

Numerical Analysis for Generalized Cahn-Hilliard Type Equations with Applications to Tumor Growth

Flore Nabet, CMAP, Ecole Polytechnique, flore.nabet@polytechnique.edu

Laurence Cherfils, laboratoire LaSIE, La Rochelle Université, Fédération MARGAUx,
laurence.cherfils@univ-lr.fr

The modeling of cancer through partial differential equations has been flourishing in recent years. Among the numerous recent works in bio-mathematical literature published on the subject, an increasing number utilize generalizations of the Cahn-Hilliard equation to model either tumor growth [1, 2, 7] or the energetic mechanisms of cells altered by tumors [3]. To our knowledge, many studies propose the derivation of a tumor growth model and its mathematical analysis [2, 7], but few of them include numerical simulations to track the evolution in time and space of the tumor. Even fewer analyze numerical schemes (stability, existence, convergence, etc.) used during simulations. It appears crucial, to enhance the reliability of studies, to propose and/or validate numerical schemes associated with generalized Cahn-Hilliard equations and compare the numerical results with medical data.

This thesis project is in line with previous work on the growth of brain tumors (gliomas). In particular, Hussein Raad has recently defended a thesis at La Rochelle University titled “*Modeling and Optimal Control for Tumor Growth Models*”, in close collaboration with members of the University Hospital of Poitiers. In this thesis, the generalized Cahn-Hilliard equation with a symport term was used to model the evolution of lactate concentrations in brain tumors. Lactate, being a brain metabolite, is seriously considered by some biologists as a therapeutic issue for gliomas or more generally for cancers [4]. Simulations for the search for optimal dosages of treatments targeting both gliomas and lactates were proposed in H. Raad’s thesis [5, 6]. Comparisons with medical data were conducted. Due to time constraints, the analysis of the numerical schemes used for the simulations in the thesis could not be performed.

The thesis will initially involve analyzing the numerical schemes previously used for the discretization of the simple Cahn-Hilliard equation with a symport term (for lactate kinetics). Then, we will focus on coupling this equation with a reaction-diffusion type equation to reproduce the link between the proliferation/diffusion of tumor cells and the evolution of lactate concentrations in the tumor. Other schemes may also be considered, more efficient in terms of stability, convergence, or computational time. The model will be subsequently enriched with the addition of an equation to track the evolution of glutamate concentrations in the tumor. At each stage of the thesis, numerical results will be validated with the literature and in vivo data provided by the University Hospital of Poitiers. It would also be interesting to apply/compare the schemes used for this generalized Cahn-Hilliard equation to other equations present in the literature but for which the Cahn-Hilliard equation models the tumor and not lactate, and to validate our numerical results with medical data.

[1] C. Elbar, B. Perthame, A. Poulain, J. Skrzeczkowski, Pressure jump for the Cahn-Hilliard equation : an application to tumor growth, 1st ONCOLille

- [2] S. Frigeri, M. Grasselli, E. Rocca, On a diffuse interface model of tumor growth, *European Journal of Applied Mathematics* 26 (2), 215-243
- [3] L. Li, A. Miranville, R. Guillevin, Cahn-Hilliard models for glial cells, *Applied Mathematics and Optimization*, 84, 1821-1842, (2021).
- [4] D. Benjamin and M.N. Hall, Combining metformin with lactate transport inhibitors as a treatment modality for cancer - recommendation proposal *Frontiers in Oncology* DOI 10.3389/fonc.2022.1034397
- [5] H. Raad, Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale, thèse de La Rochelle Université, 2023
- [6] H. Raad, C. Allery, L. Cherfils, C. Guillevin, A. Miranville, T. Sookiew, L. Pellerin and R. Guillevin, Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels, *AIMS Mathematics*, 2024, Vol 9, Issue 3: 5250-5268. doi: 10.3934/math.2024254
- [7] C. Cavaterra, E. Rocca, H. Wu, Long-time Dynamics and Optimal Control of a Diffuse Interface Model for Tumor Growth, *Applied Mathematics and Optimization*, 83, 739-787, (2021).

Analyse numérique pour des équations de type Cahn-Hilliard généralisées avec applications à la croissance tumorale

La modélisation du cancer par des équations aux dérivées partielles est en plein essor ces dernières années. Parmi les nombreux travaux récents de la littérature bio-mathématique publiés sur le sujet, un nombre croissant utilise des généralisations de l'équation de Cahn-Hilliard pour modéliser soit la croissance tumorale [1, 2, 7], soit les mécanismes énergétiques des cellules altérées par les tumeurs [3]. A notre connaissance, beaucoup d'études proposent la dérivation d'un modèle de croissance tumorale et son analyse mathématique [2, 7], mais peu d'entre elles comprennent des simulations numériques permettant de suivre l'évolution dans le temps et l'espace de la tumeur, et encore moins l'analyse de schémas numériques (stabilité, existence, convergence...) utilisés lors des simulations. Il apparaît donc crucial, pour améliorer la fiabilité des études, de proposer et/ou de valider des schémas numériques associés aux équations de Cahn-Hilliard généralisées et de comparer les résultats numériques avec des données médicales.

Ce projet de thèse s'inscrit dans la continuité de travaux sur la croissance de tumeurs cérébrales (gliomes). En particulier, Hussein Raad vient de soutenir une thèse à La Rochelle Université intitulée "Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale", en collaboration étroite avec des membres du CHU de Poitiers. Dans cette thèse, l'équation de Cahn-Hilliard généralisée avec un terme de symport était utilisée pour modéliser l'évolution des concentrations de lactate au niveau de la tumeur cérébrale. Le lactate étant un

métabolite du cerveau, qui, au vu de ses caractéristiques, est sérieusement envisagé par certains biologistes comme piste thérapeutique pour les gliomes ou plus généralement les cancers [4]. Des simulations pour la recherche de dosages optimaux de traitements ciblant à la fois les gliomes et les lactates étaient proposés dans la thèse de H. Raad. Des comparaisons avec des données médicales ont été effectuées [5,6]. Faute de temps, l'analyse des schémas numériques utilisés pour les simulations de la thèse n'avait pas pu être effectuée.

La thèse consistera dans un premier temps à analyser les schémas numériques précédemment utilisés pour la discrétisation de la simple équation de Cahn-Hilliard avec un terme de symport (pour la cinétique du lactate). Ensuite, on s'intéressera au couplage de cette dernière équation avec une équation de type réaction-diffusion, dans le but de reproduire le lien entre la prolifération/diffusion des cellules tumorales et l'évolution des concentrations de lactate dans la tumeur. On pourra également envisager d'autres schémas, plus efficaces en terme de stabilité, de convergence ou de temps de calculs. Le modèle sera par la suite enrichi avec l'ajout d'une équation permettant de suivre l'évolution des concentrations de glutamate au niveau de la tumeur. A chaque étape de la thèse, les résultats numériques seront validés avec la littérature et avec des données in vivo fournies par le CHU de Poitiers. Il serait également intéressant d'appliquer/comparer les schémas utilisés pour cette équation de Cahn-Hilliard généralisée à d'autres équations présentes dans la littérature mais pour lesquelles l'équation de Cahn-Hilliard modélise la tumeur et non le lactate, et de valider nos résultats numériques avec les données médicales.