

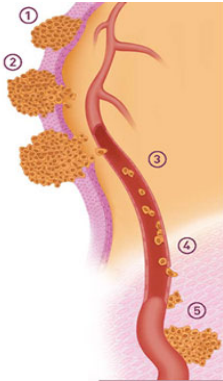
# Thérapie mixte immuno-chimiothérapie des tumeurs, élaboration d'une loi de commande basée sur la commande prédictive

Sophie Chareyron, Mazen Alamir

GIPSA-lab, Control department, SYSCO team

20 avril 2007

# Modélisation de la tumeur et des traitements



Un modèle mathématique se doit d'être suffisamment complexe afin de générer qualitativement des comportements d'évolution des cellules cancéreuses observés cliniquement *in vivo*, mais il doit dans le même temps rester suffisamment simple pour permettre son analyse.

**FIG.:** Evolution d'une tumeur

# Modélisation de la tumeur et des traitements

Le modèle proposé par dePillis et al. peut présenter les comportements suivants sans intervention médicale :

- Tumeur dormante puis soudainement recroissante
- Effets destructeurs des cellules immunitaires sur les cellules cancéreuses
- Désactivation des cellules immunitaires en interaction avec les cellules cancéreuses
- Réponses spécifiques et non-spécifiques à la présence des cellules cancéreuses



dePillis, L. G. et al. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumor : modeling, application and biological interpretations *Journal of Theoretical Biology*, 238 :841-862, 2005.



dePillis, L. G. et al. Immune response to tumor invasion. *Bathe, K. (Ed.), Computational Fluid and Solid Mechanics, vol. 2, MIT Press, Cambridge, MA., 2003.*

# Outlines

- Part I : Description du modèle et problématique de la commande
- Part II : Commande prédictive de modèles nonlinéaire (NMPC) pour la thérapie mixted immuno-chimiothérapie
- Part III : NMPC avec actualisation
- Part IV : Une nouvelle formulation intéressante du problème de commande

## Première partie I

# Description du modèle et problématique de la commande

## Les variables d'état

- **$T$  population des cellules cancéreuses**
- **$N$  population des cellules NK** (lymphocytes, Natural Killer cell) : présentes dans le système immunitaire même en l'absence de cellules cancéreuses (réponse non-spécifique)
- **$L$  population des cellules  $CD8^+T$**  (lymphocytes) : présentes en large quantité dans le système immunitaire uniquement en présence de cellules cancéreuses (réponse spécifique)
- **$C$  population des lymphocytes circulants** (ou globules blancs) utilisés comme indicateur de la santé du patient
- **$M$  concentration de chimiothérapie** dans le sang
- **$I$  concentration d'immunothérapie** dans le sang

## Hypothèses de modélisation

**IMPORTANT** : *Il n'existe pas d'accord universel quant aux détails précis de l'enchaînement des événements se déroulant dans le processus du système immunitaire.*

Le modèle proposé par dePillis, L. G. *et al.* a cependant été établi à partir de résultats publiés issus de validations cliniques



Diefenbach, A. *et al.* Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. *Nature*, 413 :165-171, 2001.



Dudley, M.E. *et al.* Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes *Science*, 298 :850-854, 2002.



Rosenberg, S. *et al.* Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.*, 4 :681-709, 1986.

## Modèle du traitement mixte des tumeurs

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g \frac{T^2}{h + T^2} N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -mL + j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - \\ & - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_I I}{g_I + I} L + v_L(t) \end{aligned} \quad (3)$$



## Modèle du traitement mixte des tumeurs

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C \quad (4)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t) \quad (6)$$

$$D = d \frac{(L/T)^I}{s + (L/T)^I} \quad (7)$$

## Hypothèses de modélisation

Le nombre de cellules cancéreuses croît logistiquement en l'absence de réponse du système immunitaire.	$aT(1 - bT)$
Les cellules NK et CD8 <sup>+</sup> T tuent les cellules cancéreuses.	$-cNT, -DT$
Une fraction des cellules cancéreuses et saines est tuée par l'action de la chimiothérapie.	$(1 - e^{-M})$

## Hypothèses de modélisation

Les cellules NK sont normalement présentes dans le corps même en l'absence de cellules cancéreuses. Dans ce modèle l'augmentation de cellules NK est proportionnelle à la population de lymphocytes circulants, ceci est clairement une simplification représentant une cascade d'événements extrêmement complexes qui aboutit à la stimulation et à la production des cellules NK.

$eC$

Les cellules NK et  $CD8^+T$  sont stimulées par la présence de cellules cancéreuses.

$$g \frac{T^2}{h + T^2} N \text{ and } j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L$$

## Hypothèses de modélisation

<p>Toutes les cellules sont en compétition pour l'espace et la nourriture.</p>	<p>termes bi- linéaires <math>NT,</math> <math>LT, NL^2</math></p>
<p>Le cytokine IL-2 stimule le recrutement de cellules <math>CD8^+T</math>. Naturellement présent dans le système immunitaire, il peut également être injecté thérapeutiquement. La quantité additionnelle cytokine IL-2 correspondant à cette intervention médicale est représenté par la variable <math>I</math>.</p>	$\frac{p_I I}{g_I + I} L$

## Modèle du traitement mixte des tumeurs

Pour résumer, ce modèle possède :

- 6 variables d'état mesurées  $T$ ,  $N$ ,  $L$ ,  $C$ ,  $M$ , et  $I$ ,
- 3 variables manipulables (commande)  $v_M$ ,  $v_L$  et  $v_I$ ,
- 24 paramètres :  
 $a, b, c, d, s, K_T, e, f, g, h, K_N, m, j, k, q,$   
 $r_1, r_2, u, K_L, \alpha, \beta, K_C, \gamma$  et  $l$ . La plupart de ces paramètres varie d'un patient à un autre.

Deux jeux de paramètres estimés expérimentalement pour deux patients différents sont utilisés pour les simulations

## Problématique de la commande

Le paradigme de base dans l'administration des traitements dans les thérapies contre le cancer est de diminuer le nombre de cellules cancéreuses  $T$  tout en observant le nombre de lymphocytes circulants  $C$  puisqu'ils représentent une bonne mesure de la santé du patient

Il y a deux formulations possibles pour réaliser cet objectif de commande :

## Problématique de la commande

- 1 La première formulation revient à minimiser la taille de la tumeur  $T(t_f)$  à la fin d'un horizon de prédiction tout en gardant le nombre de lymphocytes circulants au dessus d'une certaine limite

$$\mathcal{P}_1 : \min_{v_M(\cdot), v_L(\cdot), v_I(\cdot)} T(t_f) \quad (8)$$
$$\text{under } C(t) \geq C_{min}, \forall t \in [0, t_f]$$

- 2 La deuxième formulation a pour but de maximiser la santé du patient tout en imposant une réduction de la taille de la tumeur à la fin de l'horizon de prédiction

$$\mathcal{P}_2 : \max_{v_M(\cdot), v_L(\cdot), v_I(\cdot)} \min_{t \in [0, t_f]} C(t) \quad (9)$$
$$\text{under } T(t_f) \leq \gamma T(0) \text{ with } \gamma \in ]0, 1[$$

## Deuxième partie II

# NMPC pour la thérapie mixte chimio-immunothérapie des tumeurs



# NMPC pour la thérapie mixte

Les traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie (TIL and IL-2 injections) sont modélisés par  $v_M(\cdot)$ ,  $v_L(\cdot)$  and  $v_I(\cdot)$ . Ces trois variables correspondent aux **variables de commande**, leur profil sera déterminé de deux manière différentes :

- **Schéma explicite** : une commande simple en boucle fermée pour **l'immunothérapie**  $v_L(\cdot)$  et  $v_I(\cdot)$
- **Schéma implicite NMPC pour la chimiothérapie**  $v_M(\cdot)$  car ses effets sont relativement complexes (effets positifs et négatifs)

## Loi de commande pour l'immunothérapie

L'objectif de l'immunothérapie est de renforcer la capacité du corps à se battre contre le cancer en renforçant le système immunitaire du patient.

L'objectif de la commande de l'immunothérapie est de maximiser la destruction des cellules cancéreuses par les cellules CD8+T, représenté par le terme  $D$ , l'idée est donc d'augmenter les cellules CD8+T avec comme limite  $d$ .

$$D = d \frac{(L/T)^I}{s + (L/T)^I}$$

## Loi de commande pour l'immunothérapie

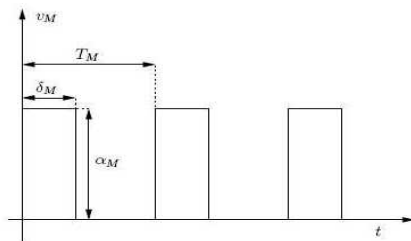
A chaque instant de décision  $t_k$ , la quantité des traitements TIL and IL-2 est déterminée par l'expression suivante

$$\begin{aligned}v_L(t_k) &= Sat_0^{V_{Lmax}}(\lambda(d - D(L(t_k), T(t_k)))) \\v_I(t_k) &= Sat_0^{V_{Imax}}(\lambda(d - D(L(t_k), T(t_k))))\end{aligned}$$

avec  $\lambda > 0$  un coefficient.

## Une paramétrisation de la chimiothérapie

La posologie d'un traitement est généralement défini par un dosage, une durée de traitement, un planning horaire de prise de traitement, un type d'administration, et un profil d'administration.



**FIG.:** Le profil d'administration de la chimiothérapie est naturellement décrit par une paramétrisation :  $\alpha_M$  la quantité,  $\delta_M$  la durée et  $T_M$  durée du traitement

# NMPC pour la chimiothérapie

Le profil de commande de la chimiothérapie est obtenue à chaque instant de décision par la résolution du problème de commande optimale  $\mathcal{P}_1$  ou  $\mathcal{P}_2$  dans le vecteur des paramètres

$$p = (\alpha_M, \delta_M, T_M).$$

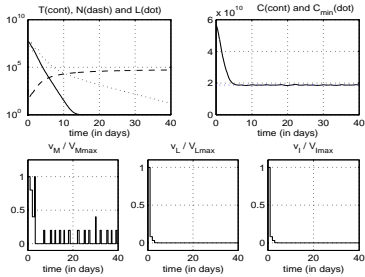
*Remarque.* une quantification des doses de chimiothérapie et de leur durée est utilisée :  $(\alpha_M, \delta_M) \in \{0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1\} \cdot V_{Mmax} \times \{0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2\} \cdot \delta_{Mmax}$

# Simulations

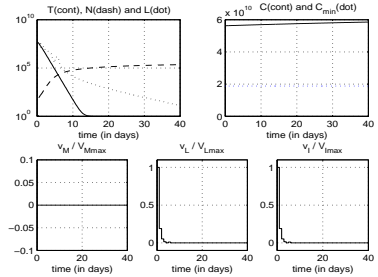
Pour l'analyse de robustesse, on introduit une variation dans le cas le plus défavorable sur neufs paramètres choisis aléatoirement :  $a$ ,  $d$ ,  $c$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $u$ ,  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $pl$ .

**Conditions initiales** :  $T(0) = 5 \times 10^7$  cellules,  $N(0) = 5.0 \times 10^2$  cellules,  $L(0) = 50$  cellule et  $C(0) = 5.625 \times 10^{10}$  cellule. Le seuil du nombre minimum de lymphocytes circulants est fixé à  $C_{min} = \frac{C(0)}{3}$  cells.

# Simulations



a.



b.

**FIG.:** Comportement des niveaux de population pour deux stratégies : en utilisant le problème de commande optimale  $\mathcal{P}_1$  (Figure a.) et  $\mathcal{P}_2$  (Figure b.) avec 15% d'incertitude sur les paramètres.  $\triangle$

# Analyse de robustesse

**Conclusion** : malgré 15% d'incertitude sur 9 paramètres, les stratégies de traitement permettent la régression de la tumeur tout en gardant le nombre de lymphocytes circulants au dessus du seuil.

Pour quantifier la robustesse du traitement mixte, on examine le cas d'une incertitude sur les paramètres allant de 0% à 50%.



## Analyse de robustesse

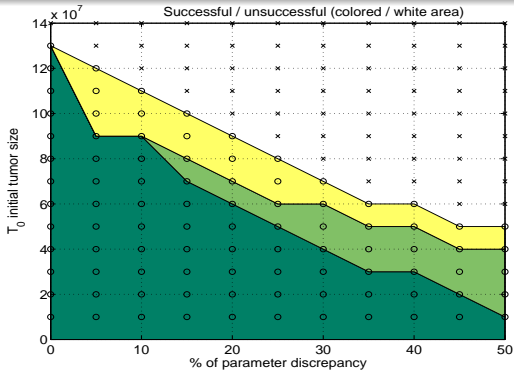


FIG.: Analyse de robustesse du schéma NMPC sans et avec actualisation pour plusieurs périodes d'actualisation.

On observe quatre aires :

- Traitements efficaces avec NMPC sans mécanisme d'actualisation (vert foncé)
- aire d'amélioration de l'efficacité du traitement avec une actualisation par jour (vert clair)
- aire d'amélioration de l'efficacité du traitement avec trois actualisations par jour (jaune)
- traitement inefficace (blanc)

## Troisième partie III

# NMPC avec schéma d'actualisation

# Un schéma d'actualisation

Nous proposons de corriger l'évolution de la variable  $T$  de la manière suivante :

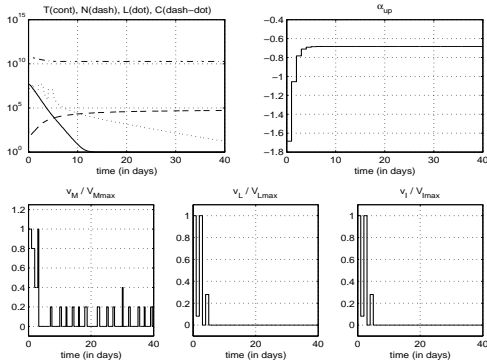
$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - cNT - DT - K_T(1-e^{-M})T - \alpha_{up}(t_i)T, \quad (10)$$

avec  $t_i = i\tau_{up}$  les instants d'actualisations, et  $\tau_{up}$  la période d'actualisation.  $\alpha_{up}(\cdot)$  est un terme de correction constant par morceau déterminé par

$$\alpha_{up}(t_{i+1}) = \alpha_{up}(t_i) + \mu_{up}(T_{pred}(t_i) - T_{meas}(t_i)), \quad (11)$$

ou  $\mu_{up} \in [0, 1]$  est un coefficient et  $(T_{pred}(t_i) - T_{meas}(t_i))$  correspond à l'erreur de prédiction à l'instant  $t_i$

# Simulations



Evolution du coefficient de correction du modèle  $\alpha_{up}$  (relié à l'erreur de prédiction) sur la période de prédiction pour 20% d'incertitude sur les paramètres dans le cas d'une commande prédictive avec schéma d'actualisation.

# Analyse de robustesse

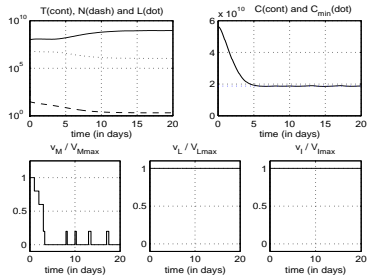
Analyse de robustesse pour deux périodes d'actualisation  $\tau_{up}$  : 24 heures or 8 heures :

- Quelque soit le pourcentage d'incertitude, le schéma avec actualisation améliore systématiquement l'aire d'efficacité du traitement
- une caractéristique importante est que la bande d'amélioration augmente lorsque la fréquence augmente.

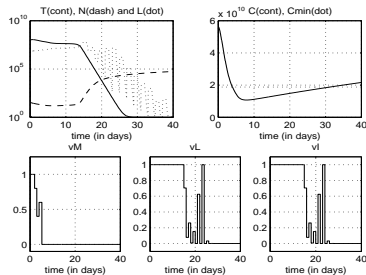
## Quatrième partie IV

Une alternative intéressante : le problème de commande optimal  $\mathcal{P}_2$

# Un traitement efficace



a.



b.

**FIG.:** Comportement des niveaux de population pour deux stratégies de traitement : en utilisant le problème de commande optimal  $\mathcal{P}_1$  (Figure a.) et  $\mathcal{P}_2$  (Figure b.) pour 15% d'incertitude sur les paramètres.

# Le rôle essentiel de l'immunothérapie

- Dans ces simulations la chimiothérapie n'est utilisée que les 5 premiers jours, la décroissance de la tumeur après ces 5 jours résulte donc de l'action de l'immunothérapie
- **Simulations précédemment obtenues**, la chimiothérapie n'est pas utilisée seulement l'immunothérapie, d'où une conséquence particulièrement positive pour la santé du patient de part le taux de lymphocytes circulants.



## Cinquième partie V

### Conclusions

## Pour le problème de la thérapie mixte d'une tumeur :

- ✓ Elaboration d'une loi de commande basé sur un **schéma explicite pour l'immunothérapie** et **implicite basé sur la commande prédictive pour la chimiothérapie**. Cette stratégie de commande montre une certaine robustesse par rapport aux incertitude sur les paramètres du modèle.
- ✓ La robustesse de cette commande peut être augmenté significativement en proposant un **schéma d'actualisation** qui se concentre sur les effets des incertitudes paramétriques sur l'évolution des cellules cancéreuses. **La région de traitement efficace est alors relativement élargie.**

# Conclusions

- ✓ Un nouveau problème de commande optimal a été proposé et utilisé dans le schéma NMPC, il revient à maximiser la santé de patient tout en imposant une diminution de la tumeur à la fin de l'horizon de prédiction. Dans certains cas, ce traitement améliore grandement les indicateurs de santé du patient. **La formulation  $\mathcal{P}_2$  paraît donc très prometteuse dans certains cas.**
- ✓ Proposition d'un algorithme testant pour chaque traitement mixte des tumeurs les deux stratégies liées aux deux formulations  $\mathcal{P}_1$  et  $\mathcal{P}_2$ .