

Croissance tumorale : Des modèles mathématiques aux applications cliniques



Clément Draghi
Ingénieur biomédical



Fabrice Denis
oncologue



Alain Tolédano
oncologue

&

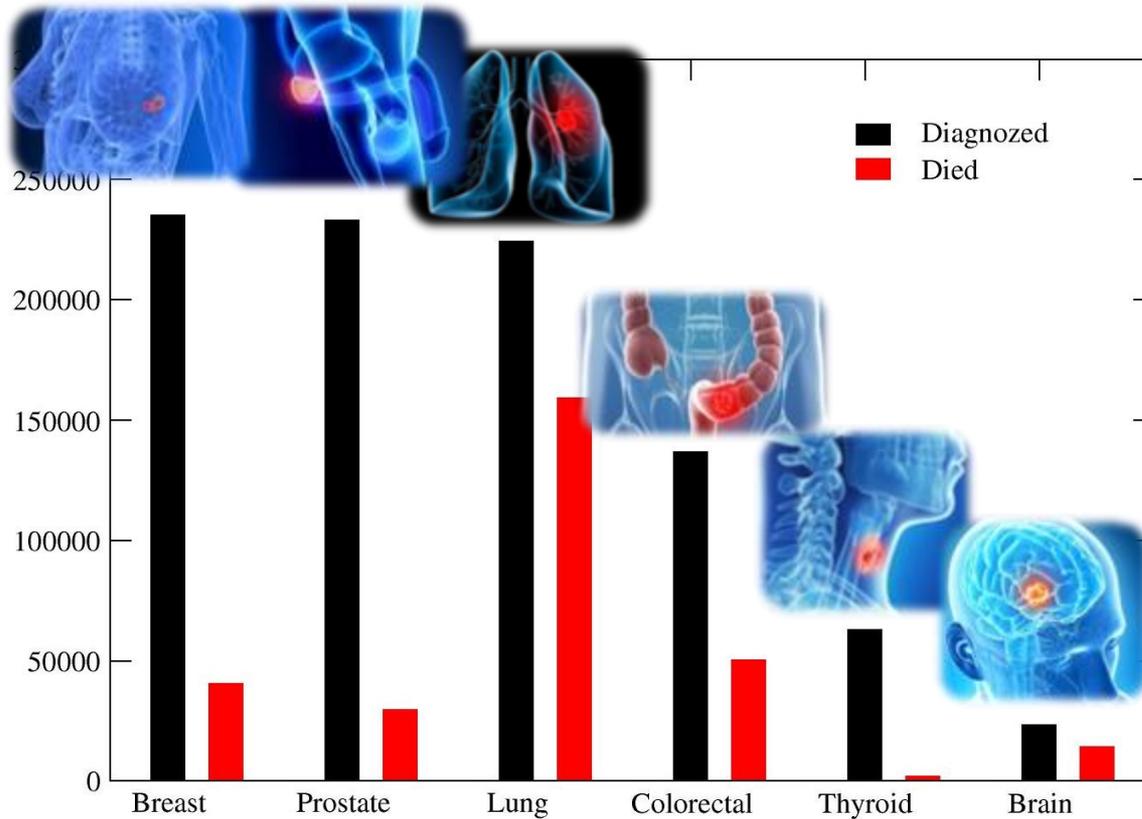
Christophe Letellier



Programme en quelques mots

- ✓ Pourquoi la génétique n'explique pas tout
- ✓ Un modèle simple tenant compte du microenvironnement
- ✓ Croissance spatiale *versus* dynamique locale
- ✓ Risque de cancer dépend du tissu
- ✓ Un suivi par médiation web
- ✓ Un model pour le taux de PSA chez des patients atteint d'un cancer de la prostate

Incidence du cancer aux USA en 2014



Le risque de cancer dépend fortement de l'organe

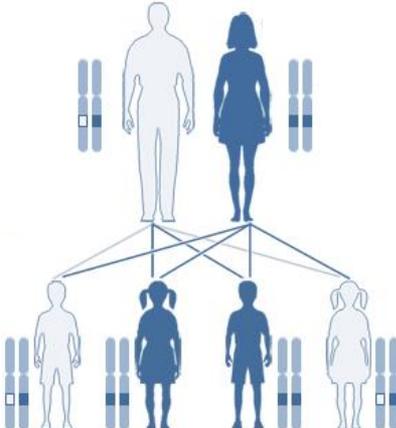
CA CANCER J CLIN 2014;64:9-29

Cancer Statistics, 2014

Rebecca Siegel, MPH¹; Jiemin Ma, PhD^{2,*}; Zhaohui Zou, MS³; Ahmedin Jemal, DVM, PhD⁴

Facteurs externes affectant le risque de cancer durant la vie

Syndrome héréditaire (mutation génétique)



Obésité

Manque d'activité physique

Alcoolisme



Nourriture de mauvaise qualité

Tabagisme



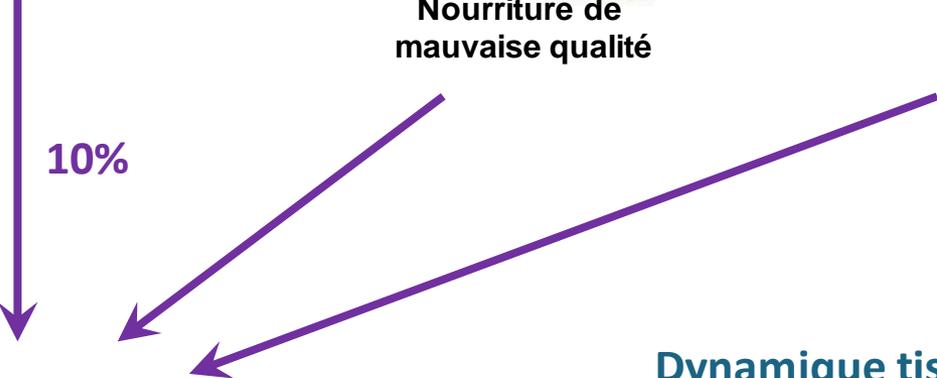
10%

Etat du tissu

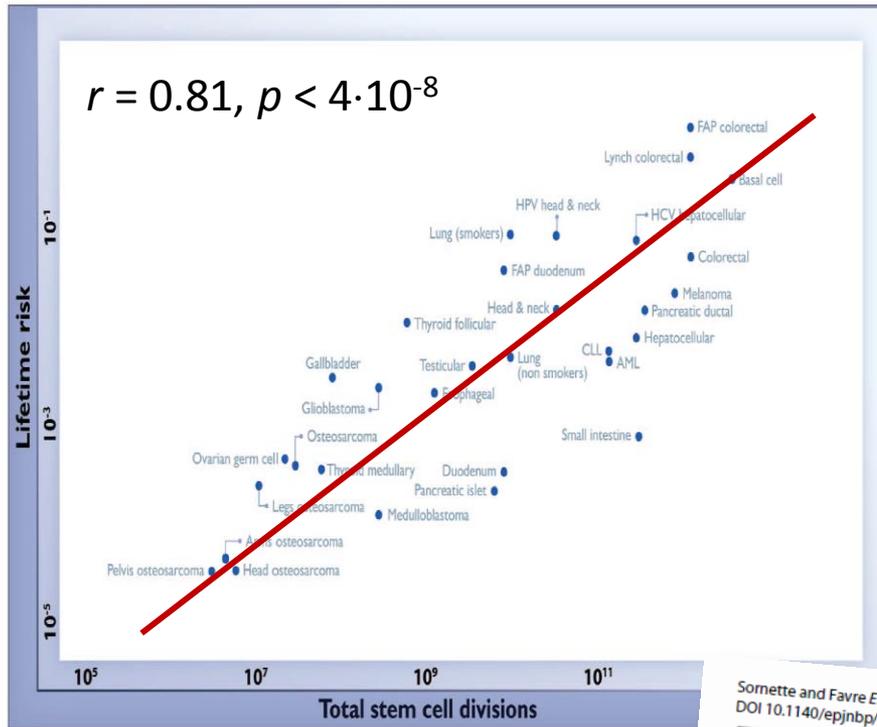
Dynamique tissulaire

=

Interactions entre cellules



Risque de cancer : "mauvaise chance" ou non ?



Durant la vie, le risque de cancer de différents types est fortement corrélée au nombre de divisions des cellules normale se renouvelant...

La majorité des variations dans le risque de cancer risk est due à la **mauvaise chance**, c'est-à-dire à des **mutations aléatoires** survenant durant la réplication de l'ADN des cellules normales.

Faux !

CANCER ETIOLOGY

Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions

Cristian Tomasetti^{1*} and Bert Vogelstein^{2*}

SCIENCE sciencemag.org

Sornette and Favre EPJ Nonlinear Biomedical Physics (2015) 3:10
DOI 10.1140/epjnbp/s40366-015-0026-0

EPJ .ORG

EPJ Nonlinear Biomedical Physics
a SpringerOpen Journal

LETTER

Open Access

Debunking mathematically the logical fallacy that cancer risk is just "bad luck"

D. Sornette and M. Favre*

2 JANUARY 2015 • VOL 347 ISSUE 6217

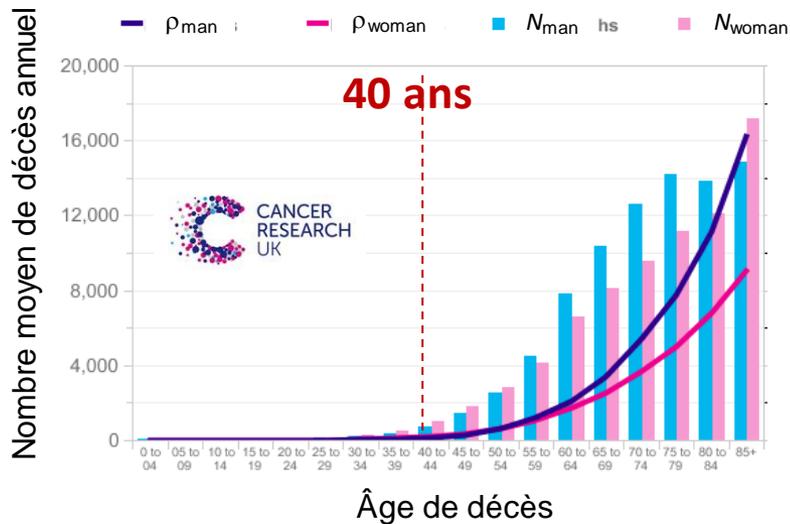
➤ L'incidence de cancer en fonction de l'âge

Hypothèse : la probabilité de présenter des cellules tumorales dépend du nombre de divisions cellulaires durant la vie

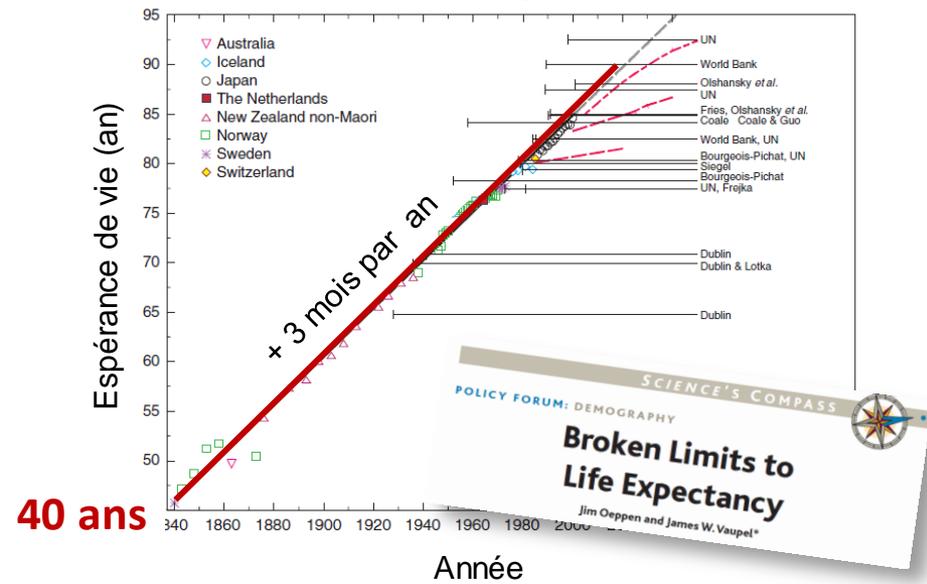
Corollaire : Plus longue est la vie, plus grand est le risque de cancer



Au royaume uni
(Tous types de cancer inclus)



Evolution de l'espérance de vie



➤ La probabilité n'augmente pas linéairement avec l'âge...

Paradoxe de Peto

Hypothèse : la probabilité d'observer une cellule maligne dépend du nombre de divisions cellulaires durant la vie

Corollaire : La baleine à bosse devrait présenter plus de cancers que les humains...



- Elles survivent fréquemment jusqu'à plus de 250 ans sans cancer!
- Leur système immunitaire est 4 fois plus efficace !

Please cite this article in press as: Keane et al., Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome, Cell Reports (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.008>

Cell Reports

OPEN ACCESS
CellPress

Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome

Michael Keane,^{1,18} Jeremy Semeiks,^{2,18} Andrew E. Webb,^{3,18} Yang I. Li,^{4,18,19} Victor Quesada,^{5,18} Thomas Craig,¹ Lone Bruhn Madsen,⁶ Sipko van Dam,¹ David Brawand,⁴ Patricia I. Marques,⁵ Pawel Michalak,⁷ Lin Kang,⁷ Jong Bhak,⁸ Hyung-Soon Yim,⁹ Nick V. Grishin,² Nymne Hjort Nielsen,¹⁰ Mads Peter Heide-Jørgensen,¹⁰ Elias M. Ozolator,¹¹ Cole W. Matson,¹¹ George M. Church,¹² Gary W. Stuart,¹³ John C. Patton,¹⁴ J. Craig George,¹⁵ Robert Suydam,¹⁵ Knud Larsen,⁶ Carlos López-Otin,⁵ Mary J. O'Connell,³ John W. Bickham,^{16,17} Bo Thomsen,⁶ and João Pedro de Magalhães^{1,7}

Is high cancer rate in human due to a weakness in biology resulting from the rapid increase in lifetime expectancy?

opinion

Rôle du microenvironnement

Hypothèse : la probabilité de présenter des cellules malignes dépend du nombre de divisions cellulaires durant la vie mais détecter une tumeur dépend plus des **barrières développées par le microenvironnement**

Corollaire 3 : la probabilité d'initier un cancer dépend plus de l'**état du microenvironnement** que de la présence de cellules malignes



Un modèle de cancer

Interactions entre populations de cellules au sein d'un seul site tumoral

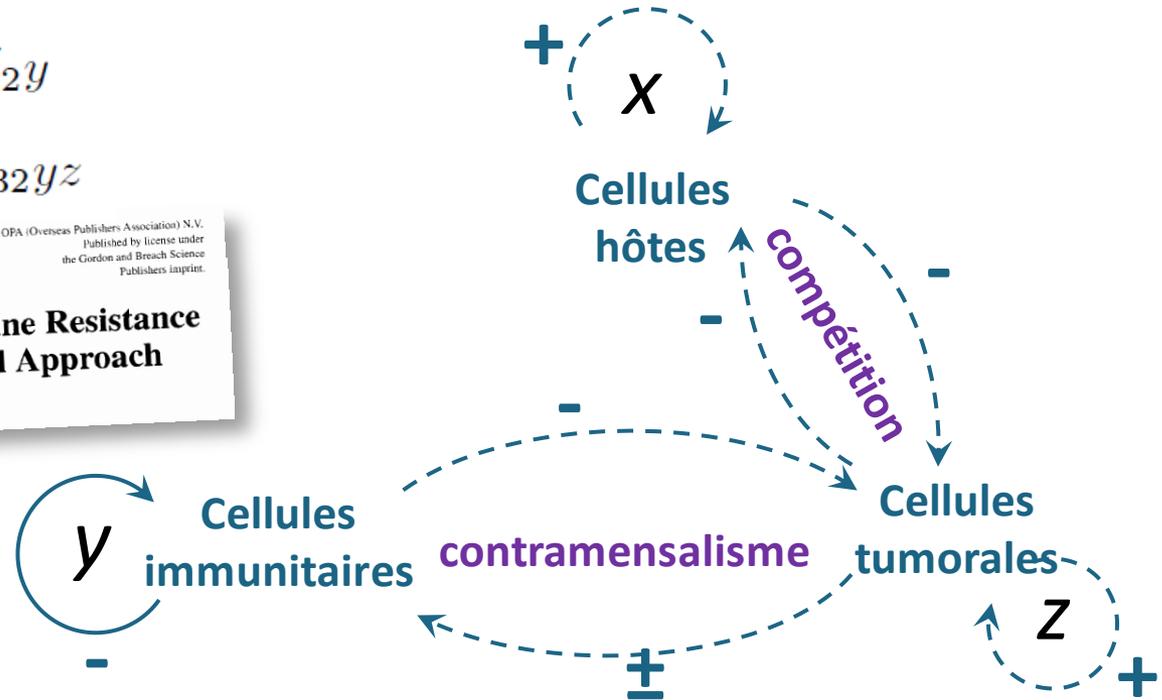
$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1 - x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1 + z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y \\ \dot{z} = z(1 - z) - xz - \alpha_{32} yz \end{cases}$$

Journal of Theoretical Medicine, Vol. 3, pp. 79-100
Reprints available directly from the publisher
Photocopying permitted by license only

© 2001 OPA (Overseas Publishers Association) N.V.
Published by license under
the Gordon and Breach Science
Publishers imprint.

A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: an Optimal Control Approach

L.G. DE PILLIS^{a, **} and A. RADUNSKAYA^{b, †}



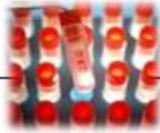
OIKOS 77:2 (1996)

371

Contramensal interactions between species

Simon Hodge and Wallace Arthur, The Ecology Centre, Univ. of Sunderland, Sunderland, UK SR1 3SD.

Valeurs de paramètres réalistes ?



Cancer origin	ID	Average doubling time (days)	Average doubling time (days)	Average doubling time (days)
Colons	SW480	5.4	3.4	391
	CaCO-2	---		
	SW620	3.2		
	Colo205	1.0		
Prostate	HCT-116	1.2	3.4	219
	DU145			
	PC-3			
Seins	HCC1954	1.3	5.6	152
	MDA-MB-468	1.3		
	MCF7	1.2		
	BT474	1.2		
	MDA-MB-231	1.2		
Peau	MM8.1	0.8	5.4	147
	A375	0.5		
Poumons	A375	4.1	4.4	114
	SNU-371			
	H2126			
	SNU-1330			
	H1299			
A549	0.9			

x 100

x 65

x 26

Citation: Cell Death and Disease (2012) 3, e411; doi:10.1038/cddis.2012.148
 © 2012 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2041-4889/12



www.nature.com/cddis

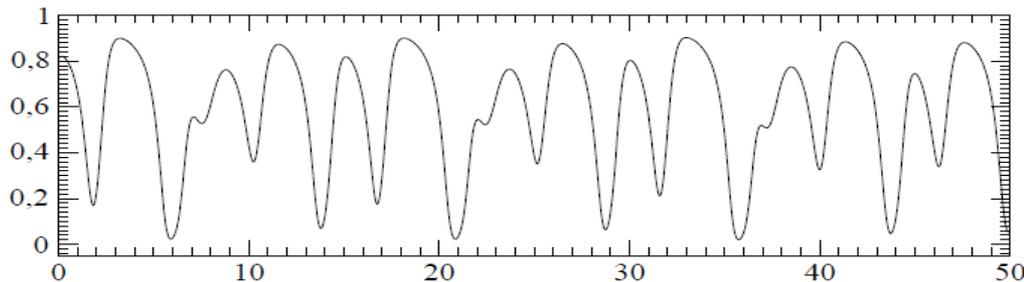
Review

Mitosis-targeted anti-cancer therapies: where they stand

K-S Chan¹, C-G Koh^{*1} and H-Y Li^{*1}

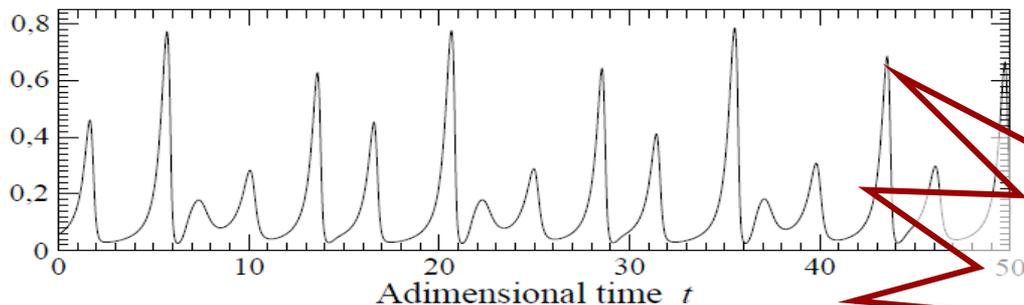
✓ oscillations chaotiques dans le modèle de cancer

Cellules hôtes



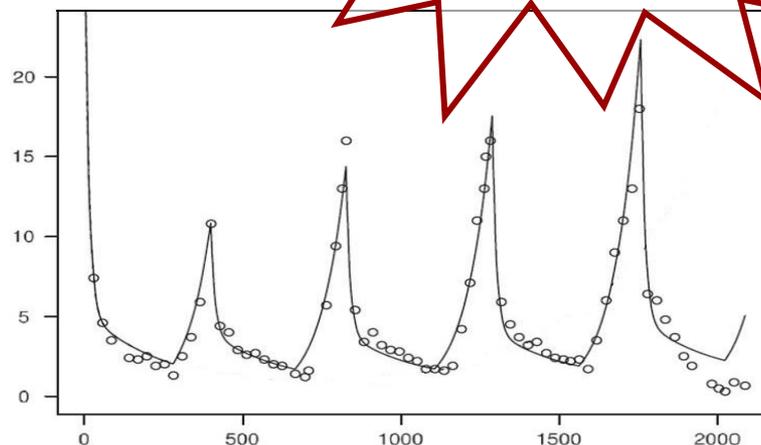
Taux de croissance
 $\rho_h = 0.54$

Cellules tumorales



Oscillations
chez des patients

Prostate Specific
Antigen PSA
(ng/ml)



Temps (jour)

Journal of Theoretical Biology 366 (2015) 33–45

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Theoretical Biology

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jtbi

ELSEVIER



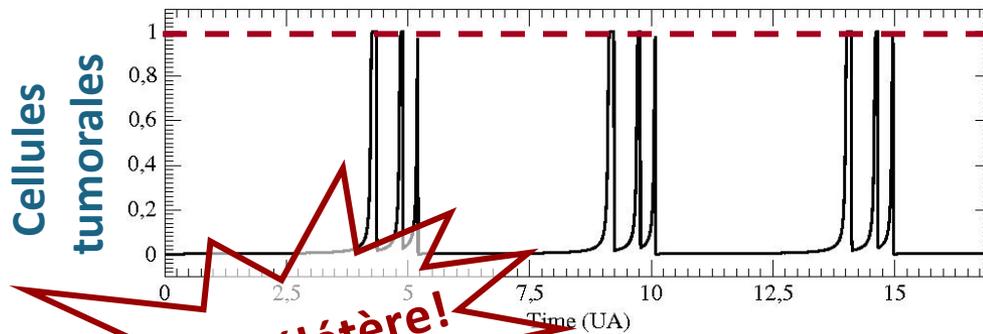
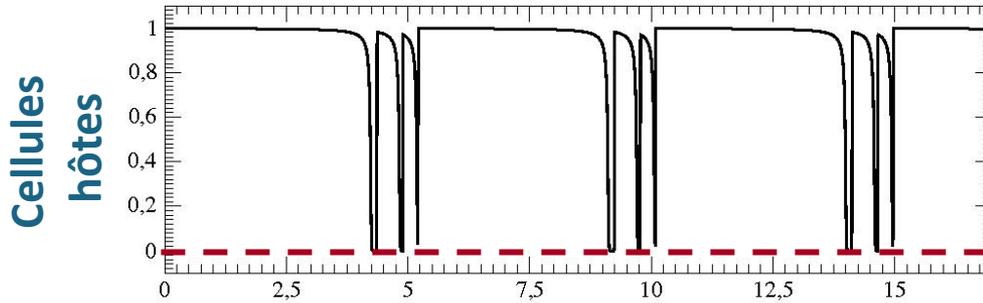
Comparison between mathematical models of intermittent androgen suppression for prostate cancer

Takuma Hatano^{a,*}, Yoshito Hirata^{a,b}, Hideyuki Suzuki^{a,b}, Kazuyuki Aihara^{a,b}

✓ Des cancers très agressifs peuvent aussi être observés

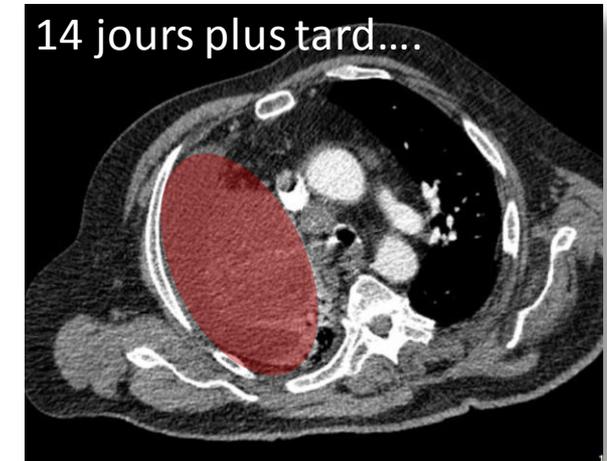
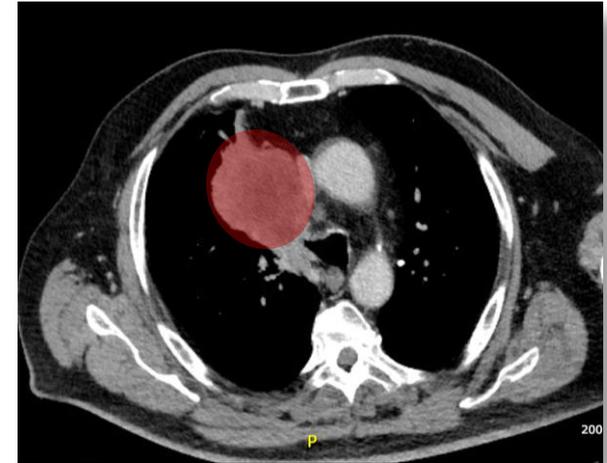
Un exemple clinique

Taux de croissance $\rho_h = 1.45$



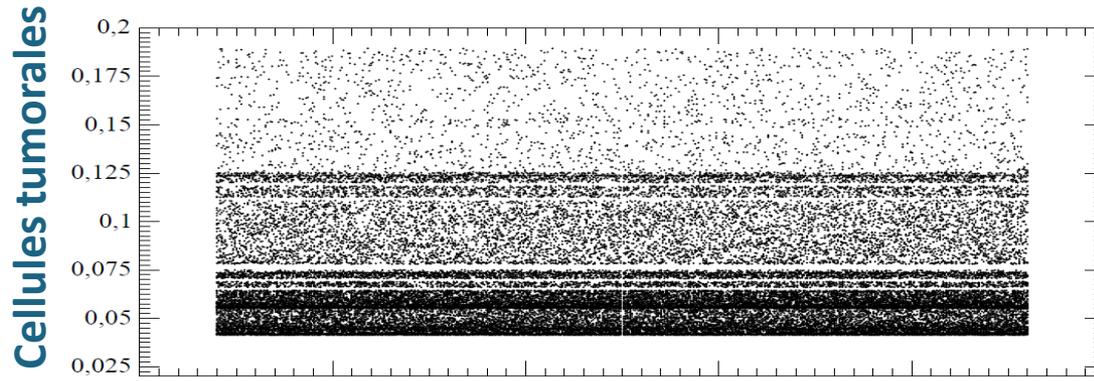
Très délétère!

Homme, 67 ans
Fumeur
Adénocarcinome pulmonaire



✓ Rôle des cellules immunitaires

Influence de l'inhibition des cellules tumorales par les cellules immunitaires



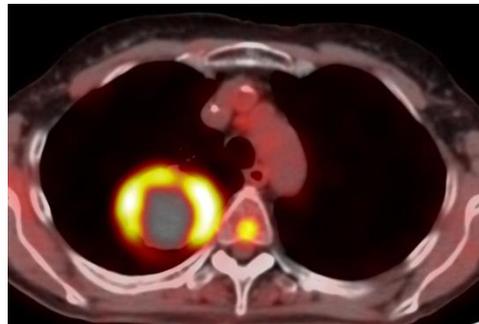
L'action des cellules immunitaires n'affecte pas la dynamique

Taux d'inhibition ρ_{ti} des cellules tumorales par les cellules immunitaires

➤ Parfois l'immunothérapie présente un intérêt limité...

Immunothérapie anti PD-1 (Nivolumab)

Femme, 64 ans
Fumeuse
Adénocarcinome
avec métastases osseuses



Simulations spatiales de croissance tumorale

➤ Dépend de l'inhibition des cellules immunitaires par les cellules tumorales

$$\alpha_{IT} = 1.9$$

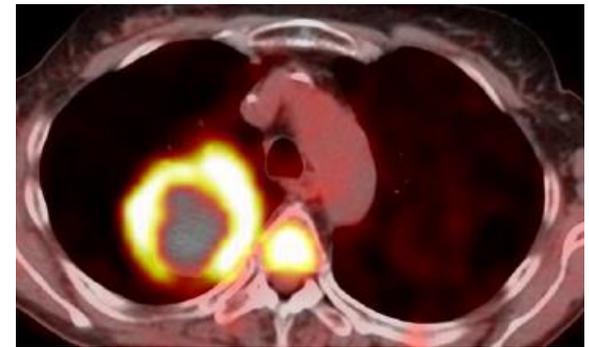
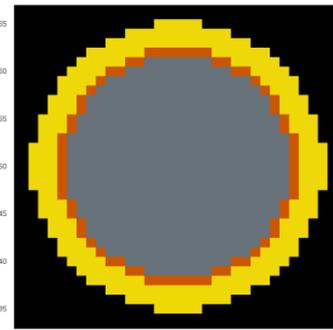
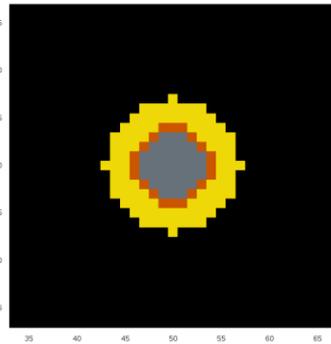
$$\varnothing_T \approx 1.3 \text{ mm}$$

$$\alpha_{IT} = 3.0$$

$$\varnothing_T \approx 2.9 \text{ mm}$$

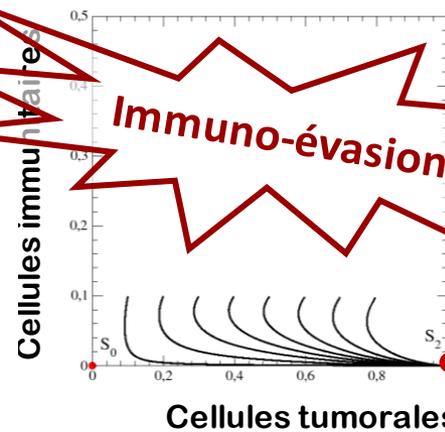
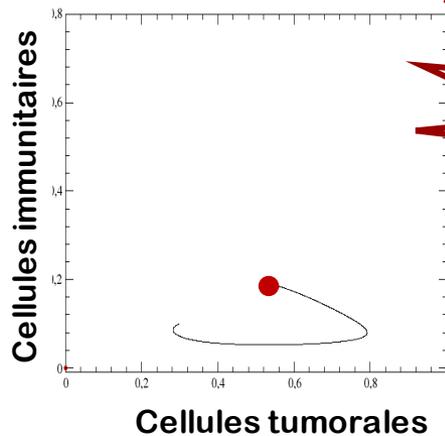
Dans le poumon d'une femme

Après
6000 u.a.t.



64 ans, fumeuse, adénocarcinome
avec métastases osseuses

Dynamique
locale
(prolifération)



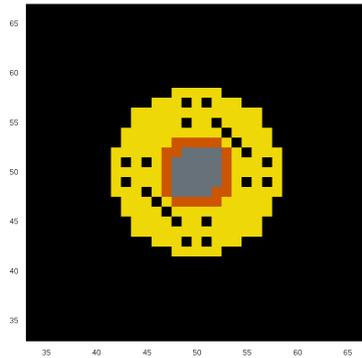
- Prolifération
- Quiescence
- Nécrose

Simulations spatiales de croissance tumorale

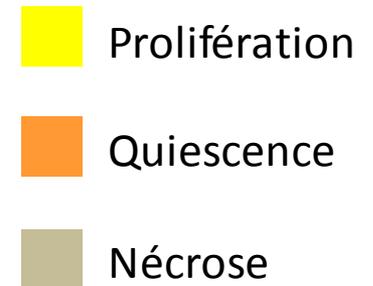
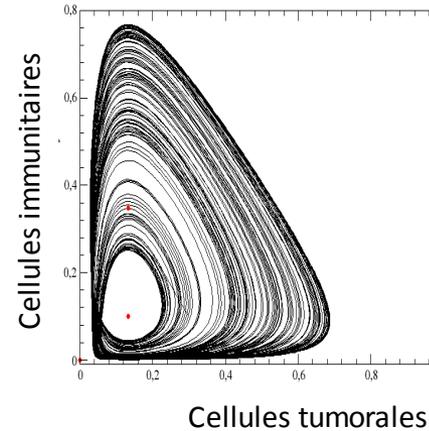
- La croissance tumorale dépend de l'inhibition des cellules immunitaires par les cellules tumorales

Après
74 800 u.a.t.

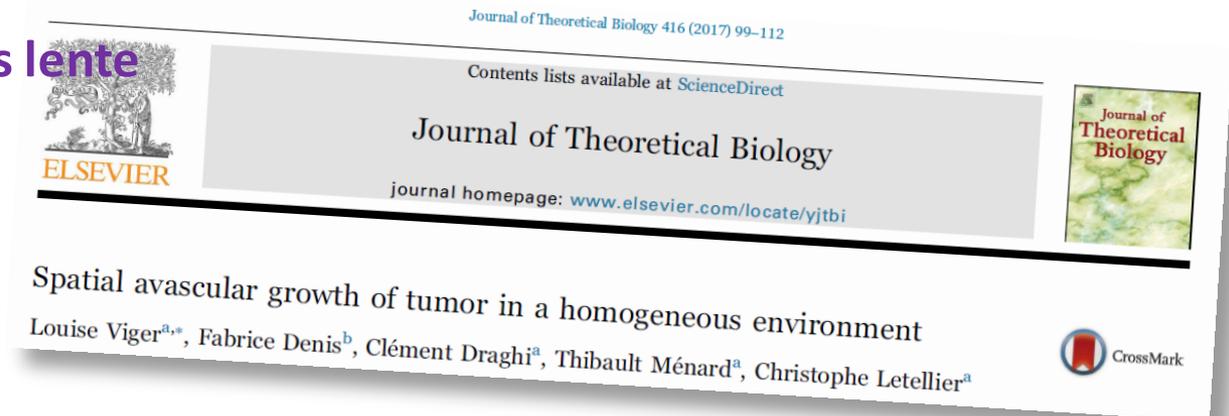
$$\alpha_{IT} = 0,3015$$
$$\rho_l = 5,05$$
$$D \approx 1.7 \text{ mm}$$



Dynamique
dans chaque site



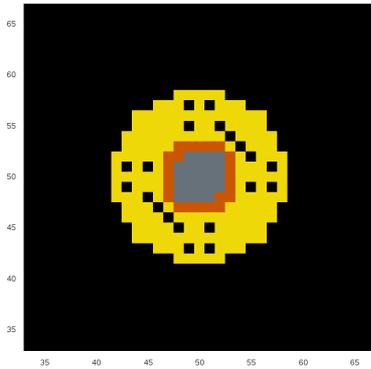
- **Dynamique chaotique** dans chaque site
- **Très peu de sites ont des cellules tumorales**
- **Croissance tumorale très lente**



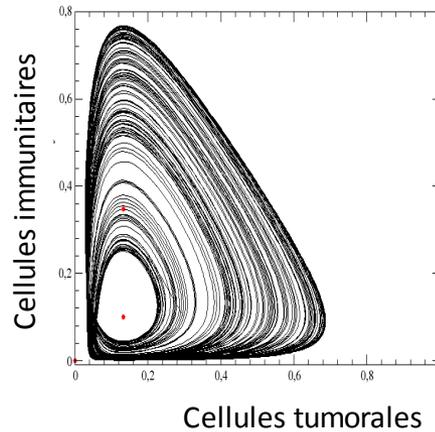
Simulations spatiales de croissance tumorale

- Lorsque la dynamique locale est chaotique

$t = 74\ 800$ u.a.t.

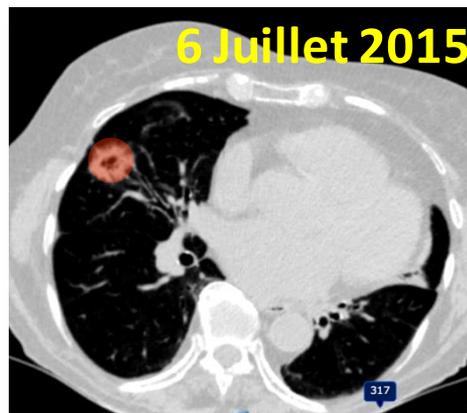
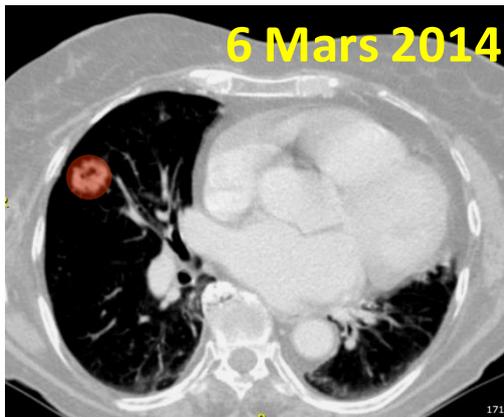


Dynamique locale

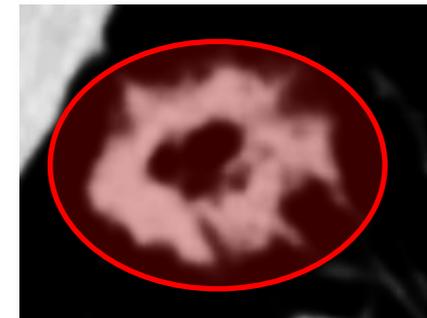


- Hétérogènes
- Zone de prolifération épaisse
- Croissance tumorale lente

- Femme, 80 ans, fumeuse jusqu'à 60 ans : **nodule faiblement évolutif**

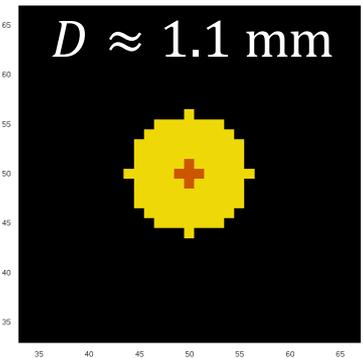
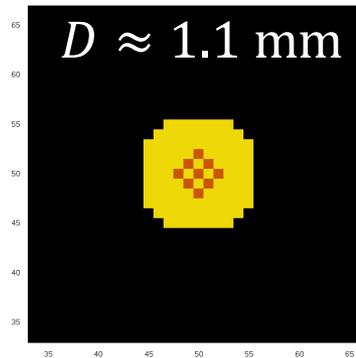
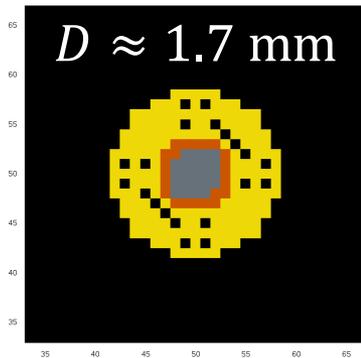
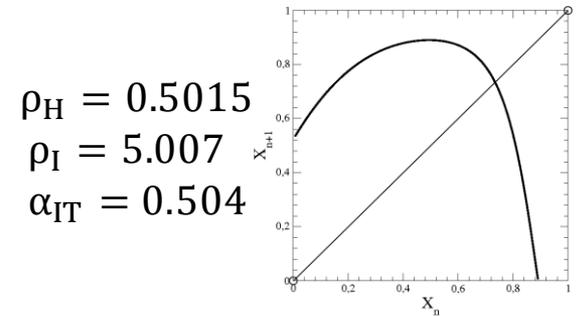
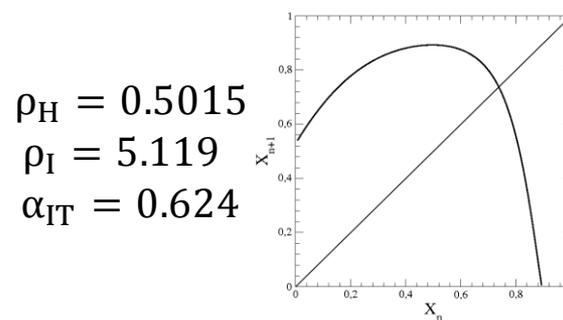
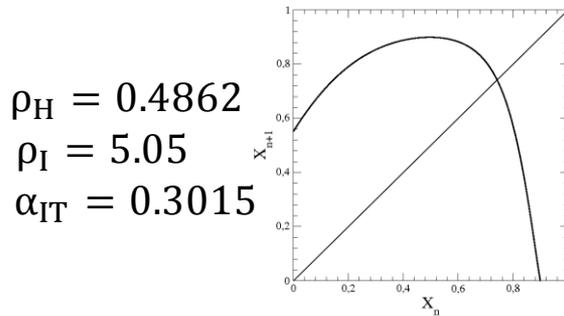


Adénocarcinome



✓ Dynamique plus importante que les interactions cellulaires

➤ Dynamiques équivalentes mais valeurs différentes des paramètres



➤ Avec des dynamiques équivalentes, le rôle du microenvironnement est essentiel

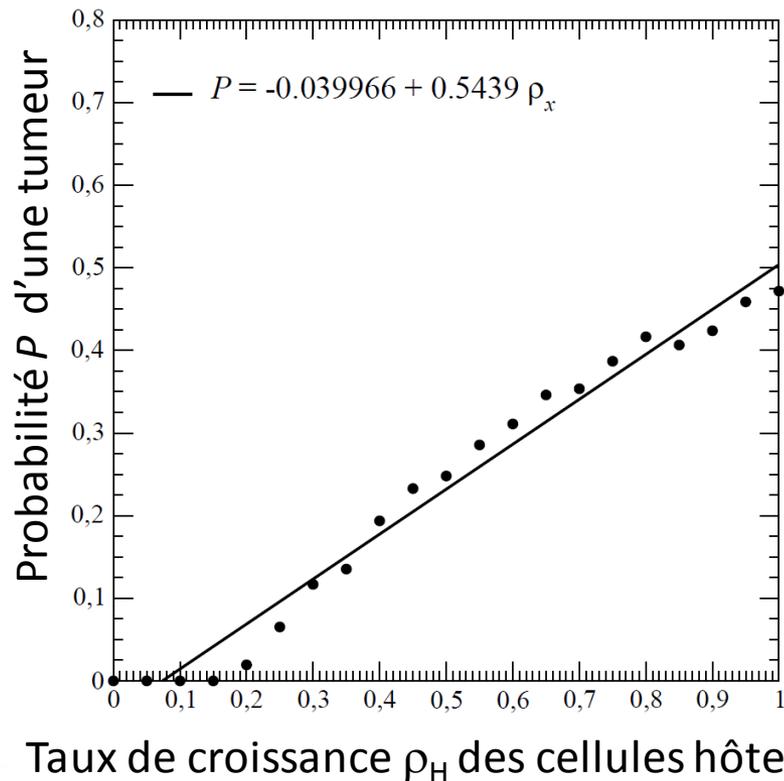
➤ Le taux de croissance des cellules hôtes est un paramètres très influent...

Comment le risque de cancer dépend-il du tissu ?

➤ Nos hypothèses

- La **nature** du tissu est distinguées par le **taux de croissance** ρ_H des cellules hôtes
 - Le taux de croissance ρ_T des cellules tumorales dans un tissu donné est égal à deux fois celui des cellules hôtes ($\rho_T = 2\rho_H$)
 - La **qualité** du tissu (résistance des barrières à la croissance tumorale) dépend des **autres paramètres** (qui peuvent être affectés par des facteurs externes)
 - Variations des valeurs des paramètres = création d'une **cohorte de patients** choisis aléatoirement

- **Comment le risque de cancer dépend des cellules normales ?**
- La **probabilité de détecter une tumeur** dépend du taux de croissance des cellules hôtes, c'est-à-dire de leur **compétitivité** face aux cellules tumorales



CHAOS 27, 093101 (2017)



How the growth rate of host cells affects cancer risk in a deterministic way

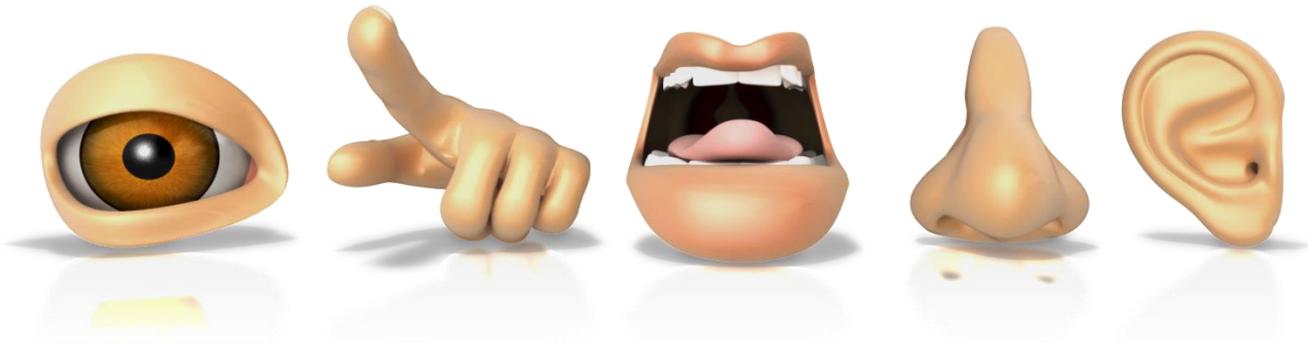
Clément Draghi,¹ Louise Viger,¹ Fabrice Denis,^{1,2} and Christophe Letellier¹

✓ Evolution d'un cancer...



Observons-nous ceci correctement ?

Mesurons-nous la bonne variable?



✓ Il existe un concept mathématique pour répondre à cette question...

➤ **Observabilité** (issue de la théorie du contrôle)

✓ La matrice d'observabilité

Espace des états original

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \\ s(t) = h(\mathbf{x}) \end{cases}$$

où

- $\mathbf{f}(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ est le **système dynamique**

- $h(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$ est la **fonction de mesure**

Entre les espaces original et reconstruit, le changement de coordonnées

$$\Phi = \begin{cases} X = L_f^0 h(\mathbf{x}) = s(t) \\ Y = L_f^1 h(\mathbf{x}) = \dot{s}(t) \\ Z = L_f^2 h(\mathbf{x}) = \ddot{s}(t) \end{cases} \quad \text{où} \quad \mathcal{L}_f^j h(\mathbf{x}) = \frac{\partial \mathcal{L}_f^{j-1} h(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad \text{sont les dérivées de Lie}$$

Matrice d'observabilité

$$O_s(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial L_f^0 h(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} \\ \vdots \\ \frac{\partial L_f^{m-1} h(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} \end{bmatrix}$$

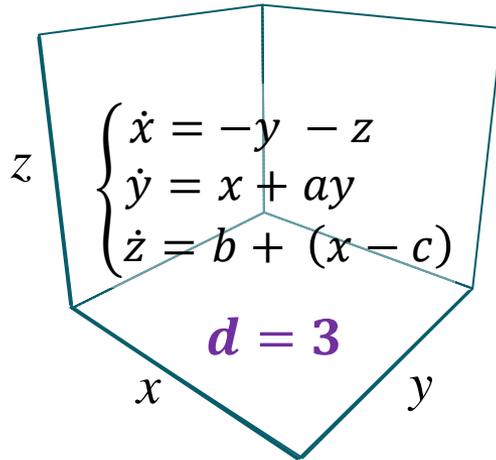
Le système $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ est dit **observable** si la matrice d'observabilité est de rang plein.

➤ **observabilité complète**

- Les états \mathbf{x}_i et \mathbf{x}_j sont **distinguables** par rapport à la variable mesurée $s(t)$, c'est-à-dire que $h(\mathbf{x}_i) \neq h(\mathbf{x}_j)$ ssi $\mathbf{x}_i \neq \mathbf{x}_j$

✓ Conditions pour une observabilité complète

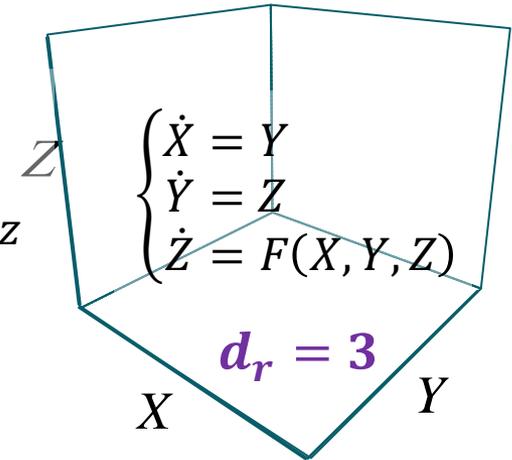
Espace des états original
(système de Rössler)



Changement de coordonnées

$$\Phi_y = \begin{cases} X = y \\ Y = \dot{y} = x + ay \\ Z = \ddot{y} = ax + (a^2 - 1)y - z \end{cases}$$

Espace reconstruit



Difféomorphisme si $\text{Det } J_\Phi \neq 0$

$$\text{Det } J_{\Phi_y} = \text{Det} \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & a & 0 \\ a & a^2 - 1 & -1 \end{bmatrix} = 1$$

Le système de Rössler est **complètement observable** à partir de la variable $y(t)$

PHYSICAL REVIEW E 71, 066213 (2005)

Relation between observability and differential embeddings for nonlinear dynamics

Christophe Letellier,¹ Luis A. Aguirre,² and Jean Maquet¹

➤ Matrice jacobienne de $\Phi_y \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{matrice\ d'observabilité}$

✓ Variété singulière d'observabilité

PHYSICAL REVIEW E 86, 026205 (2012)

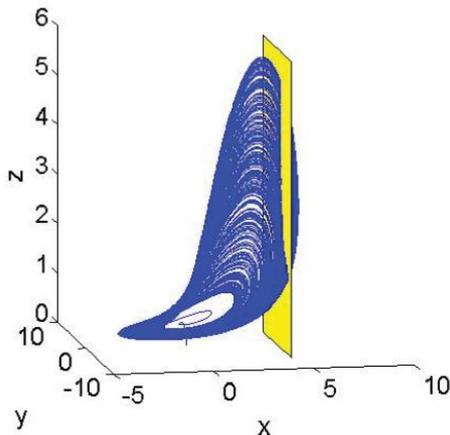
Influence of the singular manifold of nonobservable states in reconstructing chaotic attractors

Madalin Frunzete,¹ Jean-Pierre Barbot,¹ and Christophe Letellier²

- Définition du voisinage de la **variété singulière d'observabilité** à partir du déterminant de J_Φ

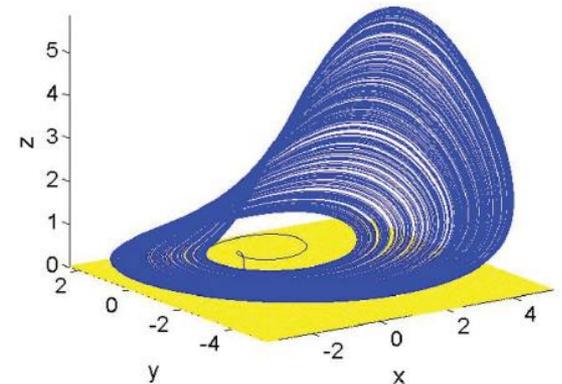
$$U_{\mathcal{M}_s^{\text{obs}}} = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 \mid |\text{Det } \mathcal{J}_{\Phi_s}| < \epsilon\}$$

- Estimation de la probabilité pour $x \notin A \cap U_{\mathcal{M}_s^{\text{obs}}}$



$$\mathcal{M}_x^{\text{obs}} = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 \mid x = a + c\}$$

$$\eta_x^{\mathcal{M}} = 0.86$$



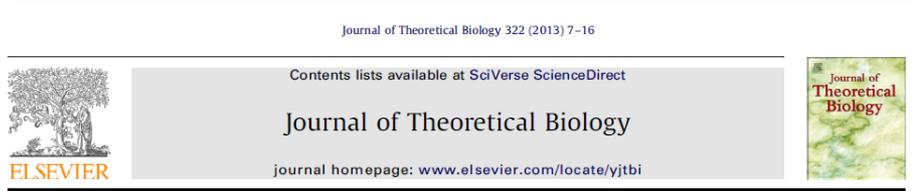
$$\mathcal{M}_z^{\text{obs}} = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 \mid z = 0\}$$

$$\eta_z^{\mathcal{M}} = 0.10$$

$$\mathcal{M}_y^{\text{obs}} = \emptyset$$

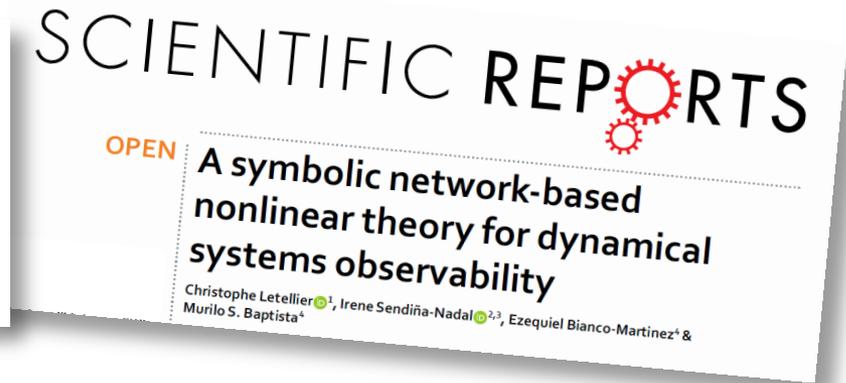
$$\eta_y^{\mathcal{M}} = 1.00$$

✓ Observabilité du modèle de cancer



What can be learned from a chaotic cancer model?

C. Letellier^{a,*}, F. Denis^b, L.A. Aguirre^c



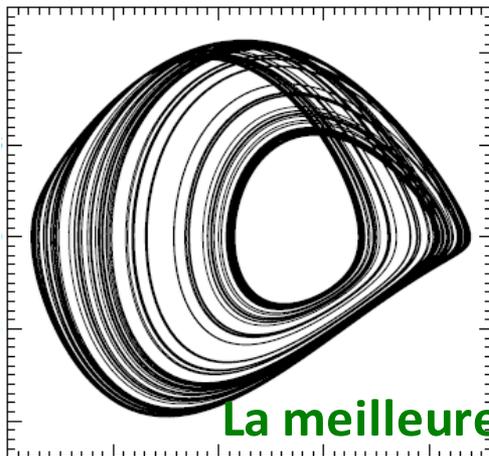
$$\eta_{x^3} = 0.56$$

>

$$\eta_{z^3} = 0.36$$

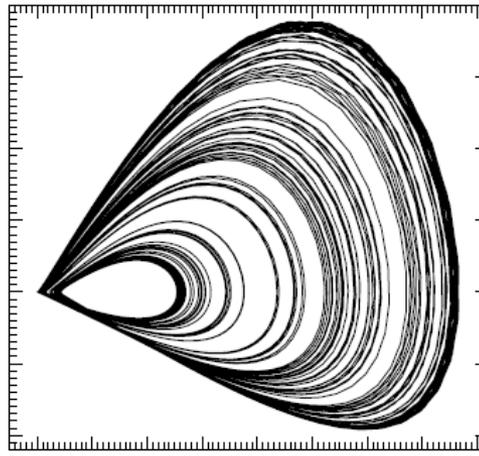
>

$$\eta_{y^3} = 0.30$$

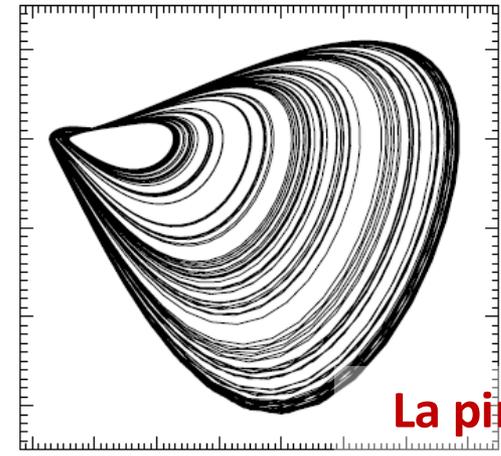


La meilleure !

Cellules hôtes



Cellules tumorales



La pire !

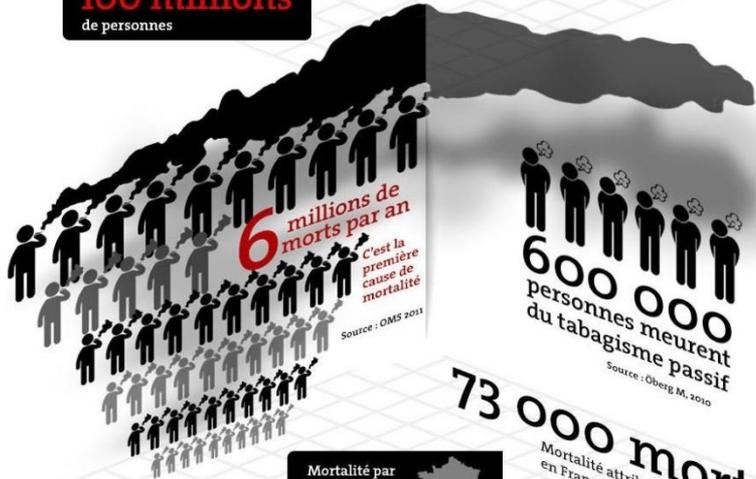
Cellules immunitaires

Il devrait être plus efficace de suivre l'environnement que la tumeur elle-même !

✓ Application au cancer du poumon



Au XXe siècle, on estime que le tabac a causé la mort de **100 millions** de personnes



600 000 personnes meurent du tabagisme passif

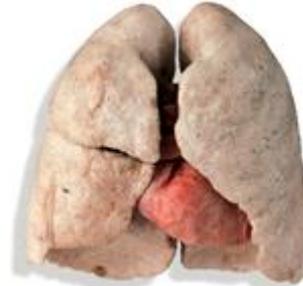
Source : Oberig M, 2010

73 000 morts

Mortalité par cause en France en 2012

-
- 35,6 % - cancer du poumon
 - 4,1 % - maladies infectieuses
 - 11 % - maladies respiratoires
 - 24,7 % - maladies cardio-vasculaires
 - 24,7 % - autres cancers

Source : OMS 2012, Hill 2012



Non smoking



Smoking



✓ Suivi par médiation web : symptômes auto-évalués hebdomadairement

JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(9): djx029

ARTICLE

Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients

Fabrice Denis, Claire Lethrosne, Nicolas Pourel, Olivier Molinier, Yoann Pointreau, Julien Domont, Hugues Bourgeois, Hélène Senellart, Pierre Trémolières, Thibaut Lizée, Jaafar Bennouna, Thierry Urban, Claude El Khouri, Alexandre Charron, Anne-Lise Septans, Magali Balavoine, Sébastien Landry, Philippe Solal-Céligny, Christophe Letellier



Fabrice Denis



- **Logique** : Puisque les cellules hôtes fournissent une meilleure observabilité de la dynamique, pourrions-nous suivre l'**environnement** plutôt que la tumeur elle-même ?

Environnement = état global du patient auto-évalué hebdomadairement

1. Poids
2. Perte d'appétit
3. Fatigue
4. Douleur
5. Toux
6. Essoufflement

- Une cohorte de **121 patients** traités pour un cancer du poumon

1. Carcinome pulmonaire (stade 3-4)
2. Accès web

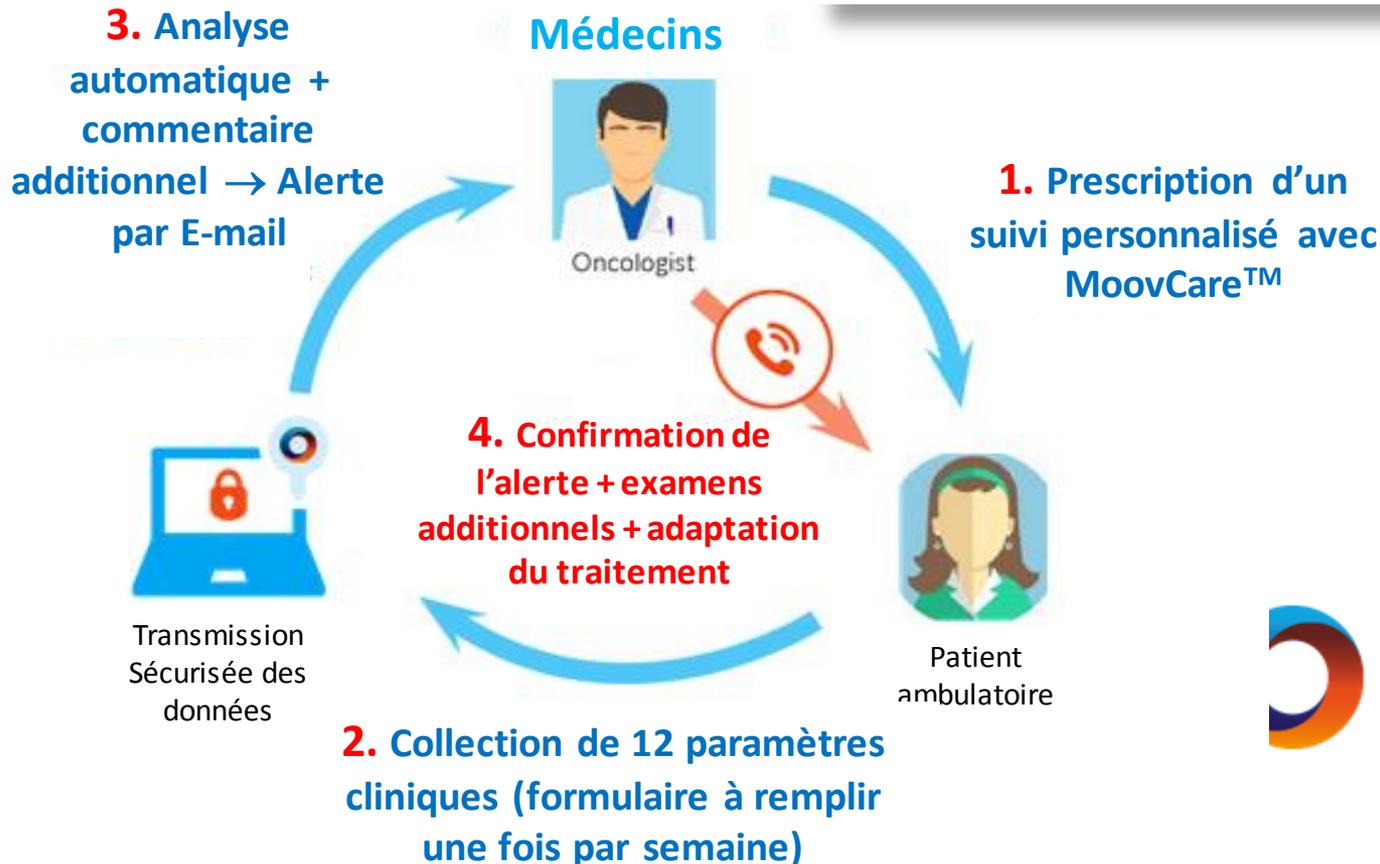
✓ Suivi par médiation web : symptômes autoévalués hebdomadairement

ORIGINAL ARTICLE

American Journal of Clinical Oncology • Volume 00, Number 00, ■ ■ 2015

Improving Survival in Patients Treated for a Lung Cancer Using Self-Evaluated Symptoms Reported Through a Web Application

Fabrice Denis, MD, PhD,*† Senna Yossi, MD, MSc,‡ Anne-Lise Septans, PhD,‡
Alexandre Charron, MSc,* Eric Voog, MD,* Olivier Dupuis, MD,*
Gérard Ganem, MD,* Yoann Pointreau, MD, MSc,*
and Christophe Letellier, PhD†

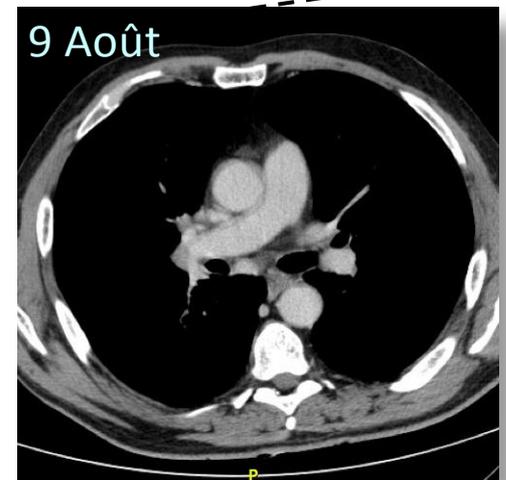
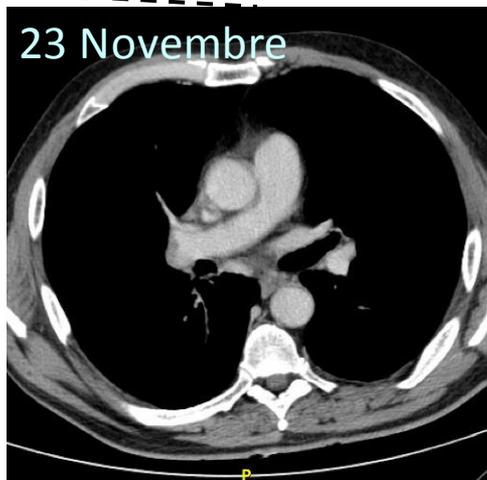
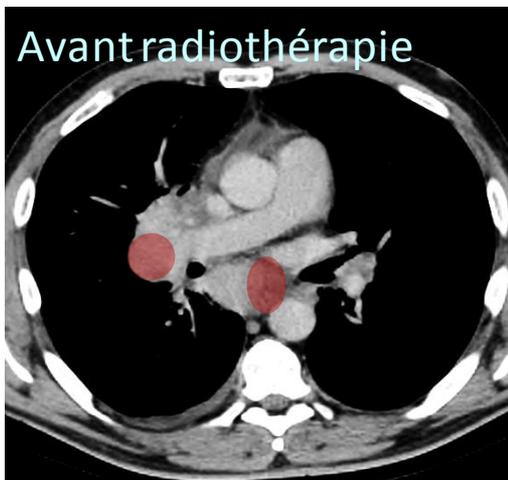


✓ Suivi par médiation web : symptômes autoévalués hebdomadairement

➤ Patient **sans rechute**

Homme, **63 ans**
Fumeur, 90 kg, non sportif
 Traité par radiothérapie
 Probabilité de rechute = 75 %

jj/mm	23 11	30 11	07 12	15 12	21 12	28 12	04 01	11 01	18 01	25 01	02 02	08 02	15 02	22 02	01 03	08 03	15 03	22 03	29 03	05 04	12 04	19 04	26 04	03 05	10 05	17 05	24 05	31 05	07 06	14 06	21 06	28 06	05 07	13 07	19 07	26 07	02 08	09 08				
aa	12	12	12	12	12	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
POIDS	89	89.5	90	91	91	92	92	91.5	91.5	91.5	91.5	91.5	91.5	91.5	92	92	92	93	93.5	93.5	94	95	95	95.5	96	95	95	95.5	95	95	95	96.5	97	97	97	96	96	97	95			
DELTA POIDS	0	-0.5	-1	-2	-2	-3	-3	-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	-2	-2	-1	-1	-1	-1.5	-2	-2.5	-3.5	-3.5	-4	-4.5	-3.5	-3	-3.5	-3	-2	-1.5	-3	-3	-2	-1	-0.5	-1	0					
APPETIT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FAIBLESSE	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
DOULEUR	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOUX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ESSOUFFLEMENT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DEPRIME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

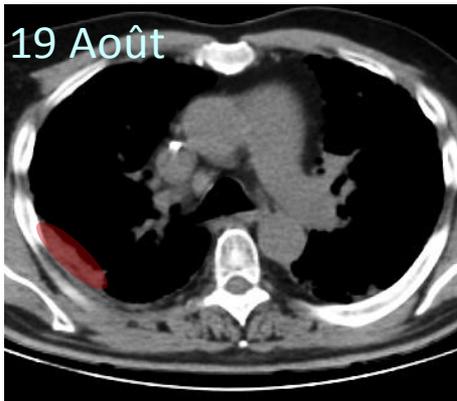


✓ Suivi par médiation web : symptômes autoévalués hebdomadairement

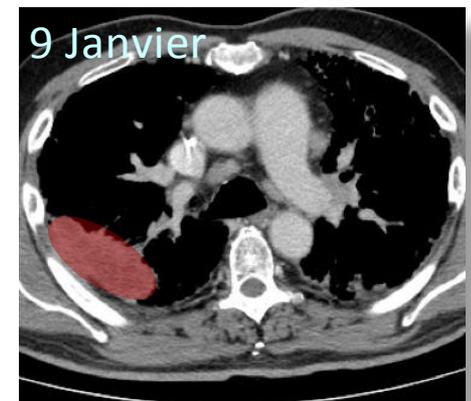
➤ Patient **avec rechute**

Homme, 65 ans
Fumeur, 86 kg, non sportif
Traité par chimiothérapie
Probabilité de rechute = 75 %

jj/mm	19/08	26/08	02/09	09/09	19/09	23/09	30/09	07/10	14/10	21/10	28/10	04/11	11/11	18/11	25/11	16	12	05/01	
aa	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	1	3	14	
POIDS	86	86.9	87.2	86.9	87.2	87.4	87.8	87.5	87.9	88.1	88.1	87.7	87.5	88.3	87.5	86.2	86.6	85.3	86
DELTA POIDS	0	-0.9	-1.2	-0.9	-1.2	-1.4	-1.8	-1.5	-1.9	-2.1	-2.1	-1.7	-1.5	-1.4	-0.3	0.7	0.6	1.3	1.6
APPETIT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FAIBLESSE	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
DOULEUR	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	2	3	3	3	3
TOUX	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
ESSOUFFLEMENT	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
DEPRIME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1



19 Août



9 Janvier

➤ 2 mois avant l'imagerie de routine

✓ Suivi par médiation web : symptômes autoévalués hebdomadairement

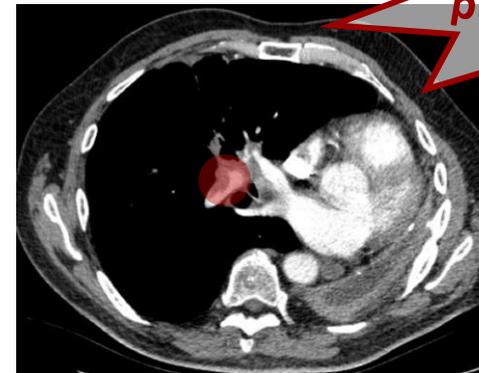
Matrice de confusion

	Avec rechute	Sans rechute
Moovcare positive	13	3
Moovcare négative	0	25

Autre maladie

jj/mm	24/03	30/03	07/04	13/04	22/04
aa	15	15	15	15	15
POIDS	92	92	92	88	88
DELTA POIDS	0	0	0	4	4
APPETIT	0	0	0	2	2
FAIBLESSE	0	2	2	2	0
DOULEUR	0	0	0	0	0
TOUX	0	0	0	0	0
ESSOUFFLEMENT	2	0	3	3	0
DEPRIME	0	0	0	0	0
FIEVRE	0	0	0	0	0
VOMAGE	0	0	0	0	0
PEAU	0	0	0	0	0
VOIX	0	0	0	0	0
CRACHATS	0	0	0	0	0

	24/03	30/03	07/04	13/04	22/04
POIDS	92	92	92	88	88
DELTA POIDS	0	0	0	4	4
APPETIT	0	0	0	2	2
FAIBLESSE	0	2	2	2	0
DOULEUR	0	0	0	0	0
TOUX	0	0	0	0	0
ESSOUFFLEMENT	2	0	3	3	0
DEPRIME	0	0	0	0	0
FIEVRE	0	0	0	0	0
VOMAGE	0	0	0	0	0
PEAU	0	0	0	0	0
VOIX	0	0	0	0	0
CRACHATS	0	0	0	0	0



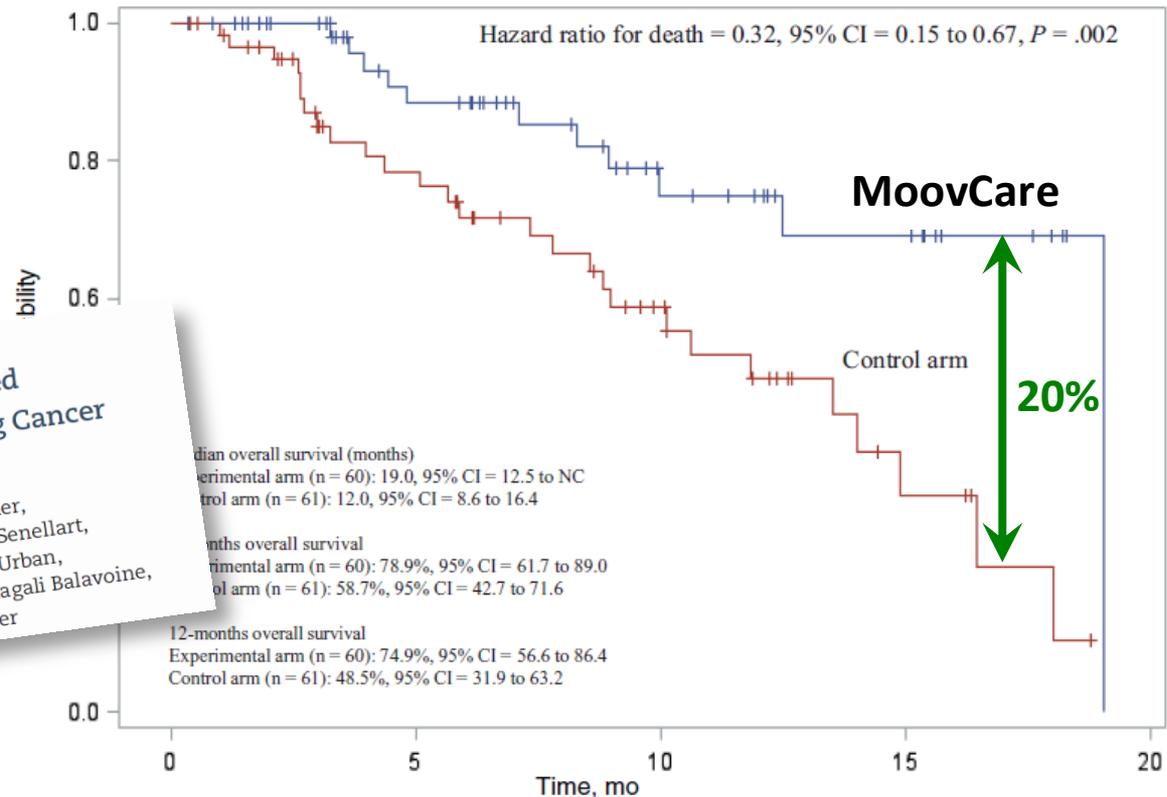
Embolisme pulmonaire

Sensibilité	100%	85%
Spécificité	89%	96%

- Détection des rechutes de cancer **cinq semaines** avant l'imagerie de routine !
- Fiabilité équivalente à celle d'un suivi classique !

✓ Symptômes autoévalués hebdomadairement

- Essai clinique de phase III (aléatoire) : courbe de survie



ARTICLE
Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients
Fabrice Denis, Claire Lethrosne, Nicolas Pourel, Olivier Molinier, Yoann Pointreau, Julien Domont, Hugues Bourgeois, Hélène Senellart, Pierre Trémolières, Thibaut Liz  e, Jaafar Bennouna, Thierry Urban, Claude El Khouri, Alexandre Charron, Anne-Lise Septans, Magali Balavoine, Sébastien Landry, Philippe Solal-Céligny, Christophe Letellier

- Plus de **20%** de survie en plus à 18 mois
- **Les rechutes de cancer** sont **trait  es plus tôt** (5 semaines), conduisant à des **traitements plus efficaces** et une **meilleure qualité de vie** (moins stress, moins de douleurs...)

Conclusion

❖ Lors de la croissance tumorale

➤ Le microenvironnement est essentiel

- ✓ Peut être utilisé pour des suivis cliniques

❖ Modèles mathématiques

➤ Pour comprendre les données

➤ Pour l'optimisation des traitements intermittents

- Tout ceci permet de développer des traitements et des suivis individualisés