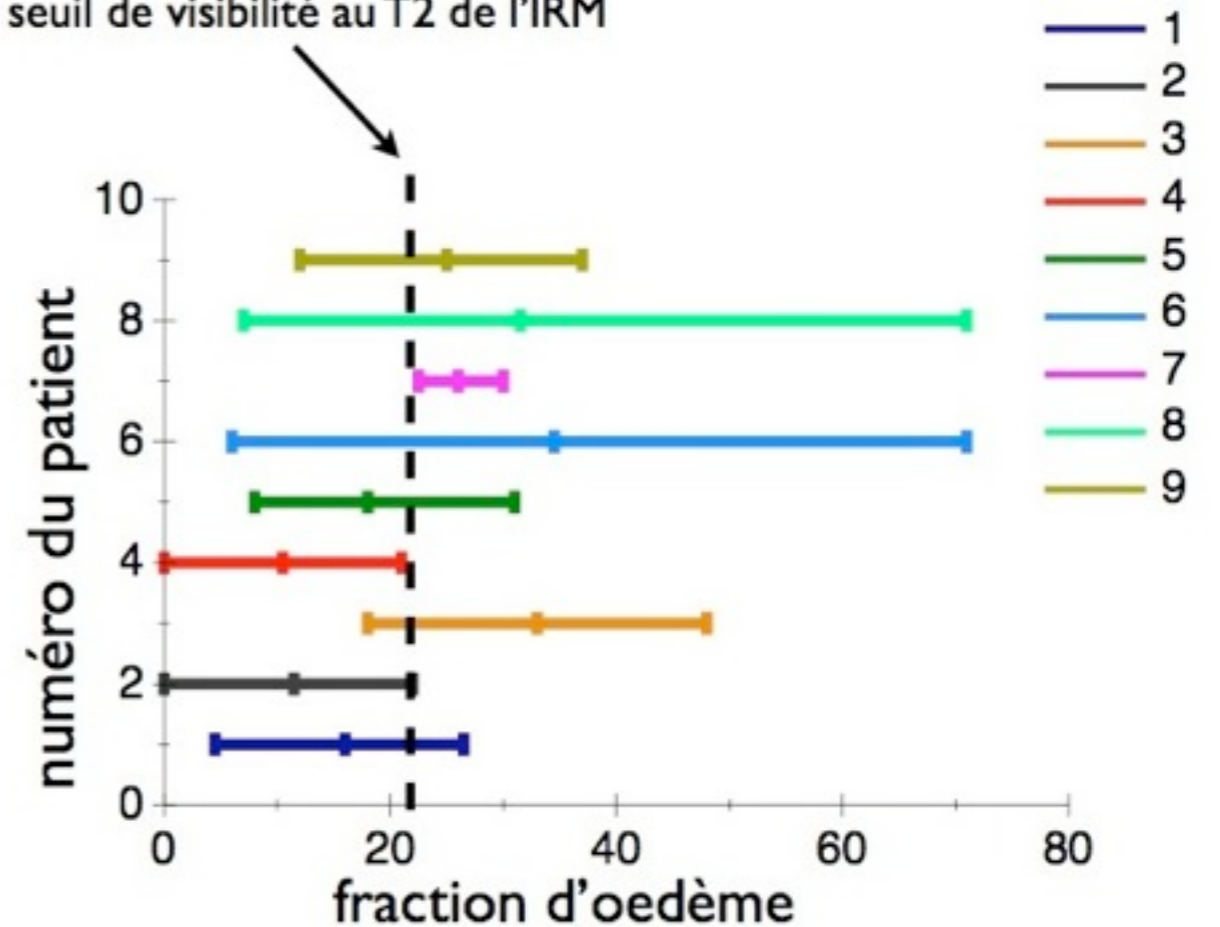


rouge-vert \propto fraction d'oedème

Profil de densité d'oedème

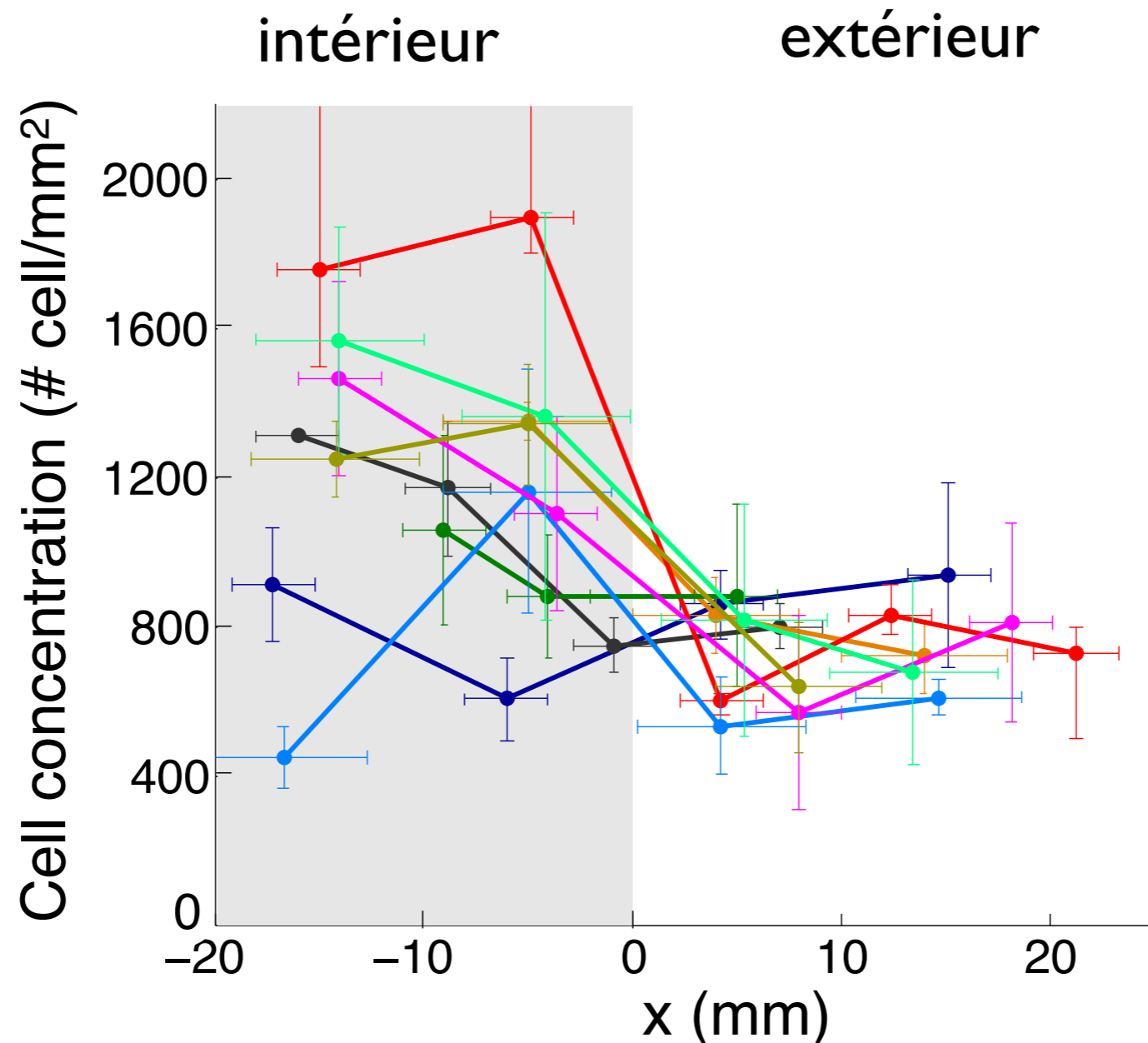
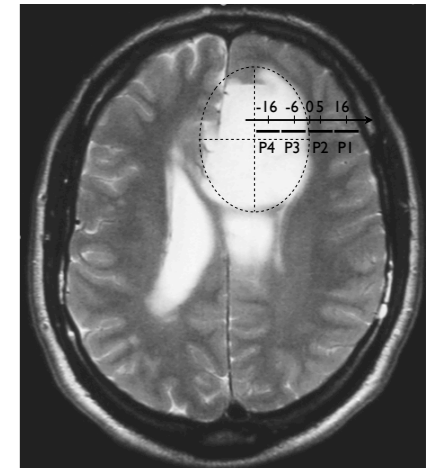


seuil de visibilité au T2 de l'IRM

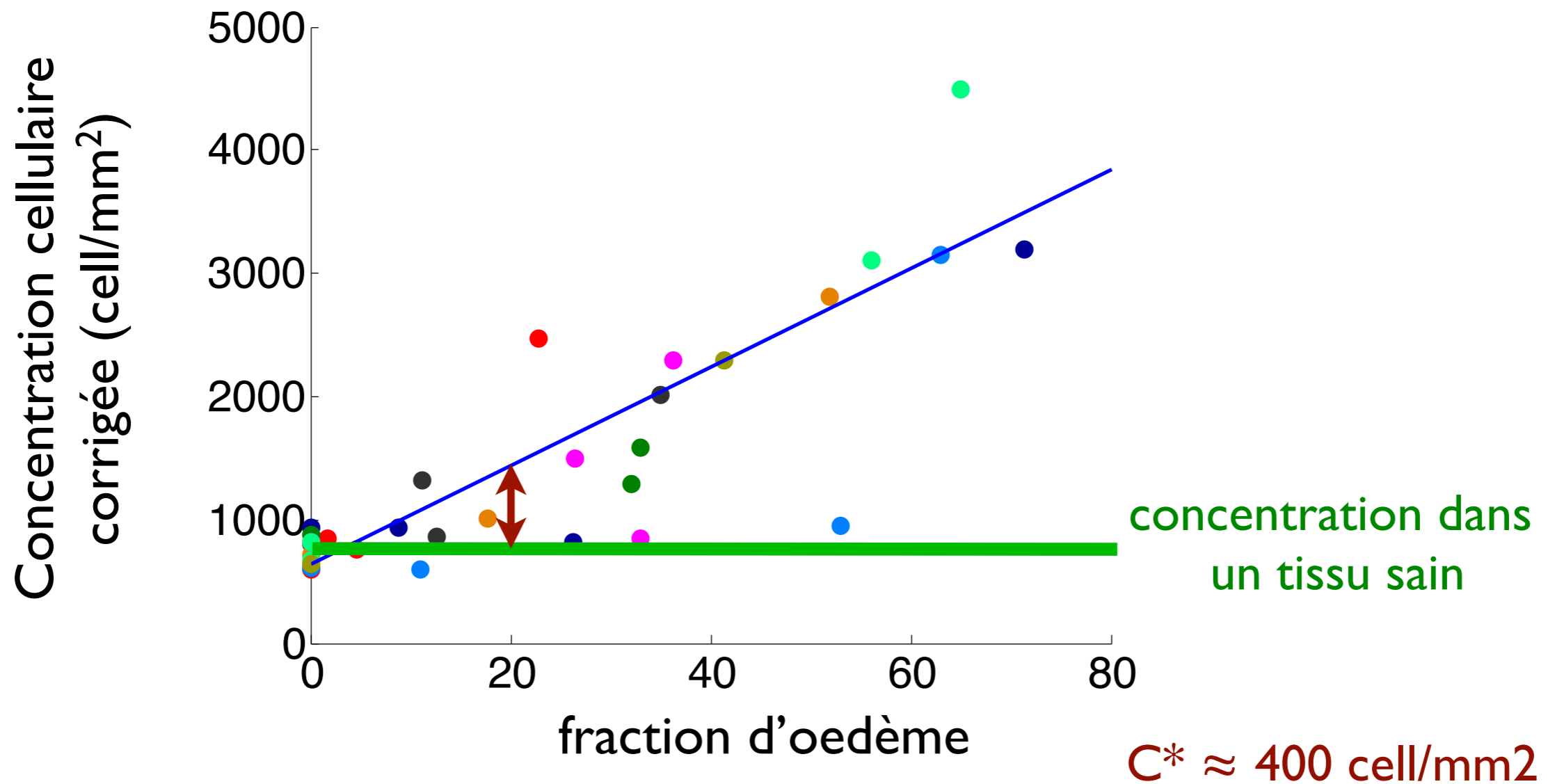


seuil=20% d'oedème

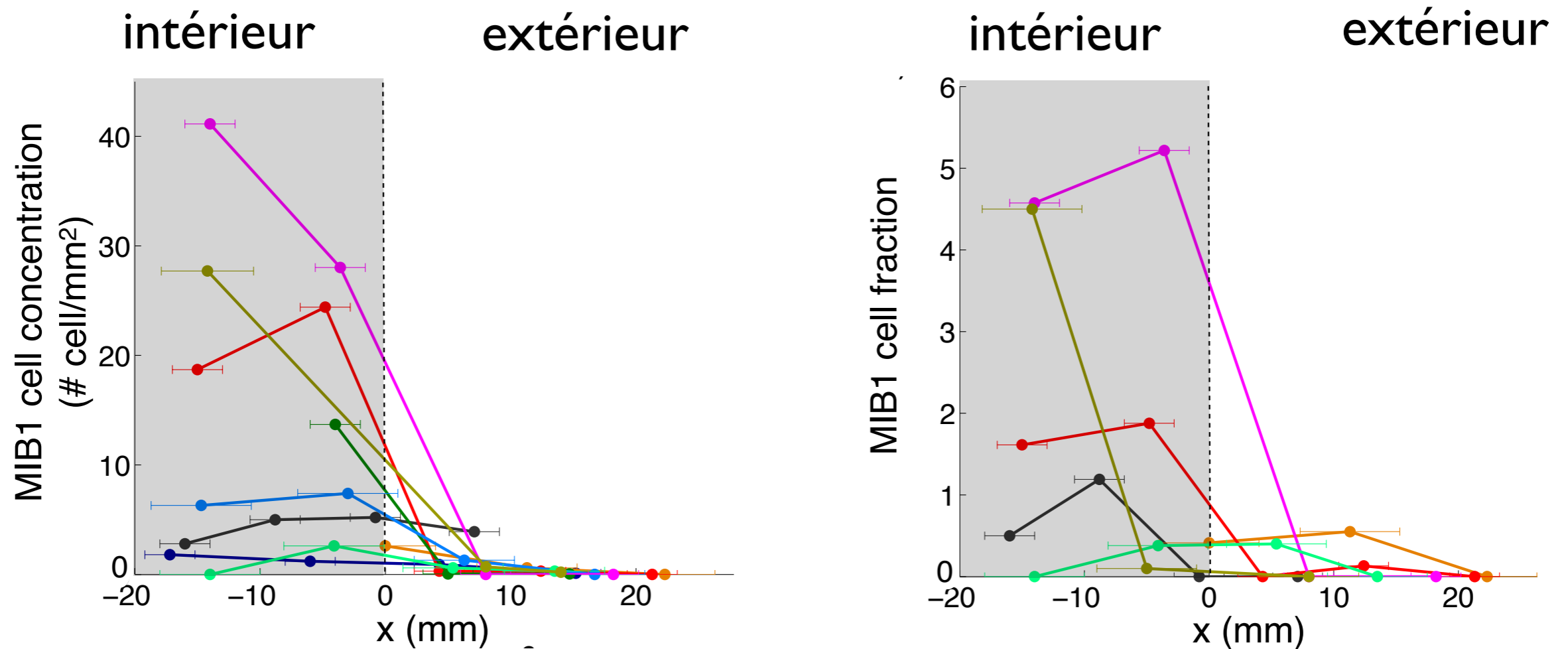
Profil de densité de cellules



Connaitre la densité de cellules grâce à l'oedème

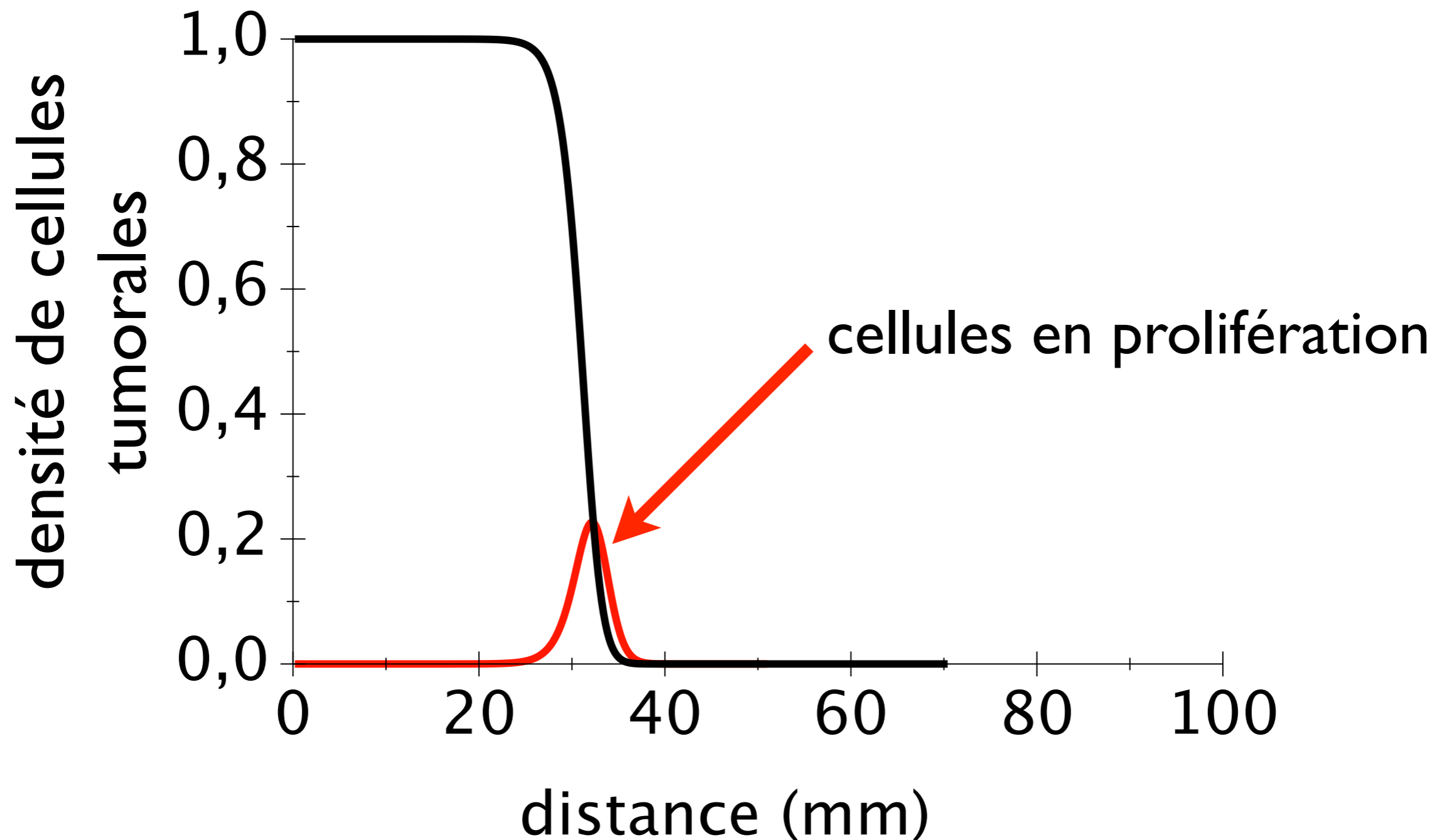


Les cellules en cycle



- concentration supérieure dans le signal
- pourtour actif
- en accord avec les modèles diffusion-prolifération

les cellules en cycle : le modèle DPS



Conclusion de l'histologie

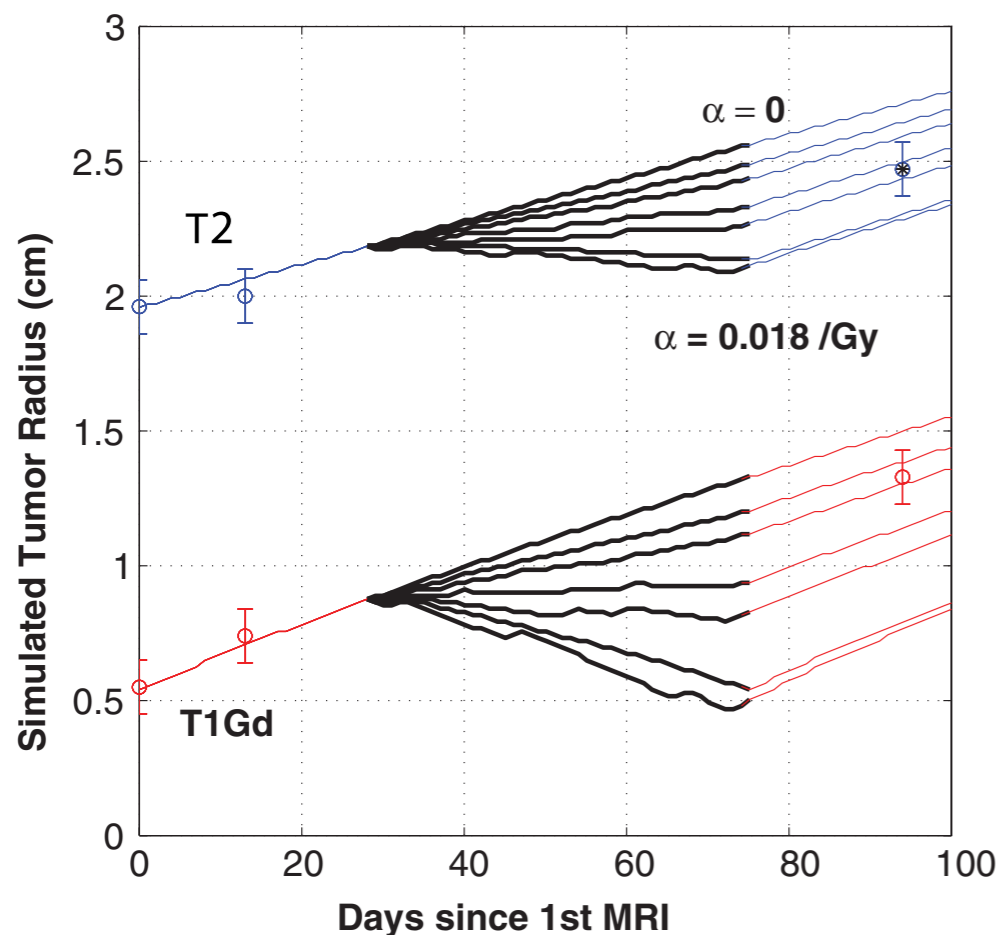
- L'oedème est responsable du signal IRM-T2
- Étendue de la tumeur à l'imagerie non significative
- Présence de beaucoup de cellules en cycle proche de la frontière de l'anomalie de signal

Partie III
Nouveau modèle
Radiothérapie

Un modèle de radiothérapie : Rockne et al

- gliome de grade IV
- modèle diffusion-prolifération-saturation
- modèle pour la RT: linéaire quadratique

$$S = \exp \left(-[\alpha \text{Dose}(\vec{x}, t) + \beta \text{Dose}(\vec{x}, t)^2] \right)$$

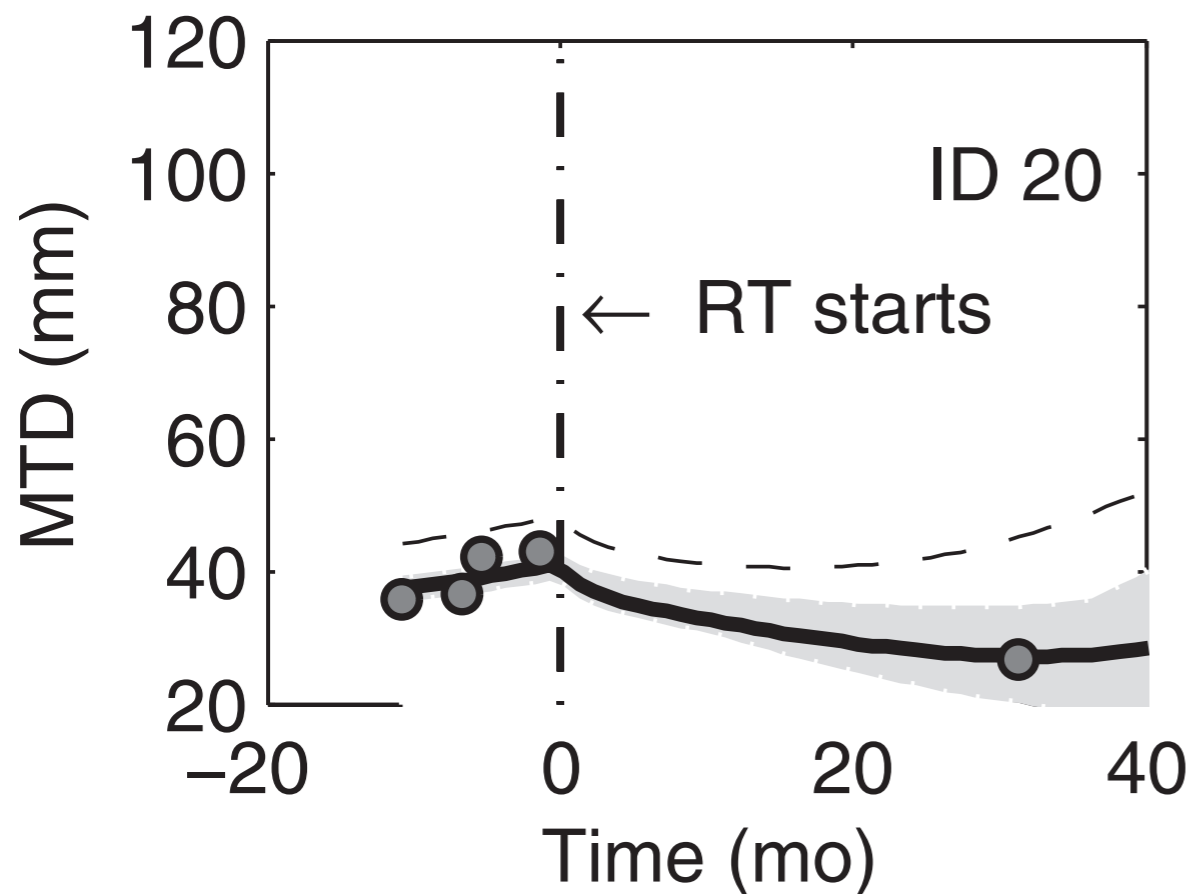


Mais

impossible de reproduire la longue décroissante des gliomes de bas grade

Un modèle de radiothérapie : Ribba et al

- équations différentielles ordinaires
- modèle pour le cancer colorectal
- 2 populations cellulaires : proliférantes et quiescentes



reproduit assez bien les données

reproduit l'effet retard

Mais

6 paramètres/2 conditions initiales

pas d'aspect spatial

pas de migration cellulaire

? lien entre concentration cellulaire et IRM ?

Proposition d'un nouveau modèle

cellules :

$$\frac{\partial \rho(\vec{r}, t)}{\partial t} = D \Delta \rho(\vec{r}, t) + \underbrace{\kappa \rho(\vec{r}, t) \cdot [1 - \rho(\vec{r}, t)]}_{\text{production}}$$

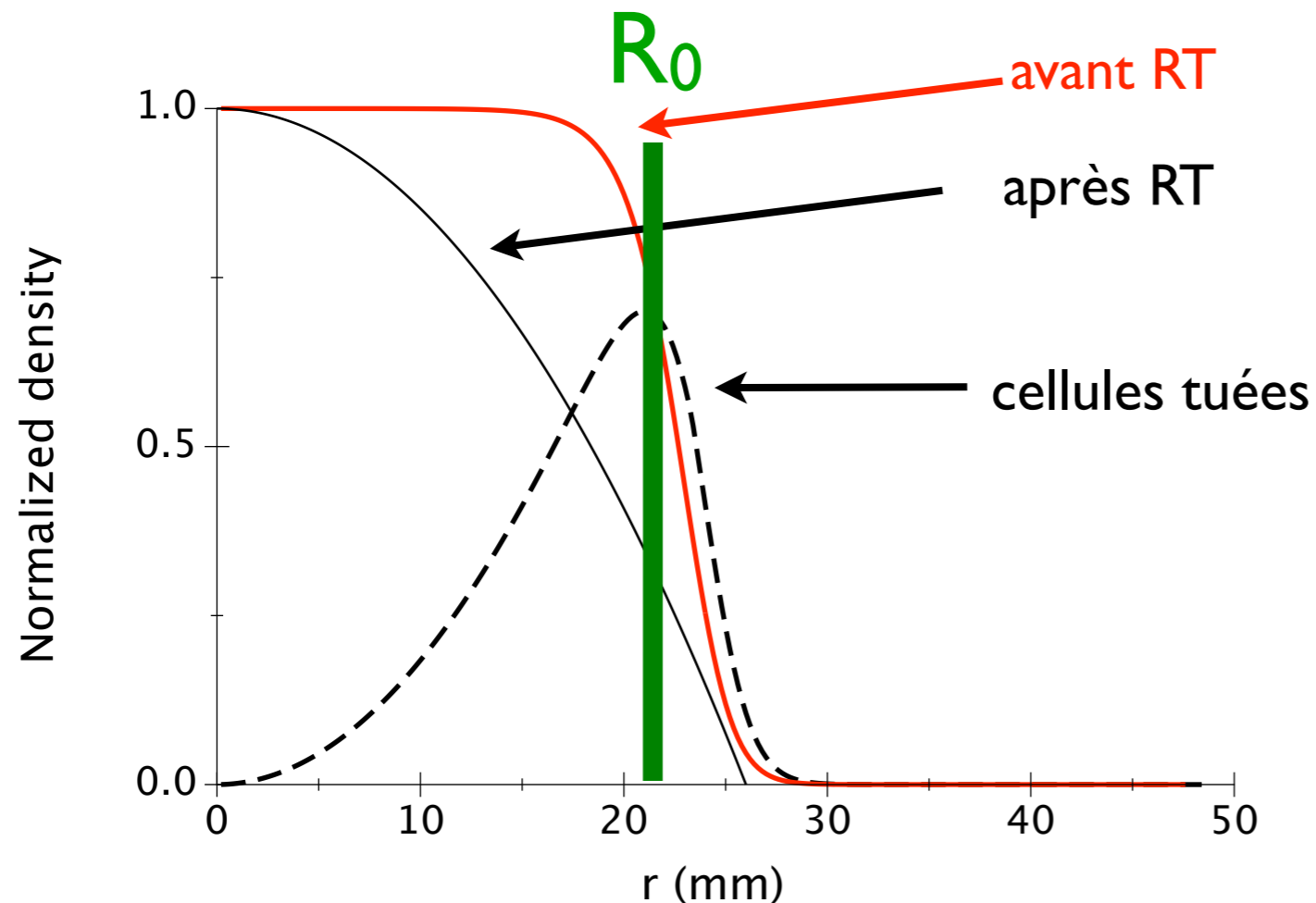
oedème :

$$\frac{\partial E(\vec{r}, t)}{\partial t} = \underbrace{\lambda \rho(\vec{r}, t) \cdot [1 - E(\vec{r}, t)]}_{\text{production}} - \underbrace{\mu E(\vec{r}, t)^\delta}_{\text{drainage}}$$

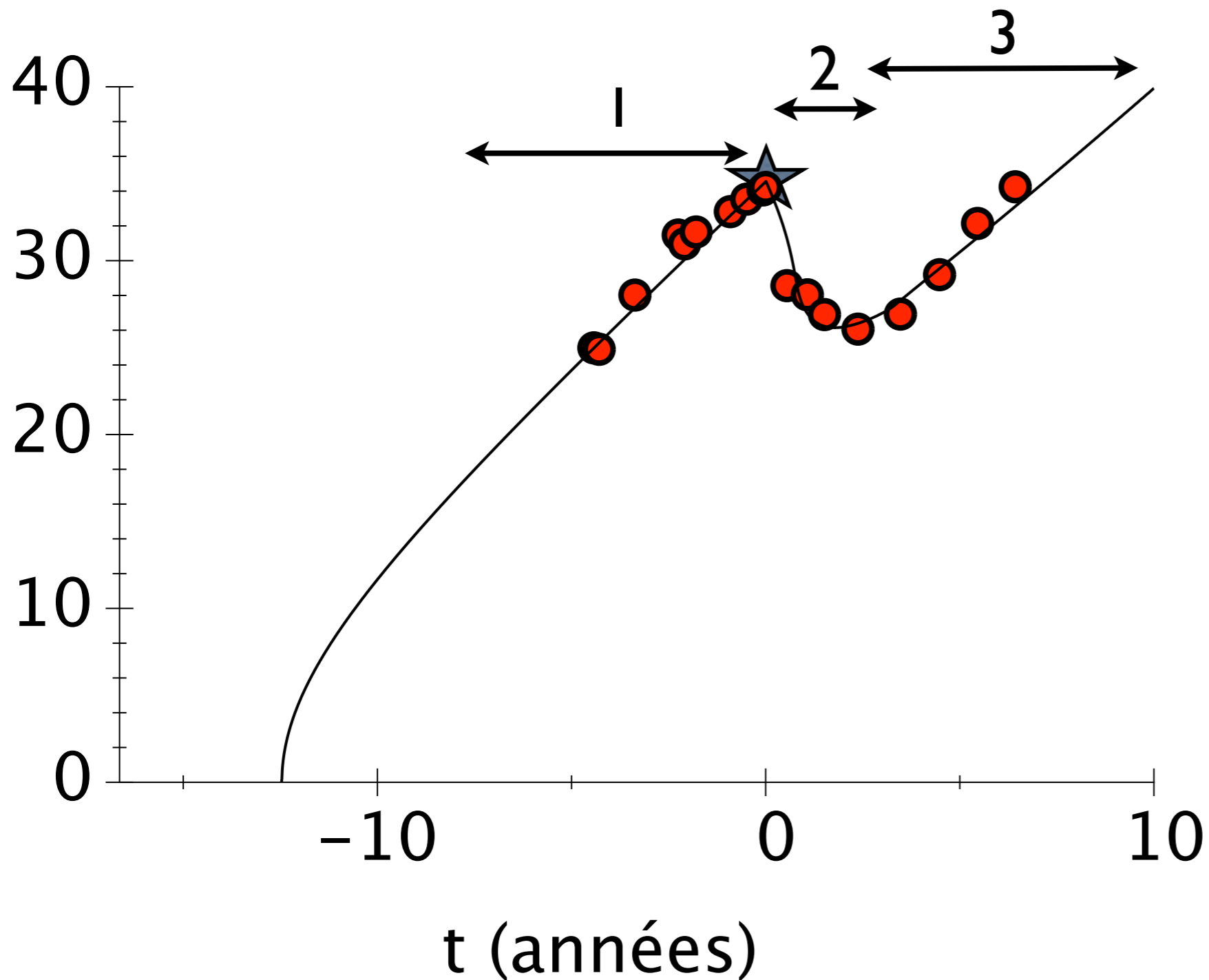
Effets de la radiothérapie

postulat : la radiothérapie est instantanée

$$c(\vec{r}, t) = \begin{cases} c(\vec{r}, t) \cdot \left(1 - \frac{r}{R_0}\right)^2 & \text{si } r < R_0 \\ 0 & \text{si } r > R_0 \end{cases} \quad r_0 = R_0 / R_{RT}$$



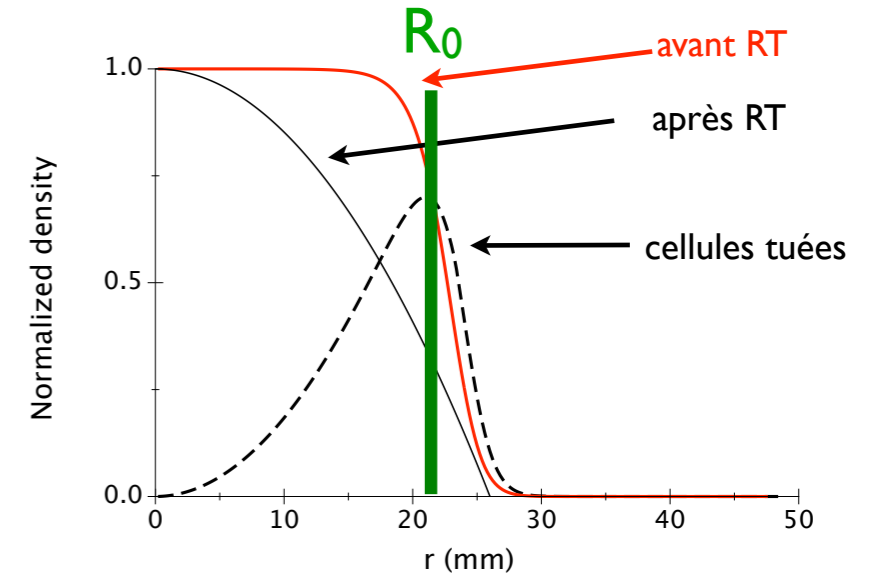
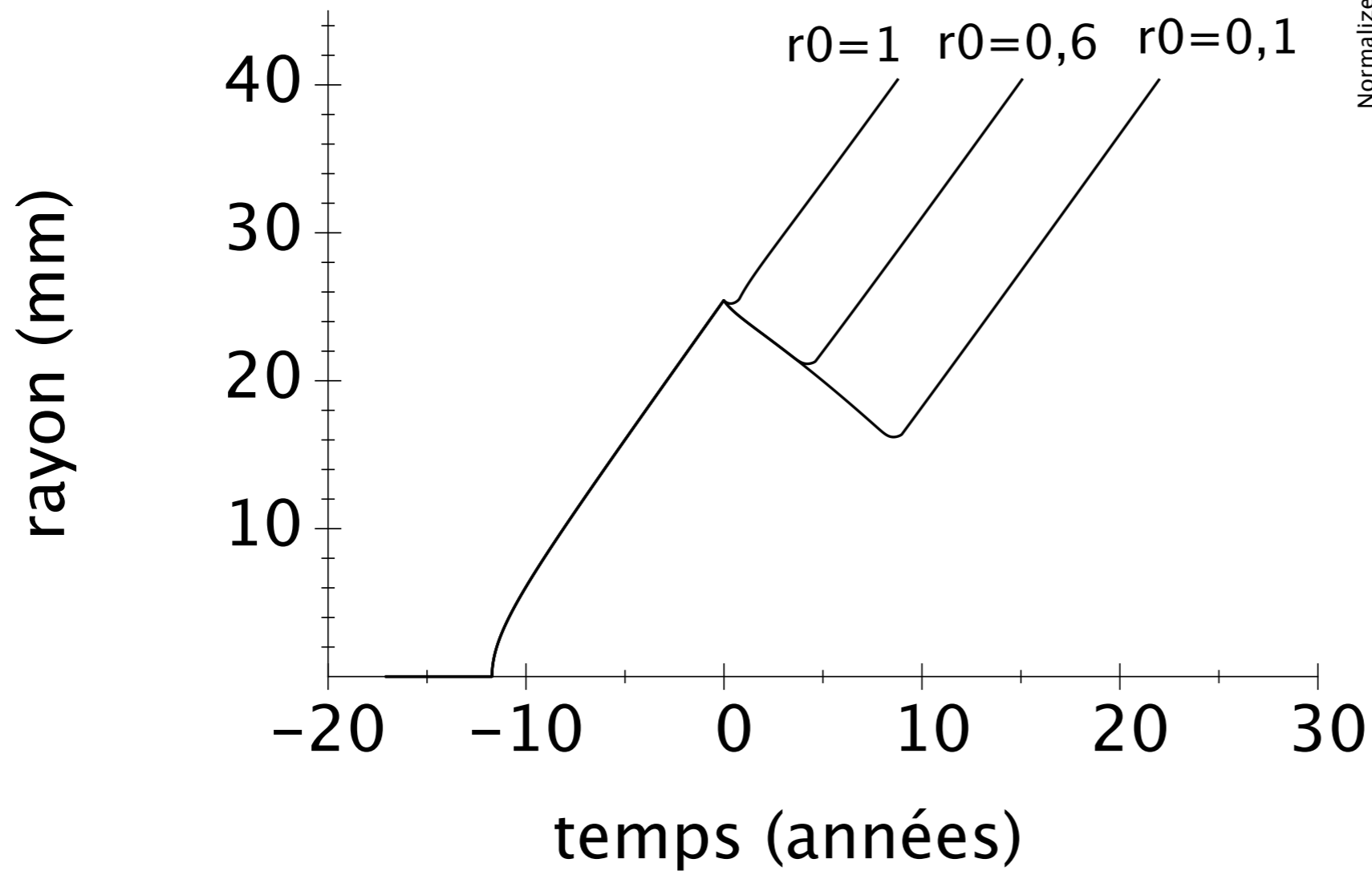
⇒ pic d'efficacité au maximum de cellules en prolifération



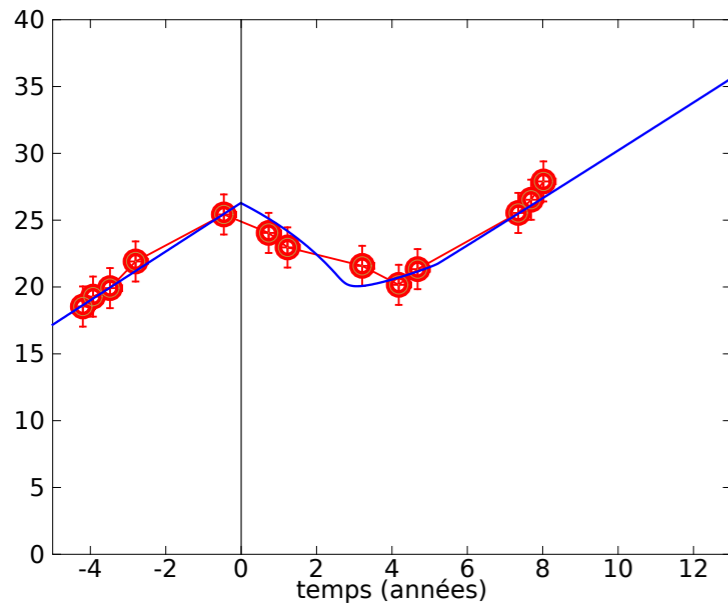
- seuil fixé par l'oedème
- $\mu = \mu(v_d, \lambda)$
- $R_{lin} < 15$ mm si $v < 4$ mm/an

v_{init} et v_d connues \rightarrow 3 paramètres libres : D, λ, r_0

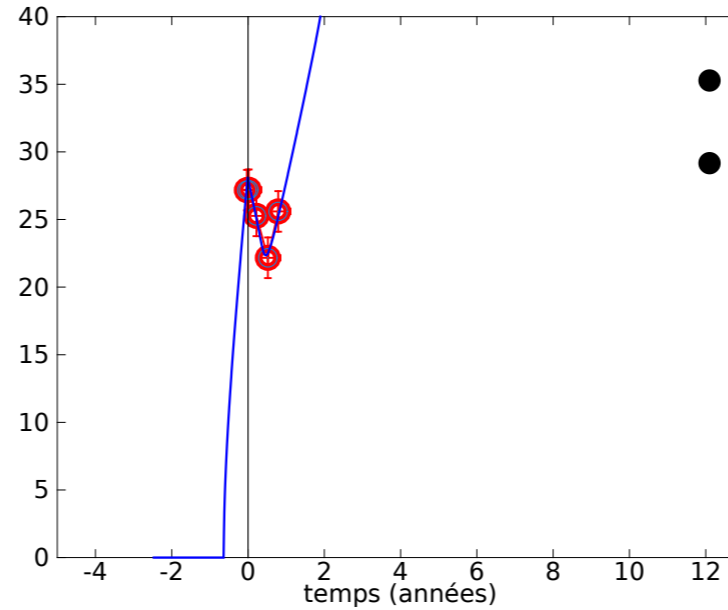
r_0 contrôle la durée de la décroissance



Validation du modèle

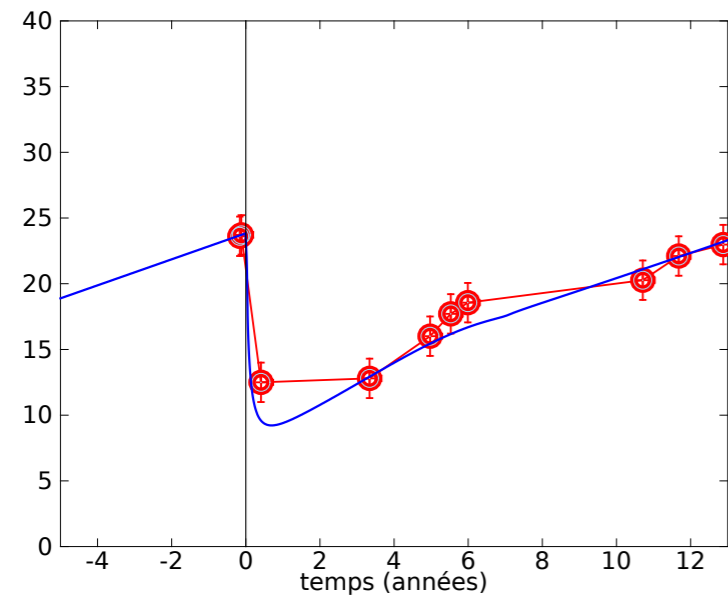


(a) $\kappa=4,0/\text{an}$, $D=0,21\text{mm}^2/\text{an}$, $r_0 = 0,64$, $\mu = 0,10/\text{an}$

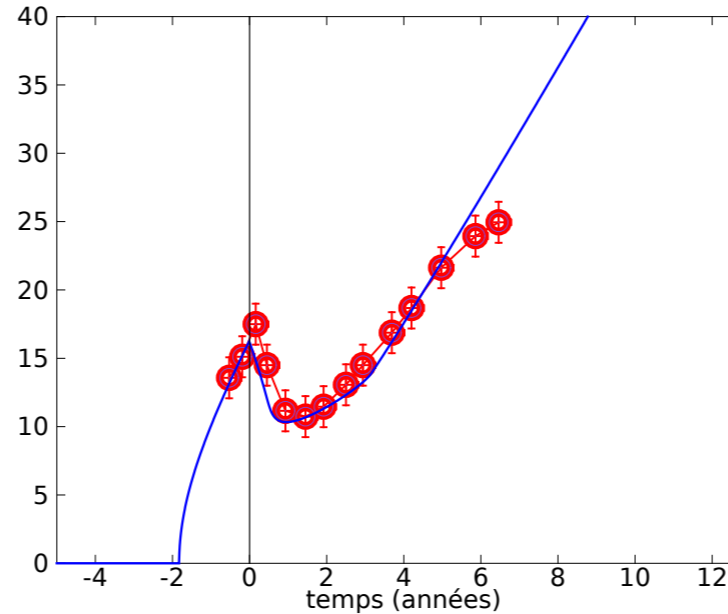


(b) $\kappa=20/\text{an}$, $D=11\text{mm}^2/\text{an}$, $r_0 = 0,50$, $\mu = 0,066/\text{an}$

- 25 patients
- grande variété de comportements

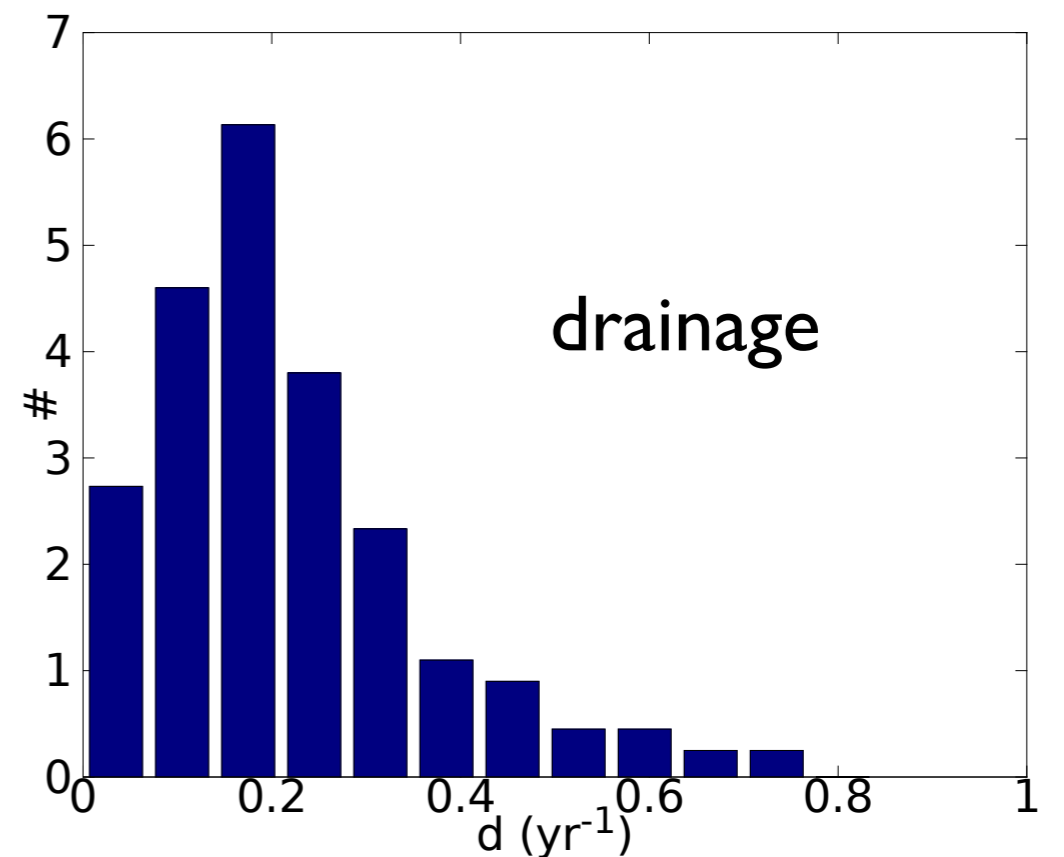
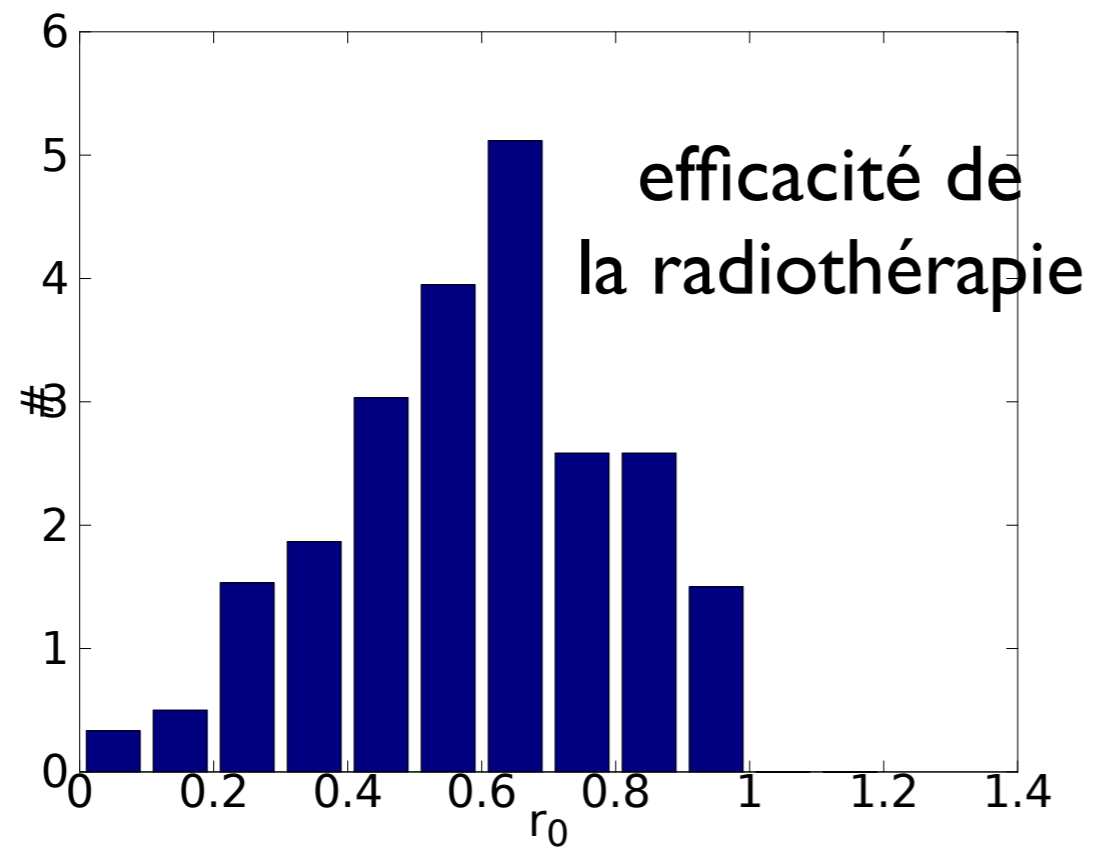
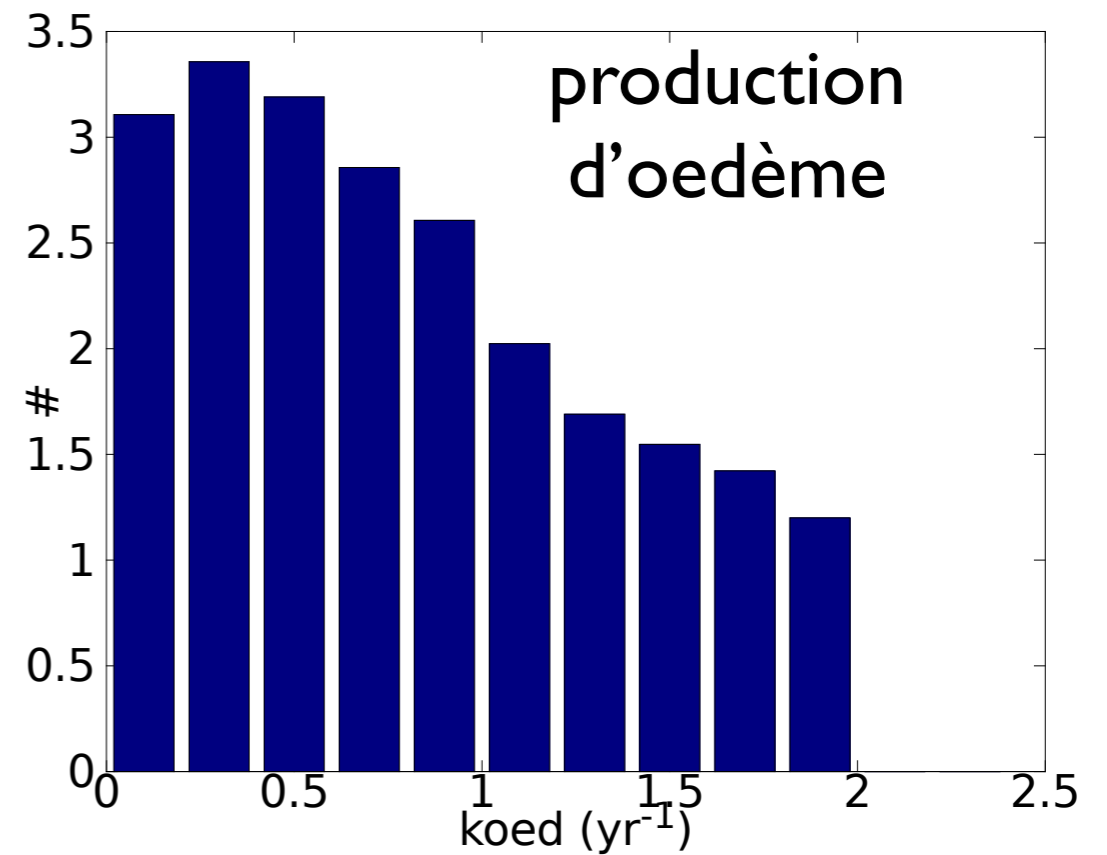


(c) $\kappa=4,0/\text{an}$, $D=0,06\text{mm}^2/\text{an}$, $r_0 = 0,75$, $\mu = 0,22/\text{an}$



(d) $\kappa=4,0/\text{an}$, $D=1,56\text{mm}^2/\text{an}$, $r_0 = 0,65$, $\mu = 0,13/\text{an}$

Les plages de paramètres du modèle II

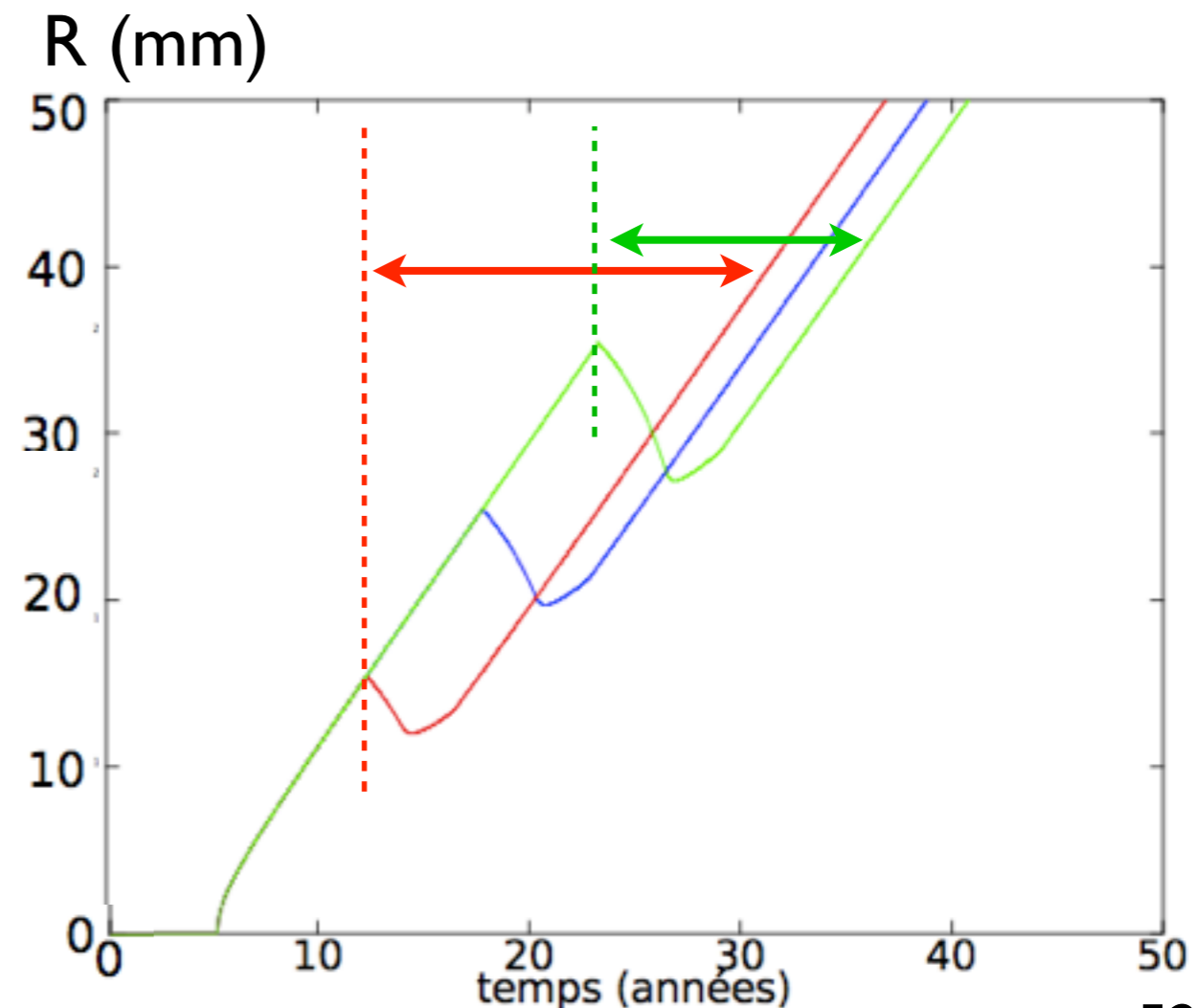


Analyse des cliniciens et contrôle du modèle

- coeff prolif K élevé \rightarrow mauvais pronostic ✓
- rayon initial élevé \rightarrow mauvais pronostic ✓
- vitesse de décroissance élevée \rightarrow mauvais pronostic ✗



... en cours...



Conclusion

- ⊕
 - Modèle simple avec seulement 3 paramètres libres
 - Un nouveau modèle en accord avec les données/la littérature
 - Ce modèle explique l'origine du signal T2

 - ⊖
 - La densité de cellules est saturée depuis longtemps chez la plupart des patients

 - ?
- Possibilité de prédire la réponse aux traitements ?

Conclusion générale

histologie

- Oedème pour faire avancer la compréhension du signal IRM
- Profils de concentration → contrôle des modèles

modélisation

- Possibilité d'estimer l'âge de la tumeur
- Existence de deux types de tumeur ? Génotype ?
- Tumeurs détectables vers 30 ans → dépistage ?
- Nouveau modèle pour les traitements

Perspectives

- À court terme :
 - ▶ Le modèle avec oedème est à continuer
 - ▶ Valider les modèles existants grâce aux données histologiques
- À long terme :
 - ▶ développer le modèle pour la chimiothérapie
 - ▶ obtenir des données plus récentes
 - ▶ prendre en compte le volume de l'oedème

les gens du labo

nos collaborateurs

P. Varlet

C. Nioche

D. Ameisen

M. Badoual

J. Pallud

N. Defamie

Merci

C. Daumas-
Duport

C. Deroulers

B. Grammaticos

F. Bouhidel

E. Mandonnet

le NCT

mes étudiants

Histoire du gliome

- 1940 : Scherer

observation spatiale, tri, début de modèle

- années 1980 : Daumas-Duport

lien imagerie/histologie, recommande la prudence avec l'imagerie

- années 1980: Murray

premiers modèles mathématiques



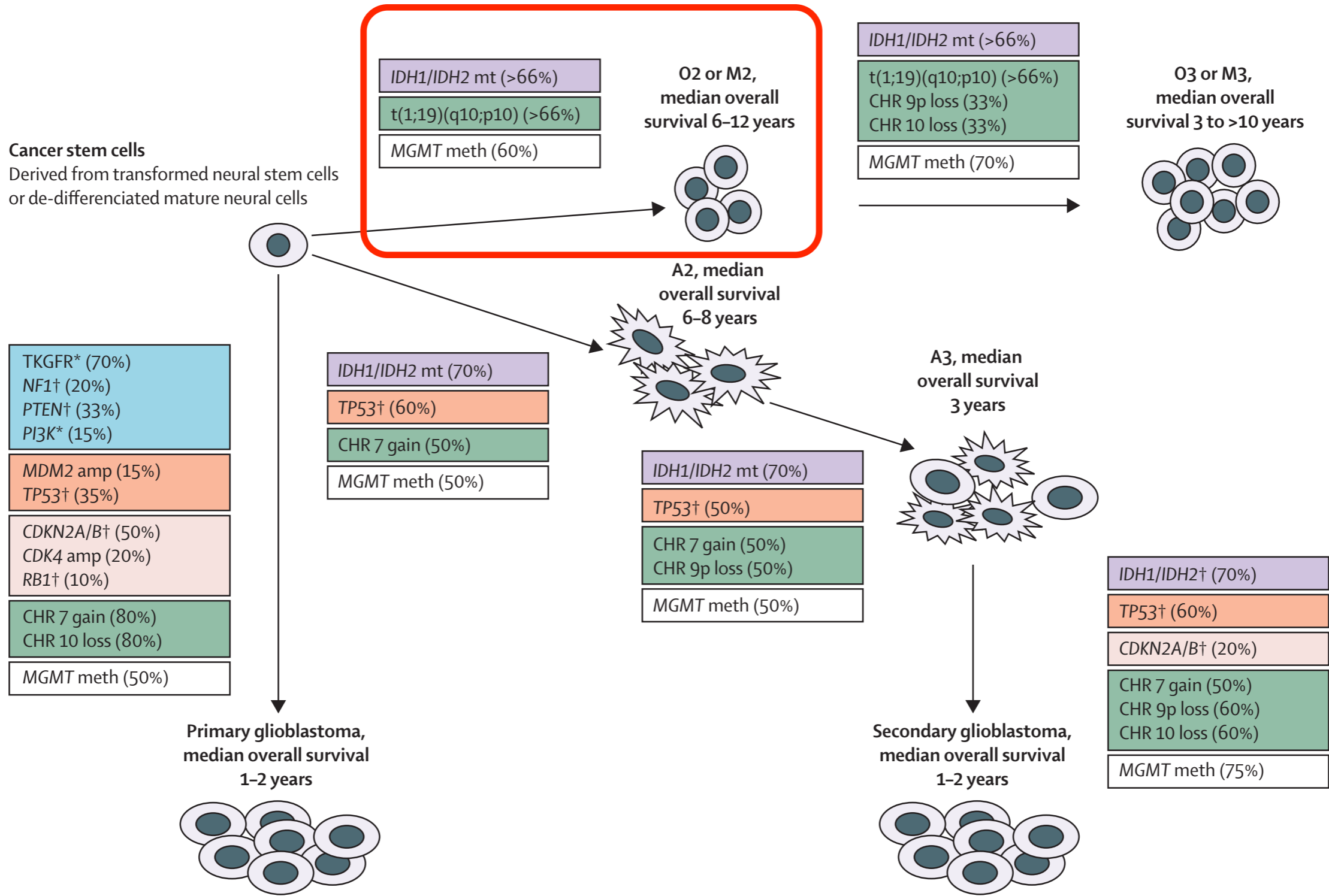
Scherer J. (1940) The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* part I, vol 63

Daumas-Duport et al (1988) Serial stereotactic biopsies and CT scan in gliomas : correlative study in 100 astrocytomas, oligo-astrocytomas and oligodendrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 4(4):317–328, 1987.

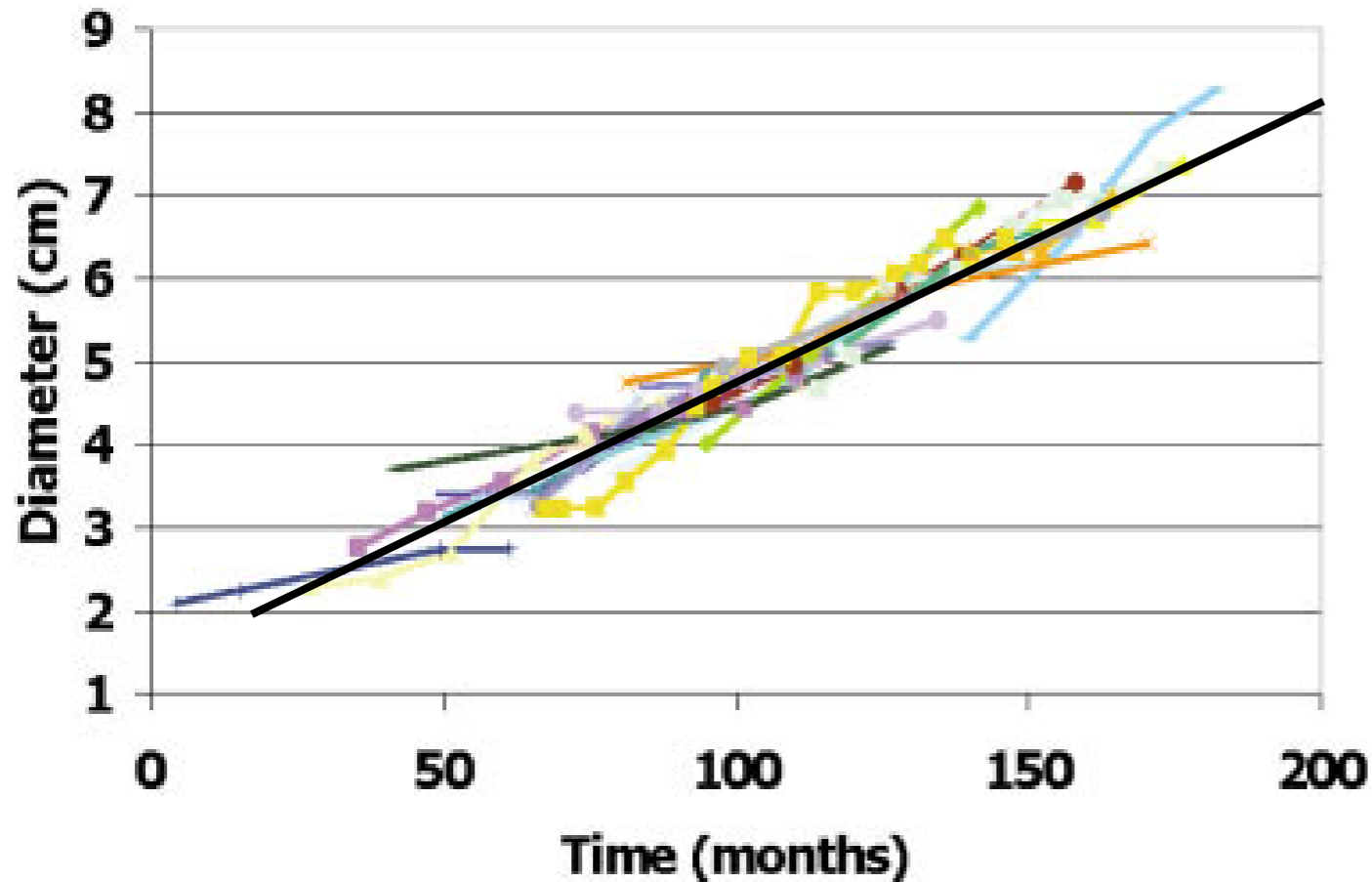
Murray J.D. *Mathematical Biology : I. An Introduction (Interdisciplinary Applied Mathematics)*. Springer, 3rd édition

Cancer stem cells

Derived from transformed neural stem cells or de-differentiated mature neural cells

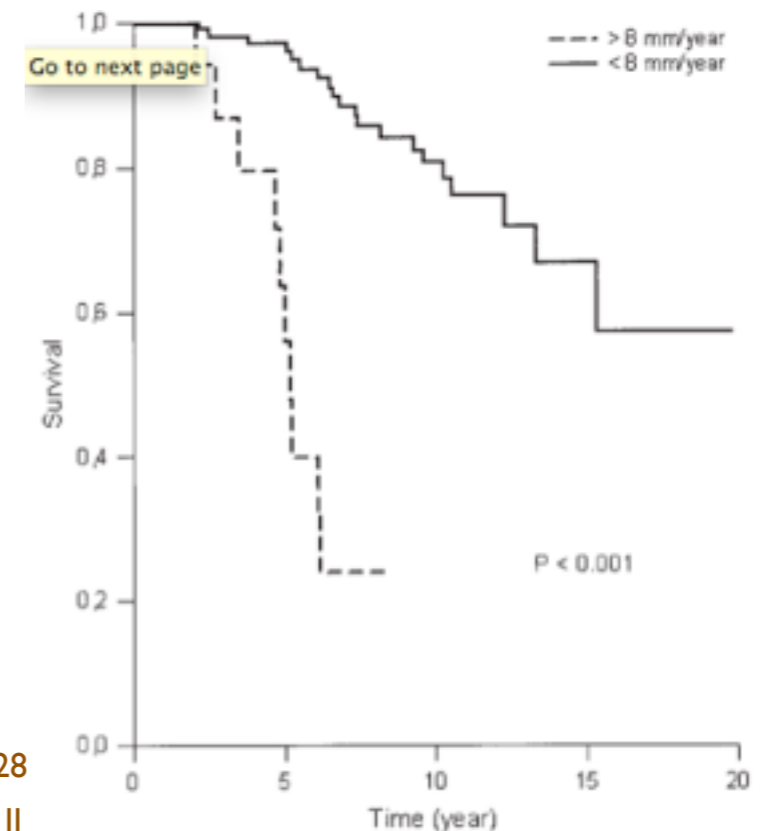


Données cliniques



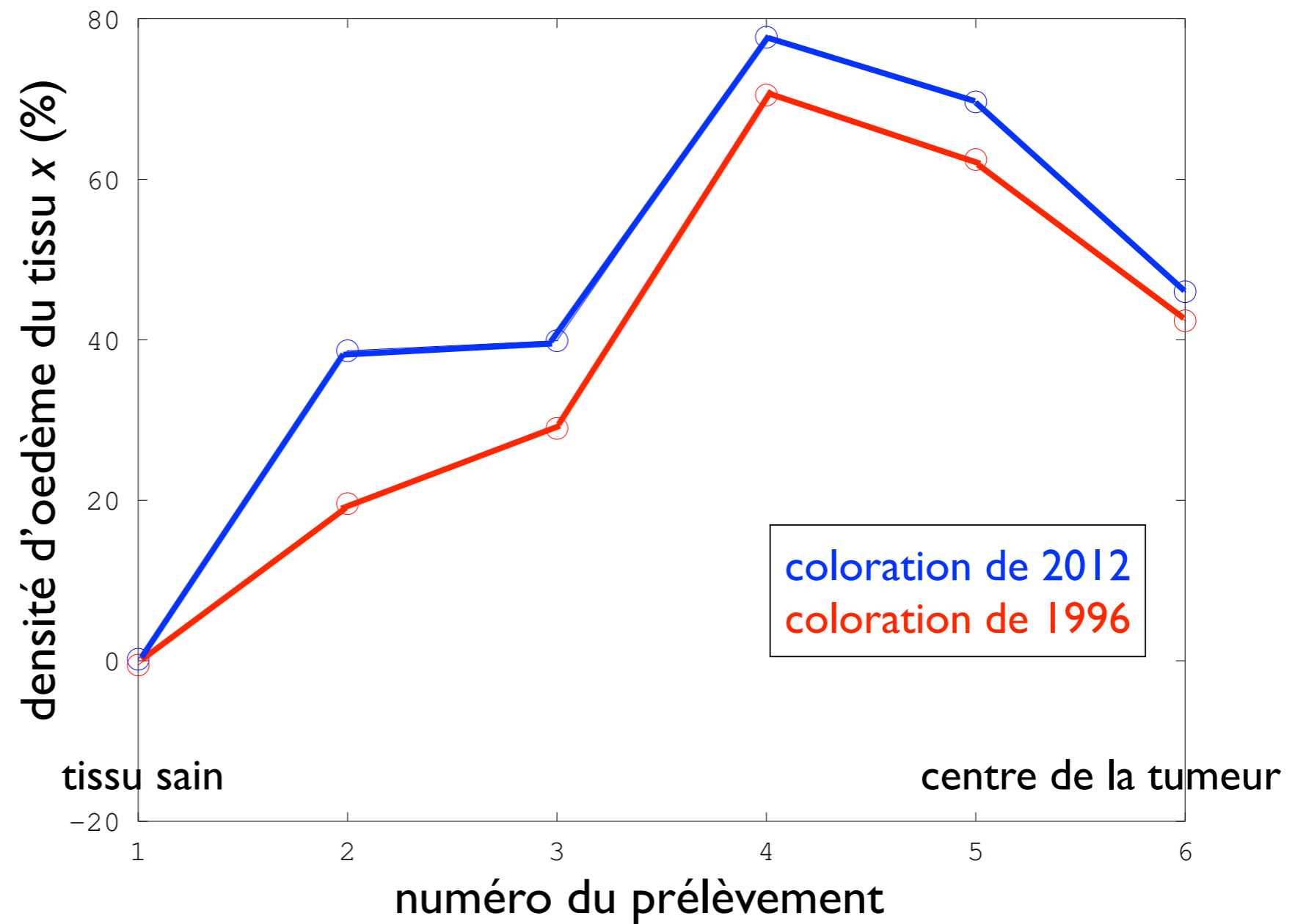
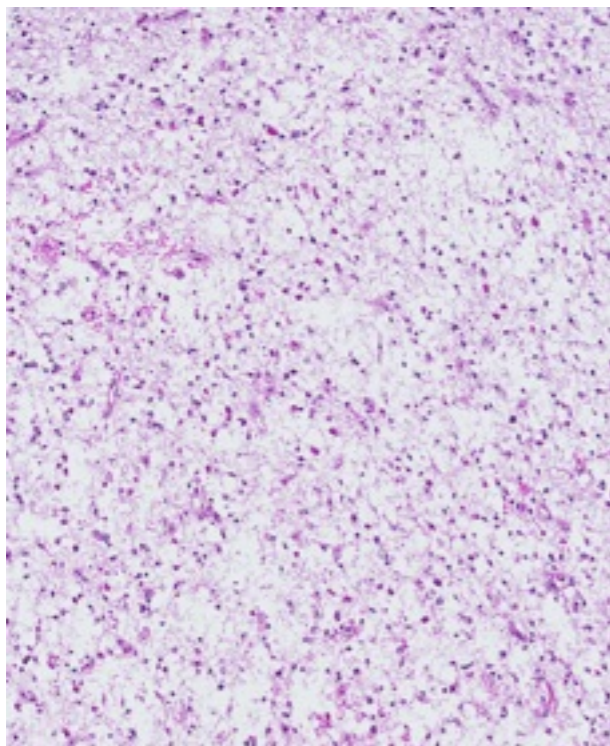
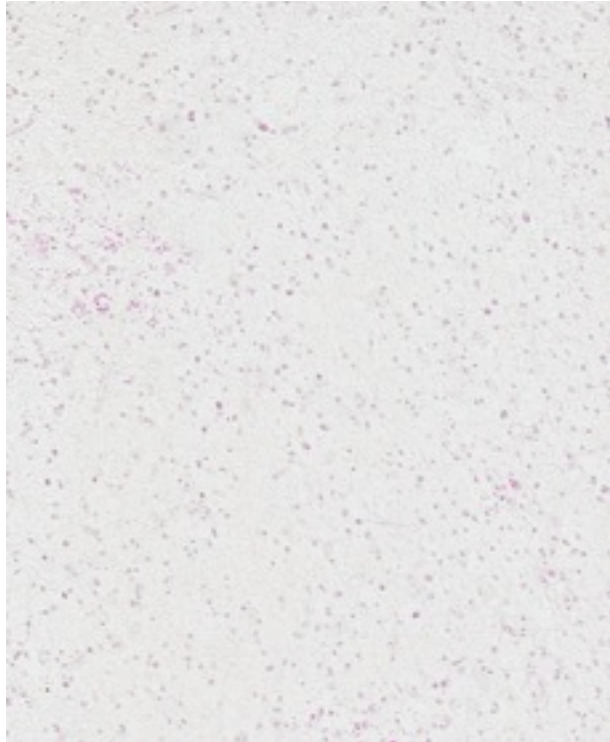
- $\langle v \rangle = 2 \text{ mm/an}$
- évolution linéaire dès $R = 10 \text{ mm}$
- ⇒ modèle moins contraignant, $R_{\min} = 15 \text{ mm}$

La vitesse de croissance du rayon visible à l'IRM a une valeur pronostic.



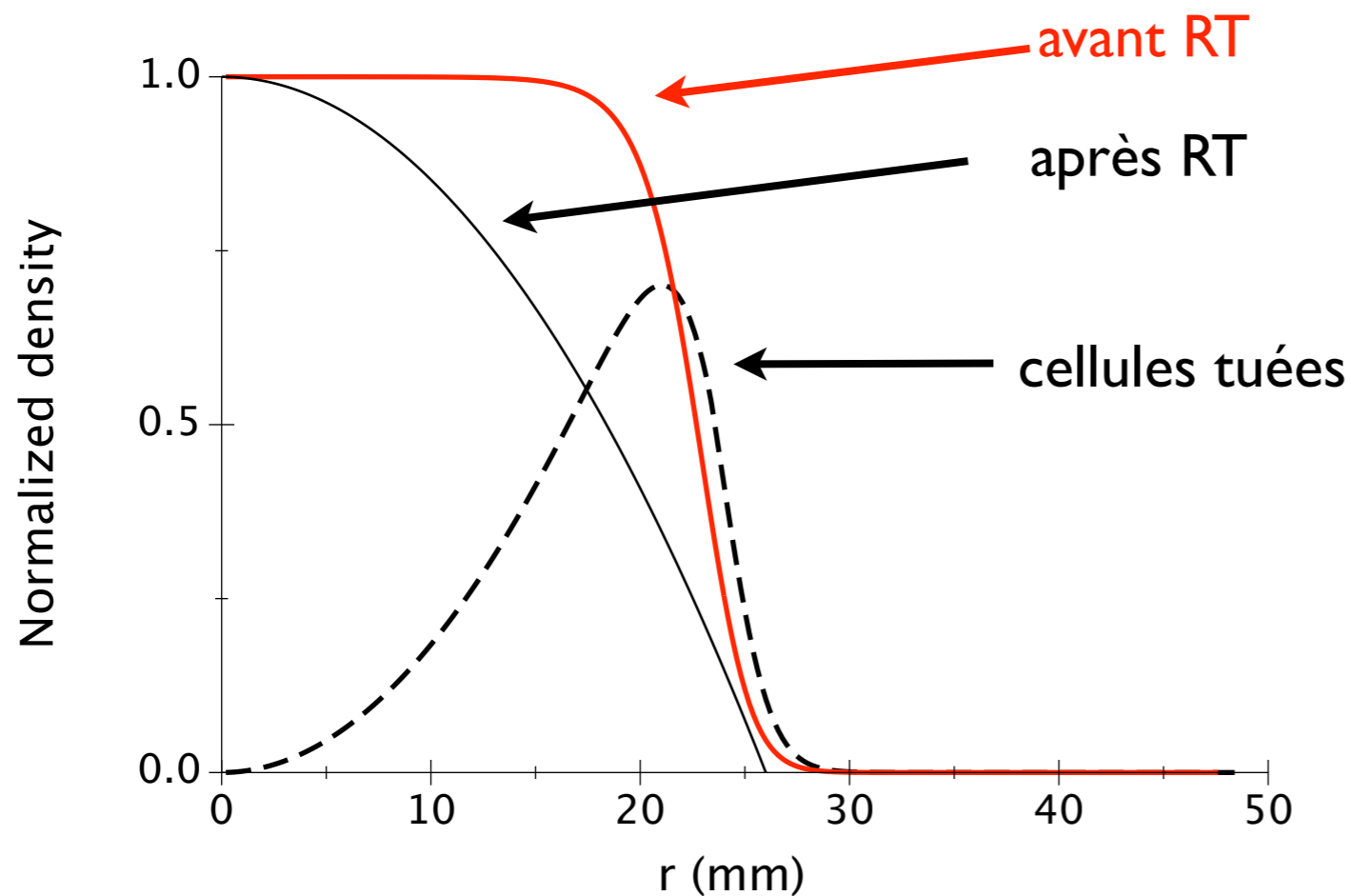
Mandonnet E et al (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* **53**, 524–528
 Pallud J, et al. (2006) Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for world health organization grade II gliomas. *Annals of Neurology*. 60, 380–383.

validation du protocole



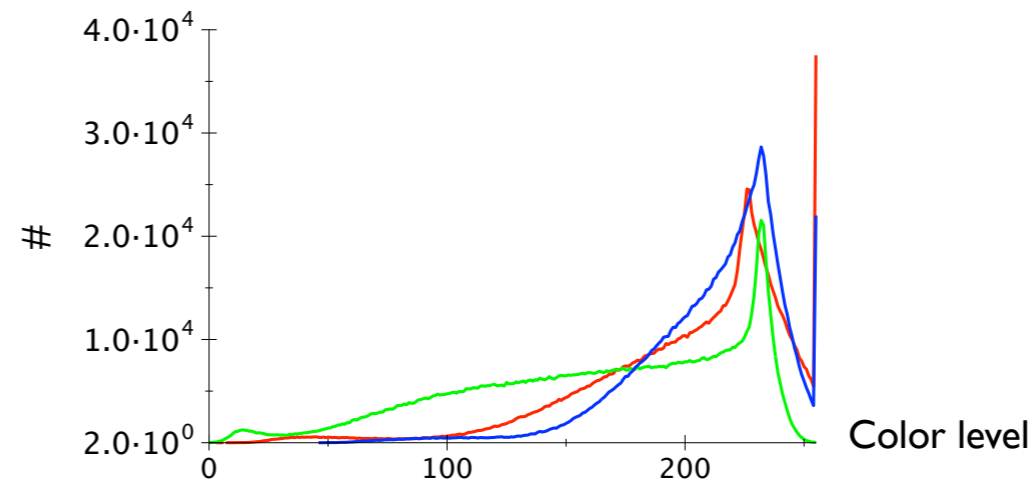
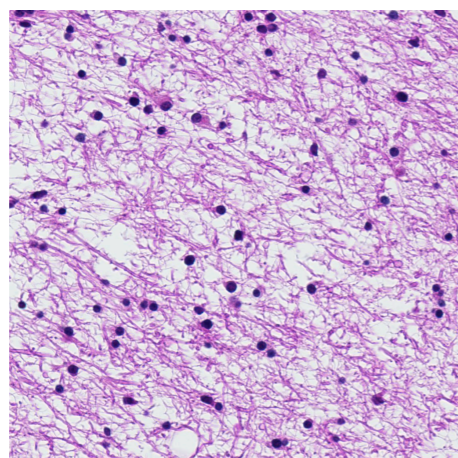
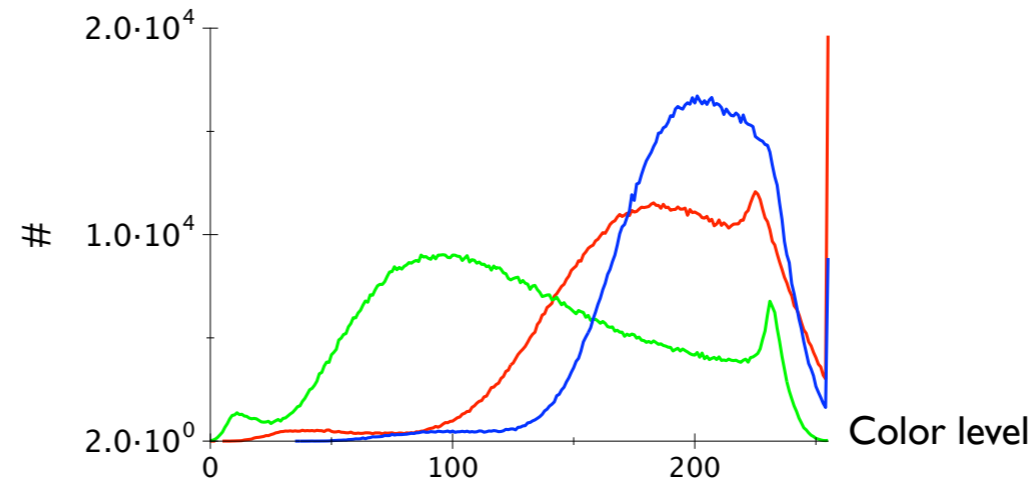
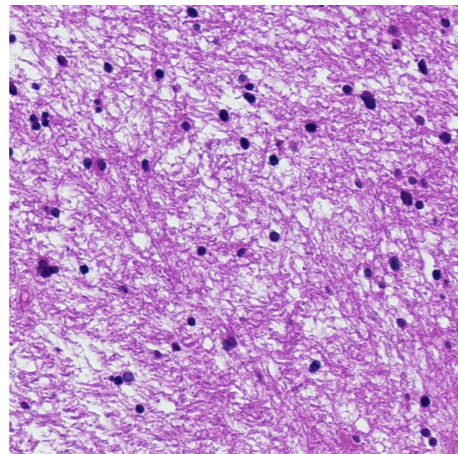
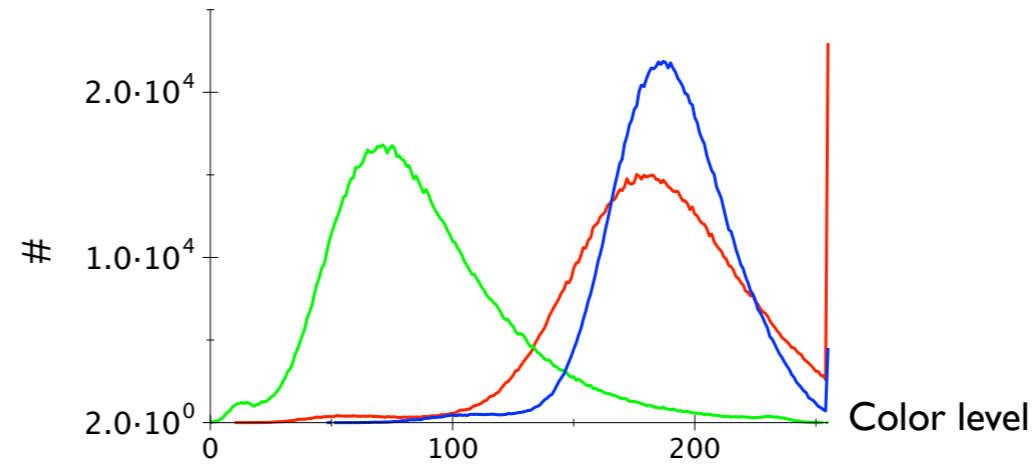
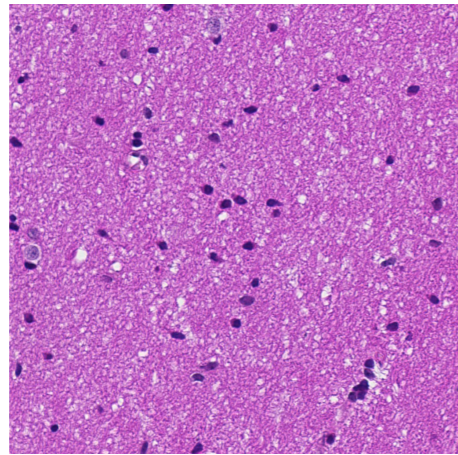
Effets de la radiothérapie

$$c(\vec{r}, t) = \begin{cases} c(\vec{r}, t) \cdot \left(1 - \frac{r}{R_0}\right)^2 & \text{si } r < R_0 \\ 0 & \text{si } r > R_0 \end{cases}$$



⇒ pic d'efficacité au maximum de cellules en prolifération

Quantification de l'oedème II



Méthode

- essai n°1 : le maximum de vert



dépend de la coloration -> nécessité de trouver une référence commune.

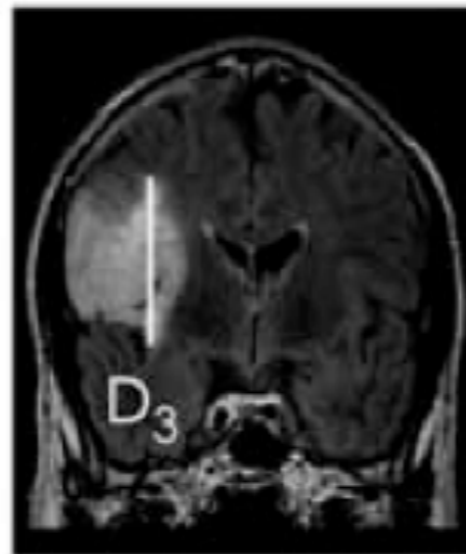
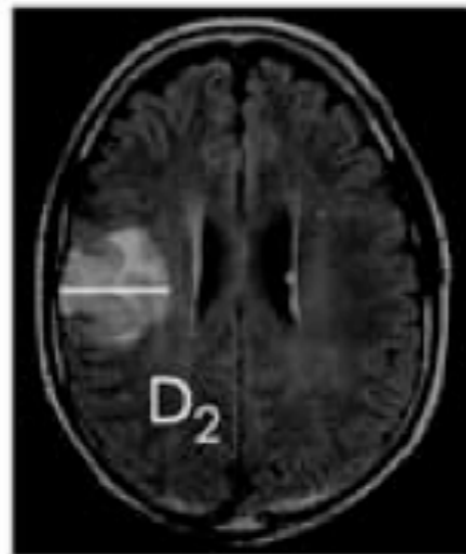
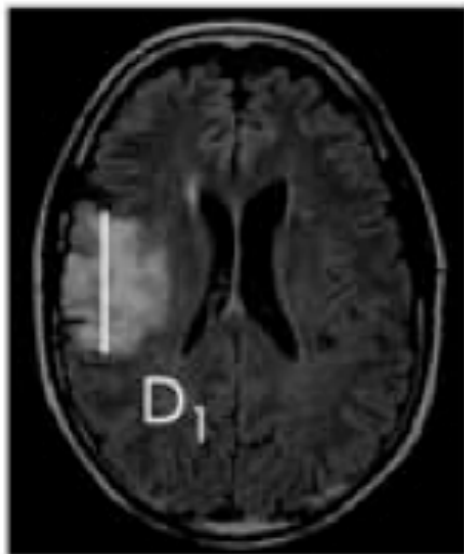
- essai n°2 : la différence rouge-vert

plus elle est faible, plus l'image est grise (contient de l'oedème non coloré);
indépendamment de l'âge de la lame.

Modéliser ?

- La tumeur est un système complexe. On peut la modéliser de plusieurs manières :
 - **comme un système isolé (croissance, migration, mort des cellules),**
 - en interaction avec son environnement (communication avec les cellules saines, angiogenèse, système immunitaire, ...),
 - comme un système couplé aux traitements (radiothérapie, chimiothérapie, ...).

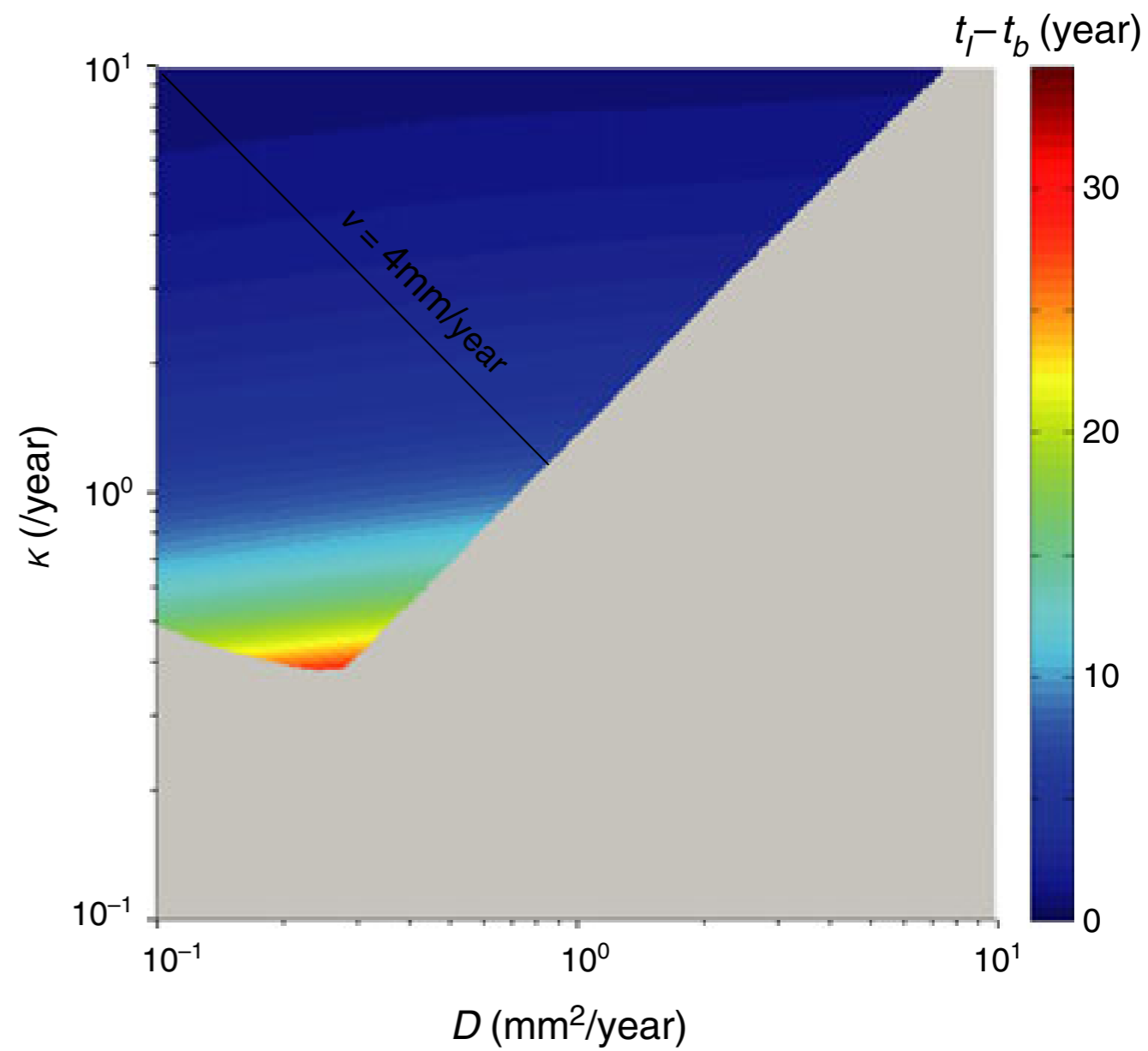
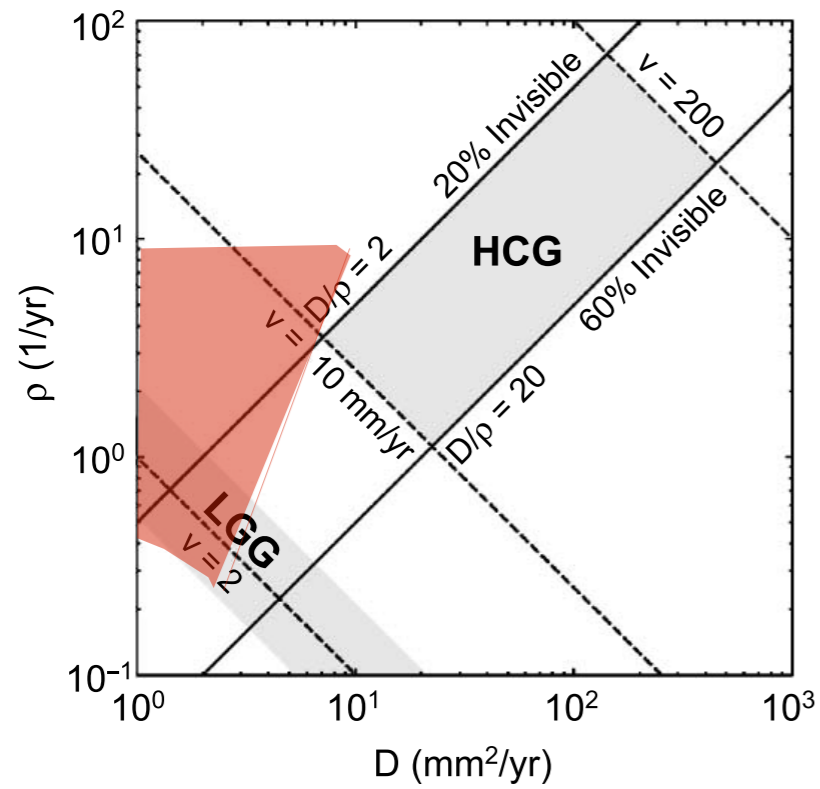
Calcul du rayon moyen



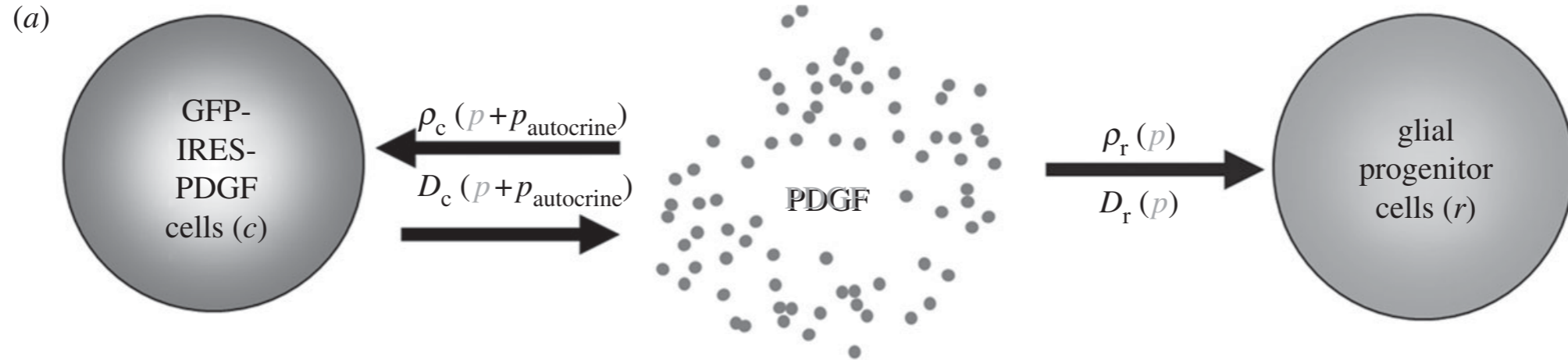
$$V = \frac{D_1 \times D_2 \times D_3}{2}$$

$$MTD = (2 \times V)^{\frac{1}{3}}$$

rayon moyen = MTD/2



Modèle avec précurseurs



(b)

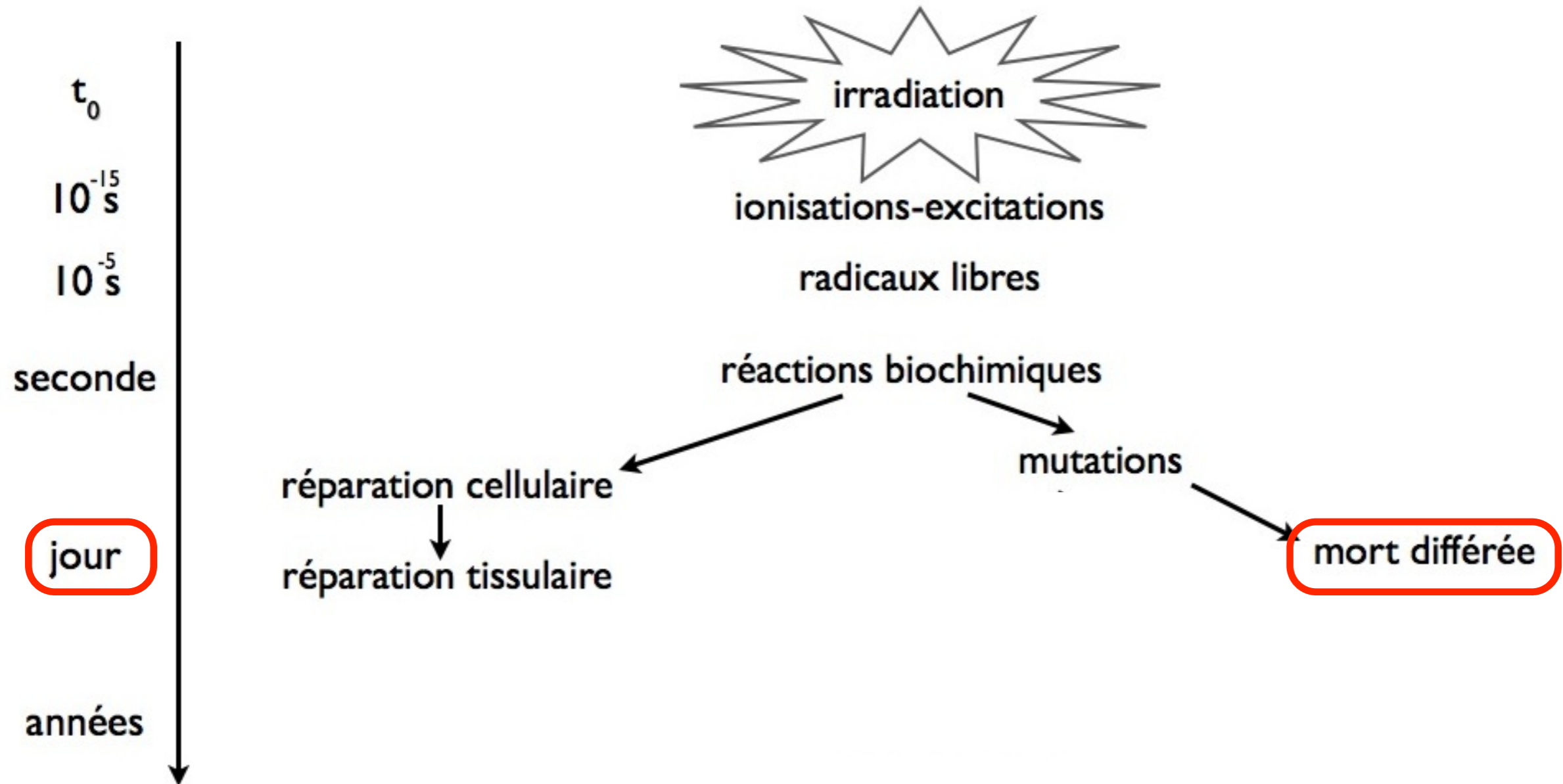
	dispersal/invasion	proliferation	chemotaxis	
$\frac{\partial c}{\partial t} =$	$\nabla(\bar{D}_c(c, r, p + p_{\text{autocrine}})\nabla c)$	$+\bar{\rho}_c(p + p_{\text{autocrine}})c \left(1 - \frac{c+r+n}{k}\right)$	$-\nabla(\chi(c, r, p)\nabla p)c$	(1)
$\frac{\partial r}{\partial t} =$	$\nabla(\bar{D}_r(c, r, p)\nabla r)$	$+\bar{\rho}_r(p)r \left(1 - \frac{c+r+n}{k}\right)$	$-\nabla(\chi(c, r, p)\nabla p)r$	(2)
$\frac{\partial p}{\partial t} =$	diffusion $\nabla(D_p \nabla p)$	production $\eta_c c$	consumption $q_r \delta(p)r - q_c \delta(p + p_{\text{autocrine}})vc$	(3)
			cell death $-\lambda(c+r)n$	(4)

Discrétisation du modèle

- méthode de Crank-Nicholson
- 2 conditions aux limites et 2 conditions initiales
- $\Delta r=0,02$ mm et $\Delta t=0,01$ an

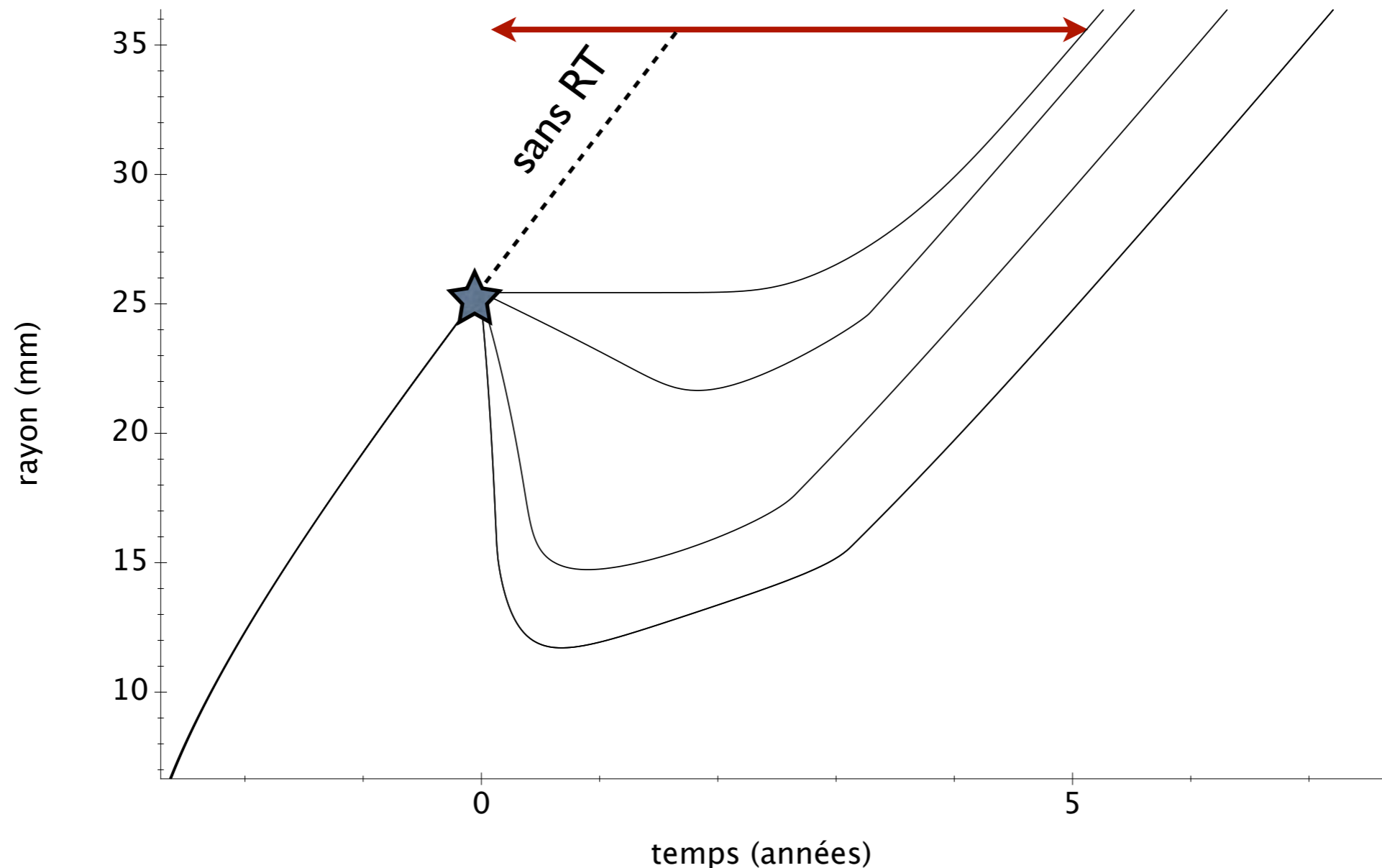
$$u_n^{t+1} \left(1 - \kappa \Delta t + \frac{\kappa \Delta t}{r} u_n^t + \frac{2D \Delta t}{(\Delta x)^2} \right) - \frac{D \Delta t}{(\Delta x)^2} (u_{n-1}^{t+1} + u_{n+1}^{t+1}) = u_n^t$$

Les effets biologiques de la radiothérapie



Caractériser l'efficacité de la radiothérapie

survie sans transformation maligne



L'oedème contrôlé v_d

