



HAL
open science

Modélisation mathématique de la croissance tumorale et du métabolisme glycotique en TEP/TDM des cancers bronchiques non à petites cellules métastiques

Marine Tissier

► **To cite this version:**

Marine Tissier. Modélisation mathématique de la croissance tumorale et du métabolisme glycotique en TEP/TDM des cancers bronchiques non à petites cellules métastiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03833379

HAL Id: dumas-03833379

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03833379v1>

Submitted on 28 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Modélisation mathématique de la croissance tumorale et du métabolisme
glycotique en TEP/TDM des cancers bronchiques non à petites cellules
métastiques**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Octobre 2022

Par Madame Marine TISSIER

Née le 28 janvier 1994 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Président

Monsieur le Professeur TAIEB David

Directeur

Monsieur le Professeur BARBOLOSI Dominique

Assesseur

Monsieur le Docteur REICHERT Thibaut

Assesseur

Monsieur le Docteur MEILLE Christophe

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Héléne
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le professeur Éric GUEDJ,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci de m'avoir donné l'opportunité d'intégrer cette spécialité si passionnante. Merci pour votre disponibilité. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et mon respect.

Monsieur le professeur David TAIEB,

Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce sujet d'étude.

Je t'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir encouragé, dirigé et soutenu dans ce travail de thèse. Merci du temps passé à me transmettre ta passion et ton savoir dans ton planning si chargé. J'espère qu'on pourra continuer à travailler ensemble sur d'autres projets.

Monsieur le docteur Thibaut REICHTER,

Je tiens à te remercier tout particulièrement.

Me voilà, moi jeune interne en radiothérapie, perdue dans ce nouveau service et cette étrange discipline dont je ne connaissais pas grand-chose.

Merci de m'avoir enseigné avec passion cette spécialité finalement tellement intéressante et passionnante, et de m'avoir fait « passer » du côté obscur de la force.

Merci de tes précieux conseils, de ta bienveillance et de ta disponibilité.

Merci pour tous ces moments de discussions entre deux TEP qui ont fini par te sacrer « maître absolu ».

Tu as été mon mentor, tu es devenu mon ami, et j'en suis très reconnaissante.

Merci pour ton soutien permanent, « faut bien prendre soin de la petite marTine ».

J'ai hâte de continuer à travailler avec toi, et de supporter ce côté « râleur » qui est en toi.

Merci au Professeur Dominique BARBOLOSI,

Merci pour ce travail partagé ensemble et de m'avoir transmis vos connaissances. Je vous prie de bien vouloir accepter mes sincères remerciements et mon respect.

Merci au Docteur Christophe MEILLE,

Merci du temps que vous avez passé sur ce sujet d'étude. Merci pour tous ces conseils et astuces sur le logiciel Monolix. Je vous prie de bien vouloir accepter mes sincères remerciements.

A MA FAMILLE ET MES AMIS

A Guillaume.

Mon amour, tu es mon roc, mon pilier depuis maintenant dix ans. Merci de ton soutien sans faille, de ta patience (et il en faut) à chaque fois que je suis trop exigeante envers moi-même et envers toi.

Je ne pourrais jamais assez te remercier d'être toujours là pour moi, de m'épauler, me soutenir, me motiver, me rassurer dans les moments difficiles (et il y en a eu) et de toujours me tirer vers le haut quand ma petite voix intérieure fait tout l'inverse. Merci pour tous ces merveilleux moments que l'on passe ensemble (et pas seulement quand on est à Cham). J'ai vraiment hâte de tous ces projets qui nous attendent.

« Ça fait 10ans que t'es passé devant mes yeux, 10 ans que je me dis que t'es ce qui m'est arrivé de mieux. 10 ans de nous, 10 ans de nous »

Je t'aime tellement.

A mes parents.

Merci de tous ce que vous avez fait pour moi, de votre soutien indéfectible et d'avoir toujours répondu présent.

Merci de m'avoir donné toutes les chances possibles pour réussir. Si j'en suis là aujourd'hui à soutenir une thèse de médecine, c'est grâce à vous. Je vous suis plus que reconnaissante pour tout ce que vous m'avez transmis, appris et pour ce que vous m'apportez encore chaque jour. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi. Je vous aime fort.

A mon frère Yannis et ma sœur Domitille, merci pour tous ces moments partagés ensemble et merci d'être toujours là pour moi. Je suis tellement fière d'être votre grande sœur.

A Claire, merci pour cette relecture depuis l'Italie. Je suis vraiment contente que tu fasses parti de la famille.

A Amande, qui a grandi avec nous et qui nous a vu partir l'un après l'autre de la maison pour enfin avoir toute la place dans nos lits.

A mes grands-parents, Papi Claude, Mamie Françoise, Mamy-line et Papi jean, parti trop tôt mais qui je suis sûre garde un œil sur moi. Merci pour votre soutien. C'était toujours un plaisir de venir passer nos vacances chez vous.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour tous ces moments partagés ensemble.

A Pauline,

De camarade de conf', tu es devenu une grande amie pour moi.

Merci de m'avoir fait sortir de ma petite grotte pendant l'externat, de m'avoir appris à relativiser, à souffler de temps en temps.

Merci pour ton incroyable soutien, merci d'être toujours là pour moi.

Et à ta petite famille qui va bientôt s'agrandir : merci Loïc pour ton écoute, tes conseils avisés, mais aussi pour toujours avoir une bouteille de BYO dans le frigo (et les potins qui vont avec).

Au roc toulonnais,

Merci pour cette merveilleuse amitié qui dure malgré la distance. L'expression « loin des yeux, près du cœur » n'a jamais eu autant de sens. Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble et les souvenirs mémorables.

Mon koala, ma BF. Merci pour ta bonne humeur légendaire, une véritable boule d'énergie. Merci pour ton immense soutien. Il s'en est passé des choses depuis notre rencontre dans cette salle de classe en 6^{ème} mais notre amitié est restée intacte. Profite à fond de ta nouvelle aventure sur l'océan.

Magguy, pour ta douceur, ta gentillesse, ta bienveillance. J'apprécie toujours ces moments passés ensemble. Merci pour ton accueil à Paris à plusieurs reprises.

Léa, ma LM bis, pour ta joie de vivre, ton dynamisme, ta sincérité, toujours partante pour tout (sauf retourner nager dans les vagues).

J'ai vraiment de la chance de vous avoir comme amies. Je vous love.

A la bande toulonnaise, François, Solène, Vincent, Claudia, merci pour tous ses moments passés ensemble. Aux prochaines aventures.

Un merci particulier à François d'avoir accepté d'être notre coach !

AUX CONFRES / CONSOEURS

A l'équipe du service de médecine nucléaire de l'IPC,

Au Dr Isabelle BRENOT-ROSSI, merci pour de m'avoir transmis vos connaissances et de m'avoir soutenu lors du changement de spécialité. Merci de l'opportunité que vous m'accorder de continuer mon parcours dans votre service. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et mon respect.

Au Dr Nathalie CHARIER, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton optimisme.

Au Dr Daniel OUK, merci pour ta rigueur et ton savoir sur la radio-embolisation hépatique.

Au Dr Alban TAUTY, merci pour ce que tu m'as appris.

Merci à l'ensemble des manipulateurs/manipultrices, pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse.

A l'équipe de médecine nucléaire d'Aix en Provence

Merci au Dr O.LAAS, Dr Q.SALA, le Dr P.DESVIGNES, le Dr J.B. PUECH pour votre accueil, votre bonne humeur, votre dynamisme, pour ces moments de partage le midi, et pour tout ce que vous m'avez appris. Je retiendrai tout particulièrement cette rigueur de la mise en page des images.

Merci à l'ensemble des manipulateurs/manipultrices, pour votre accueil, votre bienveillance, vos sourires, et d'avoir goûté à tous mes préparations culinaires.

A l'équipe de médecine nucléaire de l'APHM

Merci à l'équipe médicale, le Dr S.CAMMILLERI, le Dr S.GABRIEL, le Dr L.TESSONNIER, le Dr C.COLAVOLPE, le Dr S.GONZALEZ, le Dr P.ASSEVA, le Dr I.LIMBERT-JOSCHT, le Dr T.HOROWITZ, merci pour votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez transmis.

A l'ensemble des équipes de manipulatrice de l'APHM, merci pour votre travail

A l'équipe de l'OM1 à l'IPC

Merci pour votre accueil lors de ce premier stage d'internat. Merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

Dédicace spéciale à mes deux co-internes,

Elisabeth, et ton monde de bisounours. Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme

débordant ! Je suis vraiment contente d'avoir eu la chance de te rencontrer et de notre amitié.

Elsa, merci de nous avoir supporté et guidé, nous les petites nouvelles un peu (beaucoup) perdues.

A l'équipe de radiothérapie à l'APHM

Merci à toute l'équipe médicale, des infirmières et des manipulateurs/manipulatrices.

Merci particulièrement au Pr Laetitia PADOVANI et au Dr MURACCIOLE pour votre bienveillance et pour tout ce que vous m'avez appris.

Et enfin à internet, sans qui rien de tout cela n'aura été possible.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	2
ARTICLE ORIGINAL TRADUIT EN FRANÇAIS : MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA CROISSANCE Tumorale ET DU MÉTABOLISME GLYCOLYTIQUE EN TEP/TDM DES CANCER BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES MÉTASTATIQUES.	3
RESUME.....	3
INTRODUCTION.....	4
PATIENTS ET METHODES.....	6
RESULTATS	9
DISCUSSION	11
TABLEAUX ET FIGURES	15
ANNEXES	22
INTEGRATING SUVMAX OF ¹⁸F-FDG PET/CT INTO A MATHEMATICAL MODEL FOR DISSECTING ORGAN-SPECIFIC RESPONSE IN METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER.....	24
ABSTRACT.....	25
INTRODUCTION.....	26
PATIENTS AND METHODS	27
RESULTS.....	31
DISCUSSION	33
TABLES AND FIGURES	36
SUPPLEMENTAL TABLES.....	43
REFERENCES	45

ABREVIATIONS

- TGI : Tumor growth inhibition (Inhibition de la croissance tumorale)
- MR : Mixed Response (Réponse mixte)
- CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
- SUV : Standardized Uptake Value (valeur standardisée d'absorption)
- TEP/TDM : Tomographie par Emission de Position / Tomodensitométrie
- 18F-FDG: 18Fluor-FluoroDesoxyGlucose
- ROI: Region of interest (Region d'intérêt)
- VPC: Visual Predictive Check (Contrôle prédictif visuel)
- NGS: Next Generation Sequencing (Nouvelle Génération de séquençage)
- SD: Standard Deviation
- MIP: Maximum Intensity Projection (Projection d'intensité maximale)

Article original traduit en français : Modélisation mathématique de la croissance tumorale et du métabolisme glycolytique en TEP/TDM des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques.

RESUME

Objectifs. Certains patients atteints de cancer peuvent présenter des réponses mixtes radiologiques et/ou métaboliques (RM) aux thérapies systémiques qui ne sont pas correctement décrites par les critères RECIST. Cette hétérogénéité des réponses entre les organes peut refléter des caractéristiques sous-jacentes spécifiques à chaque site tumoral (par exemple : génétique, nutritive, environnementale ou immunitaire). L'évolution d'une lésion spécifique à un organe est souvent ignorée lors du suivi du patient. Les modèles longitudinaux d'inhibition de la croissance tumorale (TGI) ont démontré une grande puissance descriptive pour la cinétique des tumeurs en cours de traitement et un véritable potentiel pour prédire la survie globale. Le métabolisme tumoral a rarement été considéré dans de tels modèles.

Le but de notre étude est de construire un modèle intégrant des données longitudinales de SUV_{max} en TEP/TDM au ^{18}F -FDG afin d'analyser la réponse au traitement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Méthodes. Des patients atteints d'un CBNPC de stade IV ayant bénéficié d'au moins deux TEP/TDM dans le cadre de leur suivi de traitement ont été inclus dans cette étude rétrospective. Le paramètre métabolique (SUV_{max}) et les paramètres morphologiques des données scanographiques (taille tumorale) ont été calculés pour la tumeur primaire, les ganglions lymphatiques atteints et tous les sites métastatiques. S'il existe plusieurs métastases par organe cible, seules deux lésions sont retenues pour cette étude.

Nous avons développé un modèle TGI comme une fonction biexponentielle qui intègre les données longitudinales de SUV_{max} . Treize types de cinétiques ont été analysés.

Résultats. Cette étude a inclus 79 patients atteints de CBNPC de stade IV avec un total de 235 lésions cibles métastatiques. Le délai moyen entre le diagnostic initial et la première TEP était d'environ 10 mois. Notre modèle a décrit avec précision la cinétique volumique des lésions cibles. Les principales aberrations relevées du modèle sont dus aux changements

thérapeutiques, comme par exemple l'instauration de traitements locaux. La réponse au traitement est influencée par la valeur de SUV_{max} . Notre modèle a montré une réponse prolongée des lésions pulmonaires (primaires et secondaires), ganglionnaires et osseuses. À l'inverse les surrénales et le foie présentent une plus courte réponse avec une moindre dépendance au SUV_{max} .

Conclusion. Ce travail montre que l'intégration du glucose dans la modélisation mathématique permet d'observer avec précision la cinétique du volume des lésions dans les organes cibles, une découverte qui offre une opportunité pour l'optimisation d'un futur planning thérapeutique individualisé.

INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqué. Il est la principale cause de décès lié au cancer dans le monde (1). Au cours des dernières années, l'identification de facteurs cellulaires intrinsèques et la meilleure compréhension du microenvironnement immunitaire tumoral du CBNPC ont conduit à une révolution des options thérapeutiques (2). Malgré ces avancées, la survie à 5 ans des patients atteints d'un stade avancé de la maladie reste faible (<20%).

L'imagerie métabolique et morphologique jouent un rôle central dans l'évaluation de la réponse aux traitements grâce à l'utilisation de plusieurs critères spécifiques de notation globale (par exemple : RECIST, EORTC et PERCIST). Cependant, un sous-ensemble de patients peut présenter des réponses mixtes radiologiques et/ou métaboliques (RM) qui ne sont pas bien représentées par ces critères (3). Ces réponses mixtes peuvent survenir quel que soit le traitement. Celles-ci doivent être considérées comme un facteur défavorable. Dans ce contexte, des biopsies répétées permettraient d'exclure tout résultat faussement positif (4) et d'offrir un panel plus complet de mutations génétiques de la maladie avec une acquisition potentielle de mécanismes de résistance. Au-delà des préoccupations cliniques concernant la prise en charge des patients présentant ces RM, ce scénario reflète d'importantes questions de recherche fondamentale telles que l'hétérogénéité génétique clonale et sous-clonale (5). De nouvelles données suggèrent que les caractéristiques des divers organes (par exemple : le système immunitaire, la disponibilité des nutriments et la biodistribution des médicaments) peuvent

également influencer la croissance tumorale et affecter la réponse aux médicaments (6). De plus, de nombreuses études ont montré des relations entre les altérations génétiques, l'identité épigénétique et la reprogrammation métabolique (7). D'autres conditions telles que l'apport d'oxygène/CO₂ ou les interactions stromales peuvent également influencer le phénotype des cellules cancéreuses et la sensibilité aux médicaments (6). La recherche sur le cancer amène une compréhension plus précise du développement des cellules cancéreuses dans chaque organe, permettant le développement de nouvelles thérapies. La grande variété et l'interdépendance de facteurs influençant la réponse rend le travail de recherche plus complexe.

Parmi tous les sites métastatiques du CBNPC, les organes présentant le plus souvent des lésions progressives sont différents d'une étude à l'autre (3,8-10). Les modèles longitudinaux mathématiques permettent de mieux analyser la cinétique de croissance tumorale et la réponse aux traitements anticancéreux au niveau de l'individu et de la population (11-14). La modélisation mathématique a montré d'excellents résultats pour prédire l'évolution du volume tumoral et l'estimation de la survie globale chez les patients atteints de cancer colorectal (15) et de CBNPC (16). Cette modélisation offre également la possibilité d'évaluer l'influence sur la survie globale de la dynamique des lésions spécifiques aux organes (17,18). Au cours des deux dernières décennies, l'imagerie moléculaire utilisant le ¹⁸F-FDG qui reflète l'augmentation de l'absorption du glucose tumoral et de l'activité glycolytique joue un rôle incontournable dans l'évaluation du CBNPC (19). De par sa capacité d'évaluer la croissance tumorale et le métabolisme, le TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est étroitement lié à la biologie tumorale. Il représente un certain potentiel pour modéliser la dynamique de la croissance du cancer à l'échelle du corps entier. Malgré les simplifications et les approximations, les modifications du *SUVmax* de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG ont montré un grand intérêt dans certains cancers pour prédire les évolutions.

Pour mieux analyser l'influence du métabolisme du glucose sur la réponse aux thérapies en fonction des lésions spécifiques à chaque organe, nous avons construit un modèle mathématique longitudinal d'inhibition de la croissance tumorale (TGI) qui intègre le paramètre du *SUVmax* du ¹⁸F-FDG pour chaque lésion. Plusieurs autres paramètres (par exemple : le statut mutationnel, l'expression de PD-L1, les traitements...) ont été explorés en tant que covariables potentielles.

PATIENTS ET METHODES

Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective multi-institutionnelle (bi-institutionnelle) conduite au CHU de Marseille (APHM) et à l'institut Paoli Calmette (IPC). Tous les patients ont réalisé à minima deux PET/TDM au ^{18}F -FDG entre janvier 2016 et janvier 2022 pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ont été inclus pour une éligibilité potentielle. Les principaux critères d'inclusion étaient (tous présents) : un CBNPC (adénocarcinome/carcinome épidermoïde) prouvé histologiquement, une maladie métastatique au moment de l'évaluation TEP, au moins deux TEP/TDM au ^{18}F -FDG réalisés au cours du suivi, une caractérisation de la maladie par immunomarquage PD-L1 et un dépistage génétique des mutations somatiques (panel NGS du cancer du poumon). Les critères d'exclusion étaient (au moins un présent) : la présence d'un second cancer ou la présence uniquement de métastases cérébrales.

Pour chaque patient, les données collectées à partir des rapports médicaux comprennent les informations suivantes : âge au moment de la première TEP, sexe, statut tabagique, indice de masse corporelle (IMC) initial, stade pTNM initial, sous-type histologique (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde), expression de PD-L1, résultats de la génétique moléculaire et les traitements appliqués tout au long de la période de suivi, y compris systémiques (par exemple : chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, combinaison chimiothérapie-immunothérapie) et locaux (par exemple : chirurgie, radiothérapie et procédures de radiologie interventionnelle).

L'imagerie par TEP/TDM au ^{18}F -FDG

Toutes les images ont été acquises à l'aide d'un système TEP/TDM combiné (Siemens Biograph16 et GE DiscoveryMI à l'APHM et Siemens Biograph 40 MCT et Siemens Biograph64 Vision 450 à l'IPC). Tous les patients ont jeûné au moins 6h avant l'injection du ^{18}F -FDG, et leur glycémie a été mesurée systématiquement (mg/dL). L'acquisition des images a commencé 45 min après l'administration de 2-3 MBq/kg de ^{18}F -FDG (selon le système TEP utilisé). Le patient a été placé en décubitus dorsal, et des images TEP/TDM hélicoïdales à faible dose du crâne à la partie proximale de la cuisse ont été obtenues. Les données scanographiques ont été utilisées pour la correction de l'atténuation et la corrélation anatomique. La préparation des patients, les protocoles d'acquisition et les paramètres de reconstruction ont été standardisés avant l'imagerie TEP/TDM pour tous les patients.

L'évaluation de la taille tumorale et du métabolisme des lésions dans les différents sites métastatiques

Le paramètre métabolique (SUV_{max}) et les paramètres morphologiques des données scanographiques ont été obtenus pour la tumeur primaire, les ganglions lymphatiques atteints et tous les sites métastatiques (poumon, glande surrénale, os, foie, plèvre et muscle). En présence de multiples lésions par organe cible, seulement deux métastases ont été mesurées.

La valeur standardisée de fixation (Standardized Uptake value, SUV) est définie comme l'absorption de ^{18}F -FDG normalisée en fonction de l'activité injectée et du poids corporel du patient. Le voxel avec la plus grande SUV dans chaque région d'intérêt (ROI) a été utilisé pour calculer la valeur de fixation standardisée maximale (SUV_{max}). Nous avons mesuré une SUV_{max} de référence de l'organe cible pour chaque lésion métastatique. La valeur était considérée comme nulle lorsque la SUV_{max} du ROI était inférieure à la SUV_{max} de l'organe cible. La mesure du paramètre métabolique a été calculée sur les postes constructeurs GE AWS et Siemens Syngovia à l'aide d'un algorithme semi-automatisé : un volume d'intérêt (VOI) ellipsoïdal 3D autour de la lésion et un seuil SUV_{max} de 42% ont été appliqués. Chaque ROI a été définie manuellement.

L'évaluation des trois diamètres tumoraux a été réalisée sur un scanner sans injection. Les volumes tumoraux individuels ont été calculés à l'aide d'une formule de volume ellipsoïde.

Modèle mathématique

Principe général

L'idée était de décrire aussi simplement que possible la cinétique tumorale sous traitement de la tumeur primitive et des lésions secondaires métastatiques (par exemple : les surrénales, les muscles et les os). Pour cela, il a été supposé que la cinétique comprenait une phase descendante (en cas de réponse au traitement) et une phase ascendante (liée à une rechute ou à l'évolution de la maladie). Ce modèle phénoménologique descriptif peut être défini comme suit :

$$B(t) = B_0(e^{kG \cdot t} + e^{-kS \cdot t} - 1)$$

$B(t)$ représente la moyenne des volumes mesurés à l'instant t . B_0 est la valeur de $B(t)$ à l'instant $t=0$. Les constantes B_0 , kG et kS sont estimées de manière algorithmique à partir des données réelles du patient ; kG correspond au taux de croissance tumorale et kS est associée à l'effet thérapeutique et à la rechute.

Afin d'étudier l'influence potentielle du métabolisme glycolytique, la SUV a été inclus dans le modèle comme suit :

$$B(t) = B_0(e^{kG \cdot t} + e^{-\frac{kS}{1+SUUV}t} - 1)$$

Aspect théorique

$B'(t)$, la dérivée de $B(t)$ est la pente de la fonction $y=B(t)$ au temps t . L'évolution de $B'(t)$ représente la vitesse à laquelle la lésion croit ou diminue dans le temps. Si $B'(t) < 0$, la lésion répond au cours du temps t , si $B'(t) > 0$ la lésion progresse.

$$B'(t) = B_0(kG \cdot e^{kG \cdot t} - \frac{kS}{1+SUUV} \cdot e^{-\frac{kS}{1+SUUV}t})$$

Un simple calcul montre que cette dérivée s'annule en *Trechute* avec :

$$Trechute = \frac{1 + SUUV}{(SUUV + 1) \cdot kG + kS} \ln \left(\frac{kS}{kG(1 + SUUV)} \right)$$

Pour que *Trechute* soit > 0 , il est nécessaire que :

$$\frac{kS}{(1 + SUUV) \cdot kG} > 1$$

Il s'ensuit que la condition mathématique d'efficacité du traitement est caractérisée par :

$$SUUV < \frac{kS}{kG} - 1$$

De plus, si cette dernière condition est vérifiée, la durée de la phase de décroissance est estimée par :

$$Trechute = \frac{1 + SUUV}{(SUUV + 1) \cdot kG + kS} \ln \left(\frac{kS}{kG(1 + SUUV)} \right)$$

Cette phase sera suivie d'une accélération de la croissance. En d'autres termes, *Trechute* est le temps après lequel la lésion recommencera à se développer.

Le logiciel Monolix 2021R1 a été utilisé pour l'exploration des données et l'estimation des paramètres du modèle et les tracés. La taille de la lésion initiale B_0 et la moyenne des $SUUV$ ont été définis comme des régresseurs.

A noter, le modèle a été appliqué sur le carré cubique du volume en utilisant les équations suivantes :

$$B(t) = B_0^{\frac{1}{3}} \cdot \left(e^{kG \cdot t} + e^{-\frac{kS}{1+SUUV}t} - 1 \right)$$

et

$$B(t) = b(t)^3$$

Pour chaque lésion j , un modèle séparé a été estimé avec des paramètres :

$$B_0^j, kG^j \text{ and } kS^j$$

$$b^j(t) = \sqrt[3]{B_0^j} \cdot \left(e^{kG^j \cdot t} + e^{-\frac{kS^j}{1+SUV^j} \cdot t} - 1 \right)$$

avec

$$B^j(t) = b^j(t)^3$$

et $j = 1 \dots m$ avec m le nombre maximal de lésion considérée.

Une distribution log-normale a été supposée pour chaque paramètre de chaque lésion à partir d'un ensemble de m types de lésions :

$$B_0^{j=1\dots m}$$

$$kG^{j=1\dots m}$$

$$kS^{j=1\dots m}$$

et aboutissant à un ensemble de $j \cdot m$ paramètres à estimer.

Un modèle combiné à 2 erreurs a été utilisé avec des paramètres fixes pour l'erreur additive et résiduelle.

RESULTATS

Caractéristiques des patients et des tumeurs

Soixante-dix-neuf patients ont été inclus (âge moyen : $62,4 \pm 10,1$ ans, avec 61 % d'hommes) pour cette analyse rétrospective. Les patients et les caractéristiques des tumeurs sont décrits dans le tableau 1.

Les adénocarcinomes constituaient la majorité des tumeurs (87 %). L'immuno-expression de *PD-L1* était positive ($\geq 1\%$) chez 57 % des patients et supérieure à 50% chez 25% des patients. Trente-six patients (46 %) avaient des mutations somatiques conductrices des gènes *KRAS* ($n = 26$), *EGFR* ($n = 8$) ou *BRAF* ($n = 2$). L'intervalle de temps moyen entre le diagnostic et la première TEP était de $10,1 \pm 17,5$ mois.

Seuls 19 patients (24 %) avaient reçu un traitement anticancéreux avant la première TEP avec chimiothérapie seule ($n=5$), immunothérapie seule ($n=6$), traitement par thérapie ciblée par ITK (Inhibiteur Tyrosine Kinase) seul ($n=7$) et combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie ($n=1$). Au cours du suivi, tous les patients ont reçu un traitement

anticancéreux. Le suivi médian entre la première et la dernière TEP était de 11 mois. A cet instant, 17 patients étaient décédés de la maladie.

Résumé des données

Lors de la première TEP/TDM, les tumeurs pulmonaires primitives étaient présentes dans 59 cas, avec un volume moyen de $36,1\text{cm}^3$ et une moyenne de SUV_{max} de 11,9.

Au total, 235 lésions métastatiques ont été évaluées : 74 osseuses, 57 ganglionnaires, 46 surrenaliennes, 27 pulmonaires, 14 hépatiques, 10 pleurales et 7 musculaires.

La moyenne de la SUV_{max} et le volume moyen des tumeurs osseuses métastatiques étaient respectivement de 8,5 et $6,9\text{cm}^3$, tandis que la moyenne de la SUV_{max} et le volume moyen des ganglions lymphatiques étaient de 7,5 et $4,2\text{cm}^3$, de 8,8 et $16,2\text{cm}^3$ pour le foie, de 5,3 et $2,1\text{cm}^3$ pour le poumon métastatique, de 8,8 et $18,5\text{cm}^3$ pour la glande surrénale, de 3,9 et $0,7\text{cm}^3$ pour la plèvre et de 6,4 et $2,1\text{cm}^3$ pour le muscle (tableau 2).

Les figures 1 et 2 illustrent une réponse mixte typique avec un échappement tumoral survenant plus rapidement pour les métastases surrenaliennes.

Performances du modèle

Le modèle a pu décrire les modifications du volume tumoral. Les contrôles visuels prédictifs, VPC (Visual Predictive Check) ont été utilisés pour évaluer la qualité de l'ajustement des paramètres du modèle. Comme le montrent les figures 3A et 3B pour les lésions pulmonaires primaires et secondaires, le modèle décrit correctement la cinétique volumique des lésions puisque les centiles observés restent dans les intervalles de prédiction. La distribution des données observées sur les figures 3C et 3D est globalement symétrique autour des valeurs prédites correspondantes.

Il existe des cas atypiques pour lesquels certaines données observées s'écartent de la ligne y égale x . La figure 4 affiche les données observées et la courbe des simulations pour chacun des cas atypiques sélectionnés. Les caractéristiques de ces valeurs aberrantes ont été explorées et les modifications du rythme de croissance ont été expliquées par des changements thérapeutiques tels que la réalisation d'un traitement local (radiothérapie, chirurgie ou ablation thermique) ou le passage à une thérapie systémique plus efficace (Figure 4).

L'influence du métabolisme glycolytique sur la réponse

De nombreux facteurs peuvent influencer les modifications du SUV_{max} au cours des traitements oncologiques. La figure 5A est une représentation graphique 3D de $B(t, u)$ (fonction

de deux variables : le temps t et le $SUV=u$) pour toutes les lésions pulmonaires primitives de la population étudiée, avec des paramètres moyens de population estimés : $B0 = 50$, $kS = 0,47$ et $kG = 0,0079$. Le tracé de surface 3D représente l'évolution du volume tumoral moyen de la lésion pulmonaire primaire dans la population étudiée en fonction de la moyenne du SUV_{max} initial et du temps. La réponse peut également être influencée par la taille de la tumeur qui elle-même peut avoir un impact sur le SUV_{max} , par exemple la figure 5B prédit l'influence de la valeur SUV_{max} initiale (3, 10, 15 et 25) sur la réponse tumorale d'une lésion pulmonaire primitive à partir d'un volume initial de 50 cm^3 .

Réponse globale et spécifique à un organe

La figure 6 montre les tracés de surface 3D du volume moyen de la tumeur en fonction à la fois du temps t et de la moyenne du SUV_{max} initial de diverses lésions (pulmonaires primaires et secondaires, métastases surrenaliennes et osseuses). Cette figure montre une différence de courbure de chacune des surfaces 3D par rapport au site anatomique de la lésion.

La figure 7A est une représentation graphique de $B'(t)$, la dérivée de $B(t)$ pour ces lésions primaires et secondaires avec une SUV_{max} à 5 et 25. Une dérivée positive indique une progression tumorale tandis qu'une dérivée négative désigne une diminution tumorale liée à la réponse au traitement. Plus la pente de la dérivée négative est verticale, plus la réponse au traitement est rapide. De même, plus la pente de la dérivée positive est verticale, plus la progression est rapide. Il apparaît que les profils de réponse des lésions pulmonaires (primaires et secondaires) sont similaires, à type de maladie stable. En revanche, les lésions surrenaliennes et hépatiques ont un comportement plus agressif avec un taux de réponse plus faible et une récurrence plus précoce par rapport aux lésions pulmonaires, notamment pour les grosses tumeurs. A noter que la date estimée de *Trechute*, lorsque la récurrence se produit est repérée sur le graphique à l'intersection de la courbe et de l'axe des abscisses. Le *Trechute* est en moyenne d'environ 5 mois pour les métastases hépatiques, 10 mois pour les métastases surrenaliennes et 20 mois pour les lésions pulmonaires.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de comprendre la variabilité de la réponse au traitement entre les patients ainsi qu'entre les organes cibles. A notre connaissance, il s'agit de la première

étude qui a développé un modèle mathématique intégrant des données longitudinales de SUV_{max} de TEP/TDM au ^{18}F -FDG afin d'analyser la réponse au traitement dans le CBNPC de stade IV. L'étude était centrée sur cette forme de cancer pulmonaire car ce sont des tumeurs généralement avides de ^{18}F -FDG, bien caractérisées en routine clinique par le séquençage de nouvelle génération (NGS). De plus, ces patients sont traités avec un nombre limité d'options de traitement systémique (par exemple : chimiothérapie, immunothérapie ou ITK en présence de mutations génétiques spécifiques). La population incluse est représentative de la population des patients atteints d'un cancer pulmonaire en matière de sous-type histologique (87 % des adénocarcinomes) et de matériel génétique avec une prédominance des mutations *KRAS* (33 %).

Les principales conclusions qui peuvent être tirées de cette étude sont les suivantes :

- Premièrement : le modèle semble décrire avec précision la cinétique volumique de chaque lésion cible.
- Deuxièmement : la SUV_{max} influence la réponse au traitement avec une réponse faible dans les lésions cibles présentant une SUV_{max} élevée.
- Troisièmement : la réponse peut varier d'un organe à l'autre, la récurrence tumorale se produisant plus tôt pour les métastases surrenaliennes et hépatiques.

Le modèle longitudinal intégrant la SUV_{max} a évalué avec précision les changements de volume au cours du temps. L'absorption du ^{18}F -FDG qui reflète le métabolisme du glucose est souvent exprimée par la valeur d'absorption standardisée (SUV) ou les indices métaboliques dérivés de la SUV . Bien que la SUV soit entravée par de nombreuses simplifications et approximations, ce paramètre est facile à obtenir et est un biomarqueur d'imagerie hautement reproductible (20). De plus, la SUV est souvent aussi informative que d'autres caractéristiques radiomiques plus exotiques (21) qui, en plus, peuvent souffrir d'une reproductibilité plus faible. La pertinence d'intégrer la SUV_{max} dans les modèles a été illustrée par exemple dans la prédiction de la réponse au sunitinib dans les GIST (22). Il est à noter que dans la présente approche, la SUV est intégrée comme une moyenne des valeurs observées et non comme une covariable variant dans le temps dans le modèle. D'autres développements de modèles pourraient inclure un algorithme plus dynamique avec une $SUV(t)$ prise en compte.

La nouveauté de notre travail repose également sur l'évaluation des réponses différentielles tumorales spécifiques aux organes. La recherche sur le cancer amène une compréhension plus précise du développement des cellules cancéreuses dans chaque organe, permettant le développement de nouvelles thérapies. Notre modèle a montré que les paramètres kG et kS caractérisaient différemment le rythme de croissance et les réponses entre les organes cibles.

Étonnamment, on connaît peu de choses sur l'effet différentiel du traitement du cancer sur ces organes. Cette hétérogénéité entre les organes peut refléter des caractéristiques sous-jacentes spécifiques (par exemple : génétiques, environnementales ou immunitaires). Le cancer du poumon a été décrit comme une maladie hétérogène avec un degré élevé de diversité génomique au sein et entre les tumeurs, ainsi qu'entre les individus porteurs de ces tumeurs. Toute cette hétérogénéité détermine différentes progressions de la maladie et réponses au traitement (23).

La réponse mixte aux thérapies systémiques n'est pas un événement rare dans le CBNPC. Dans une large cohorte de 246 patients consécutifs atteints de CBNPC traités par une chimiothérapie simple ou par ITK, une réponse mixte a été observée chez environ 20 % des patients (3). Dans cette étude, la RM s'est produite principalement dans les cancers avancés et ceux recevant un ITK. Parmi les patients présentant des mutations de l'*EGFR*, ceux avec une réponse mixte étaient plus enclins à développer des mutations résistantes au T790M, à passer à l'*EGFR-WT* ou à activer des mutations conductrices secondaires par rapport à ceux ne présentant pas ce type de réponse. Une étude a analysé rétrospectivement la réponse morphologique au nivolumab (3 mg/kg toutes les 2 semaines) chez 52 patients atteints de CBNPC métastatiques (10). Au total, 41 patients sur 52 avaient une maladie évolutive avec une SSP médiane de 2,3 mois. La survie globale médiane était de 11,9 mois. La probabilité d'incidence cumulée de progression spécifique à un organe à 6 mois était de 14 % dans les ganglions lymphatiques, 42 % dans le foie, 36 % dans les métastases pulmonaires, 26 % dans la tumeur primaire, 29 % dans les tissus mous et 33 % dans les métastases surrenaliennes. Au-delà de la variabilité génétique, plusieurs facteurs (par exemple : le système immunitaire, la disponibilité des nutriments et la biodistribution des médicaments) peuvent également influencer la croissance tumorale et affecter la réponse aux médicaments. Notre modèle a révélé une réponse plus durable au niveau des poumons (lésions primaires et secondaires), des ganglions et des os par rapport au surrenale et au foie avec une moindre dépendance au *SUVmax* dans ces derniers cas. Les différences spécifiques aux tissus dans la disponibilité des nutriments peuvent affecter le métabolisme des cellules cancéreuses et peuvent altérer la sensibilité aux médicaments (6, 24, 25). Le microenvironnement tumoral contient également de nombreux types de cellules qui peuvent interagir métaboliquement avec les cellules cancéreuses. L'identification de la variation des nutriments dans le microenvironnement tumoral sera cruciale pour identifier les patients susceptibles de répondre aux médicaments existants ainsi qu'aux nouveaux médicaments ciblant le métabolisme cancéreux.

Notre étude comportait plusieurs limites importantes :

- Premièrement : notre étude était rétrospective avec une taille d'échantillon limitée.
- Deuxièmement : les patients éligibles ont été limités à ceux évalués par TEP/TDM pour fournir des réponses complètes des lésions cibles, induisant ainsi un biais sélectif.
- Troisièmement : les patients de notre étude étaient hétérogènes en termes de schémas thérapeutiques, de posologie et de fréquence d'évaluation de la maladie.

Les prochaines étapes consisteraient à analyser, dans une population plus large, l'influence des différents traitements anticancéreux et du séquençage thérapeutique sur les paramètres du modèle. L'impact du matériel génétique sera également important à analyser puisque le génotype peut influencer l'absorption du ^{18}F -FDG et le microenvironnement immunitaire de la tumeur (26). Enfin, notre modèle offre la possibilité de réaliser des expériences *in silico* basées sur les données initiales de TEP/TDM, la distribution tumorale, le génotype afin de guider le planning thérapeutique du traitement et d'améliorer l'individualisation de la thérapie.

Les innovations technologiques des dispositifs TEP/TDM tels que les scanners à champ de vision ultra-étendu avec un temps de résolution de coïncidence FWHM de 200 ps permettent désormais de capturer la cinétique du traceur du corps entier. Cela fournira l'opportunité d'obtenir des paramètres cinétiques plus fiables à partir du PET/TDM qui pourraient également être intégrés dans le modèle.

En conclusion, ce travail montre que l'intégration du glucose dans la modélisation mathématique permet d'observer avec précision la cinétique du volume des lésions dans les organes cibles, une découverte qui offre une opportunité pour l'optimisation d'un futur planning thérapeutique individualisé.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1

Caractéristiques	Nombre
Patients	79
Sexe	
Homme	48
Femme	31
Moyenne d'âge lors du TEP 1 (années)	62.4 +/- 10.1
Pathologie	
Adenocarcinome	69
Carcinome épidermoïde	10
Positive PDL1 immuno-expression (>50%)	20
Mutations	
<i>KRAS</i>	26
<i>EGFR</i>	8
<i>BRAF</i>	2
Absence de mutation somatique	43
Délai moyen entre diagnostic et TEP 1 (m)	10.1 +/- 17.5
Présence d'un traitement systémique lors du TEP 1	
Aucun	60
Chimiothérapie	5
Immunothérapie	6
Thérapie ciblée	7
Chimiothérapie - Immunothérapie	1

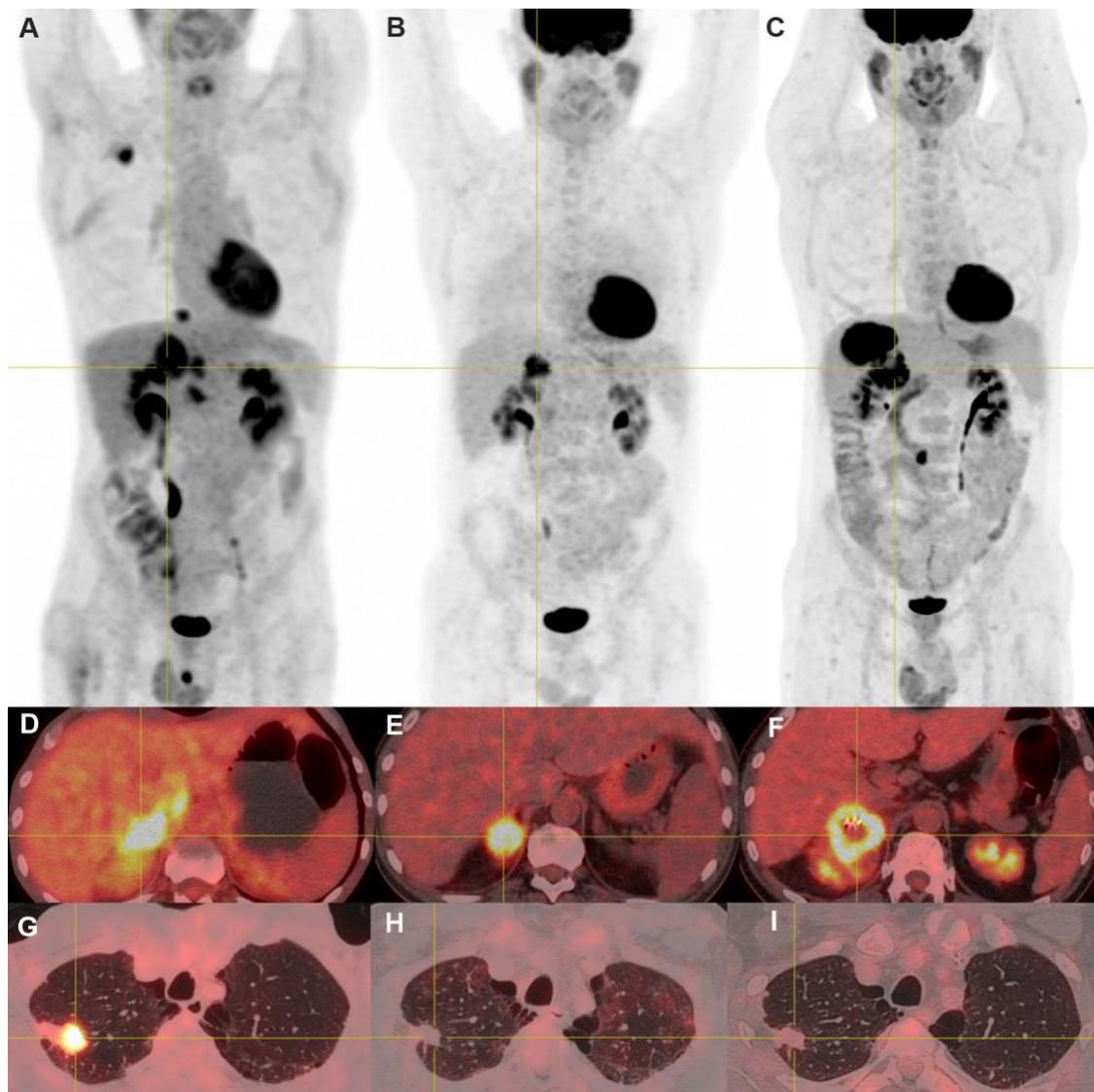
Tableau 2

	Nombre	<i>SUVmax</i>		Volume (cm ³)	
		Moyenne	SD	Moyenne	SD
Tumeur pulmonaire primitive	59	11.94	7.30	36.14	60.2
Localisations métastatiques					
Os	74	8.53	6.66	6.89	15.21
Ganglion	57	7.52	4.48	4.20	9.40
Surrénale	46	8.76	6.12	18.5	36.23
Poumon	27	5.32	4.17	2.13	3.77
Foie	14	8.76	5.17	16.17	50.06
Plèvre	10	3.94	2.79	0.72	0.65
Muscle	7	6.41	4.15	2.09	3.72

Tableau 3

	<i>B0</i>	<i>kD</i>	<i>kG</i>
Lésion pulmonaire primitive	50	0.47	0.0079
Métastase pulmonaire	8	0.26	0.0025
Métastase hépatique 1	100	4.46	0.041
Métastase hépatique 2	5	18.99	0.089
Métastase surrénalienne 1	50	1.46	0.015
Métastase surrénalienne 2	20	1.96	0.069
Métastase osseuse 1	50	0.81	0.0086
Métastase osseuse 2	30	0.68	0.0085

Figure 1. Patient présentant une réponse mixte typique.



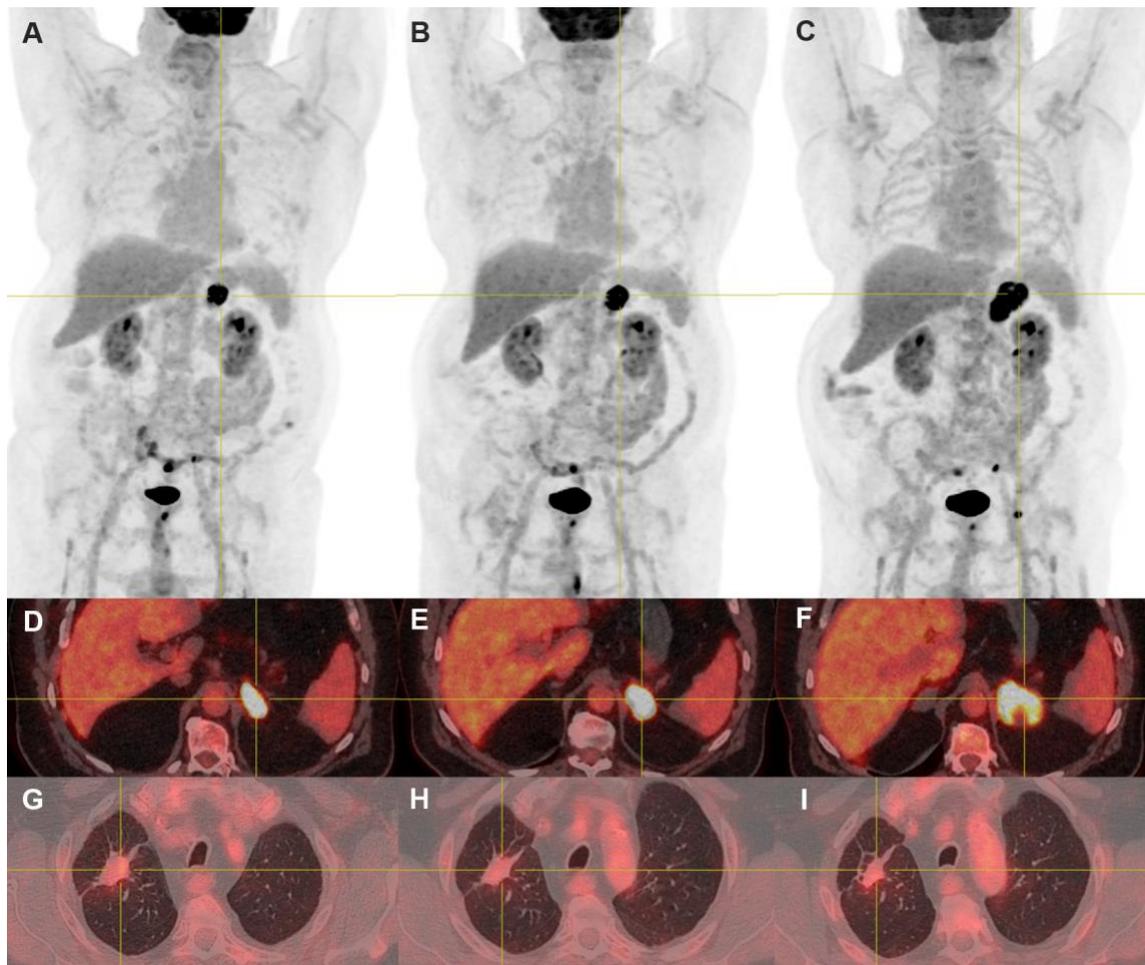
TEP/TDM en mars 2016 (A, D, G), avril 2019 (B, E, H) et juillet 2019 (C, F, I).

A, B, C : Images de Projection d'intensité maximale (MIP) montrant une lésion pulmonaire et surrénalienne avide de FDG avec apparition d'une lésion hépatique lors du TEP 3

D, E, F : Images fusionnées TEP/TDM centrées sur une métastase surrénalienne droite en progression.

G, H, I : Images fusionnées TEP/TDM centrées sur une tumeur pulmonaire primitive en réponse.

Figure 2. Patient présentant une réponse mixte typique



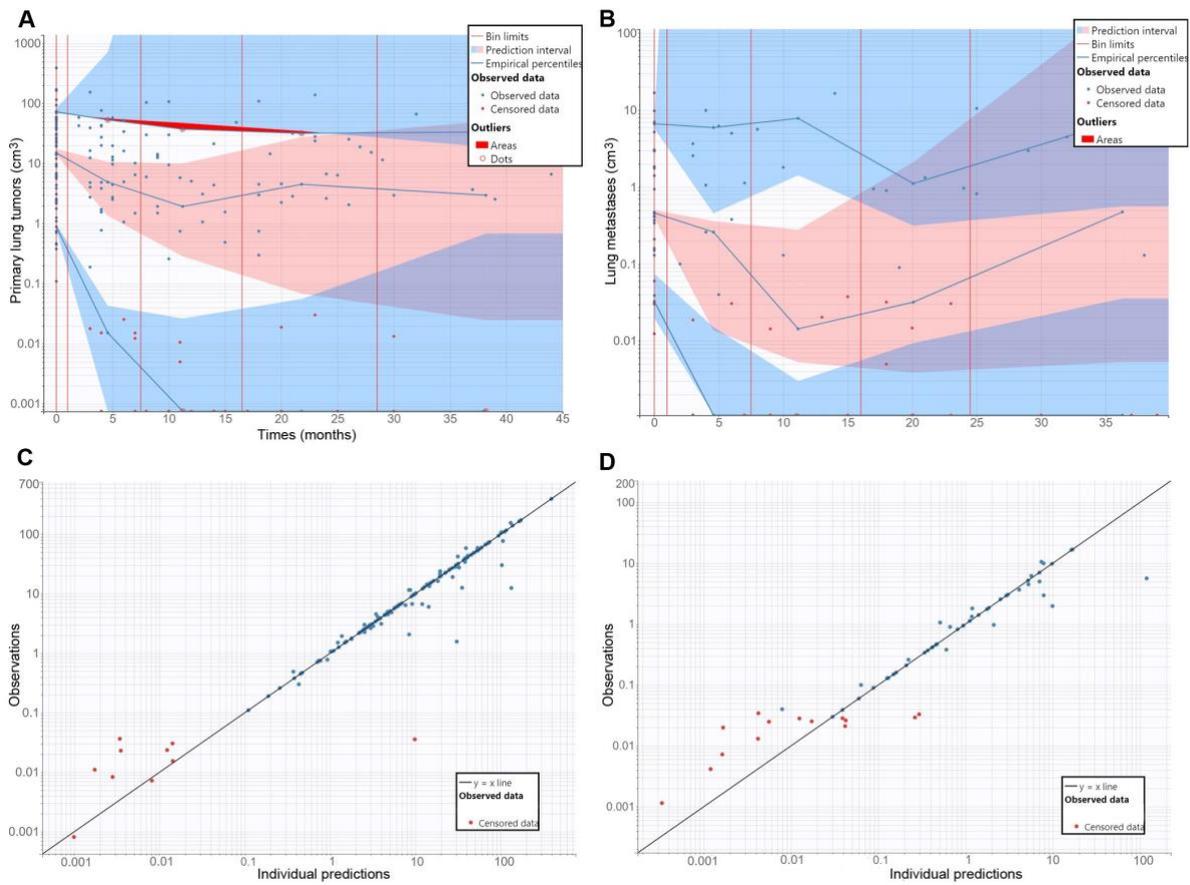
TEP/TDM en avril 2021 (A, D, G), juillet 2021 (B, E, H) et octobre 2021(C, F, I).

A, B, C : Images de Projection d'intensité maximale (MIP).

D, E, F : Images fusionnées TEP/TDM centrées sur une métastase surrénalienne gauche en progression.

G, H, I : Images fusionnées TEP/TDM centrées sur une tumeur pulmonaire primitive stable.

Figure 3. Contrôle visuel prédictif et Observations vs prédictions



A. Contrôle visuel prédictif (évolution d'une tumeur pulmonaire primitive).

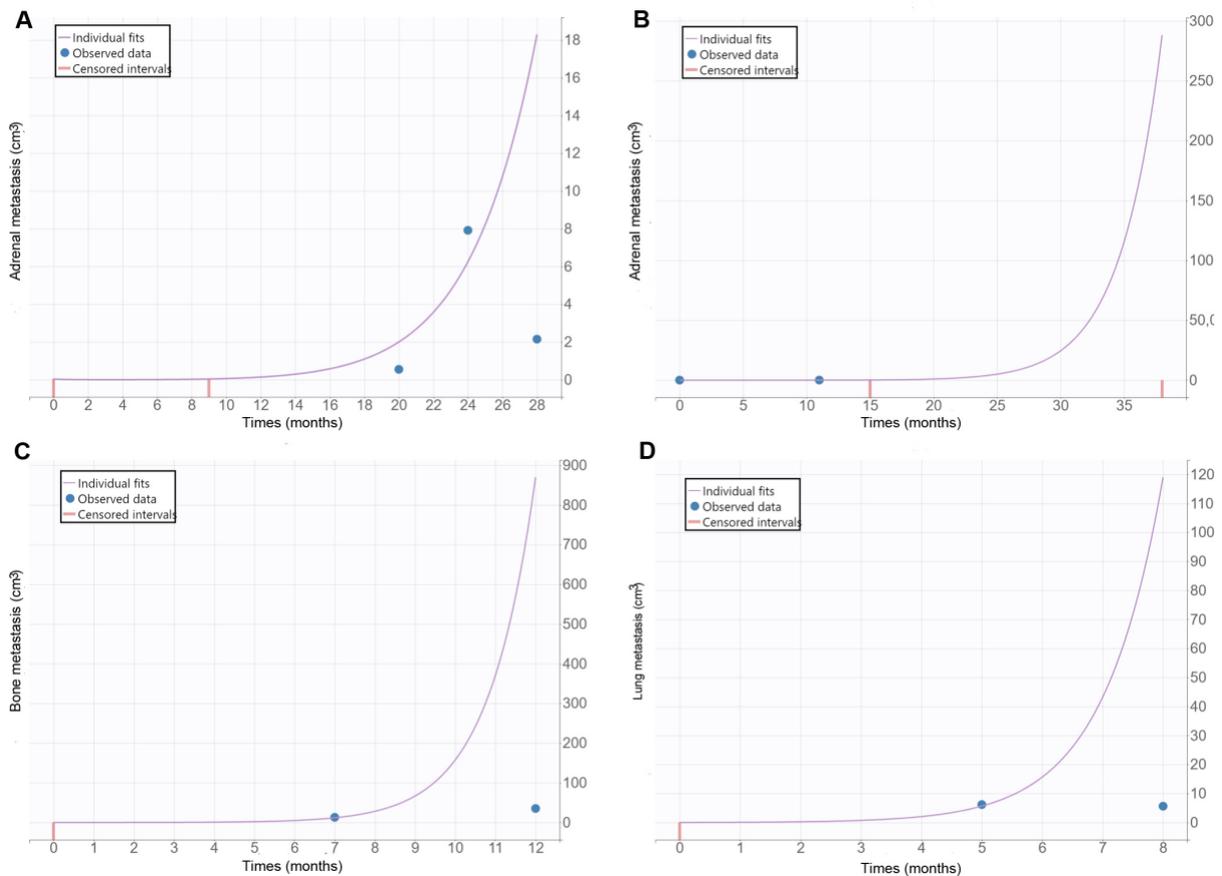
B. Contrôle visuel prédictif (évolution d'une métastase pulmonaire).

C. Observations vs prédictions (évolution d'une tumeur pulmonaire primitive).

D. Observations vs prédictions (évolution d'une métastase pulmonaire).

(Log-log échelle). A-B : Temps en mois pour l'axe x; C-D: volume tumoral en mm³ pour l'axe x et y)

Figure 4. Représentation de cas atypiques sélectionnés.



A. Métastase surrénalienne. Traitement par radiothérapie entre TEP 4 et TEP 5.

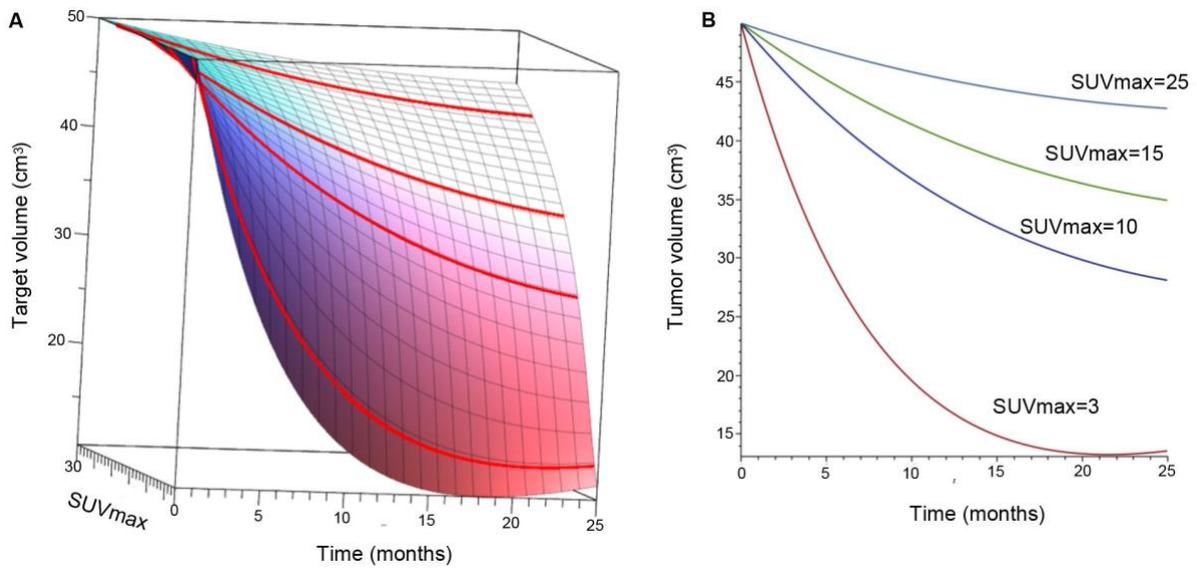
B. Métastase surrénalienne. Surrénalectomie entre TEP 3 et TEP 4.

C. Métastase osseuse. Changement thérapeutique entre TEP 2 et TEP 3 (chimiothérapie à immunothérapie).

D. Métastase pulmonaire. Changement thérapeutique entre TEP 2 et TEP 3 (chimiothérapie à chimiothérapie-immunothérapie combinée)

(A-D : Temps en mois pour l'axe x, volume tumoral en mm³ pour l'axe y).

Figure 5. L'influence du métabolisme glycolytique sur la réponse



A. Représentation graphique 3D de $B(t)$ pour les lésions pulmonaires primitives.

B. Représentation graphique 2D du volume en fonction du temps avec une moyenne de SUV_{max} à 3,10,15,25 pour les lésions pulmonaires primitives.

Figure 6. Représentation graphique 3D de $B(t)$ des lésions pulmonaires primitives et de deux localisations métastatiques

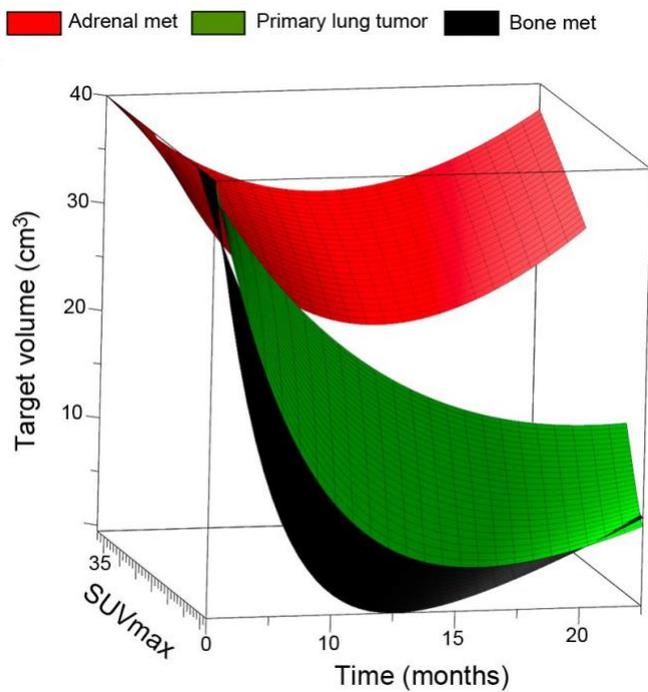
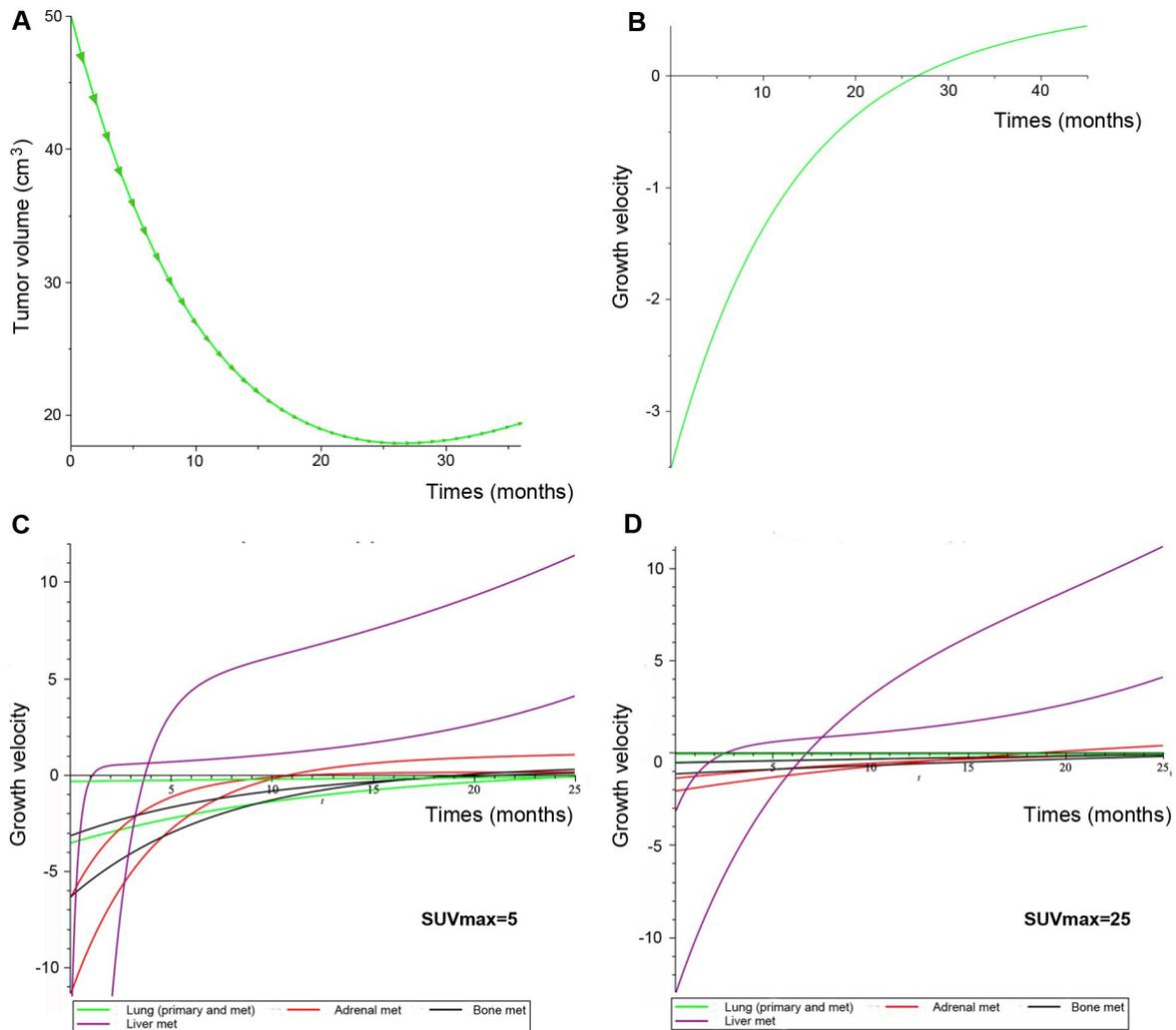


Figure 7. Représentation de $B'(t)$ des tumeurs pulmonaires primitives et des localisations métastatiques.



A. Représentation graphique du volume de lésion pulmonaire (primaire et secondaire) pour un SUV_{max} initial à 5. La taille des flèches vertes renseigne sur la vitesse (taille plus grande pour une évolution plus rapide)

B. Représentation graphique de $B'(t)$ de lésion pulmonaire (primaire et secondaire) pour un SUV_{max} initial à 5.

C. Représentation graphique de $B'(t)$ de lésions cibles pour un SUV_{max} initial à 5.

D. Représentation graphique de $B'(t)$ de lésions cibles pour un SUV_{max} initial à 25.

ANNEXES

Annexe 1. Estimation des paramètres de population.

	Effets fixes	rse(%)	llv	rse(%)
alpha_population	3	FIX		
kG1_pop (<i>month-1</i>)	0.00975	25.1	1.31	14.1
kF1_pop	0.512	38.4	2.29	12.5
kG2_pop	0.00551	62.7	2.03	24.9
kF2_pop	0.585	4.45	2.39	59.4
kG3_pop	0.015	15.4	2.05	15.1
kF3_pop	1.18	68.7	2.46	15.6
kG4_pop	0.00619	66	2.07	26.1
kF4_pop	4.38	53.2	0.747	50.6
kG5_pop	0.00245	68.5	2.63	21.3
kF5_pop	0.673	18.9	0.5	FIX
kG6_pop	0.0163	41.7	1.57	17.4
kF6_pop	2.61	20.9	0.5	FIX
kG7_pop	0.00747	53.9	2.73	17.1
kF7_pop	0.688	77.2	2.69	25.3
kG8_pop	0.00688	74.8	3.19	18.6
kF8_pop	0.78	19.7	0.5	FIX
kG9_pop	0.00116	235	3.39	49.7
kF9_pop	0.407	36.7	0.5	FIX
kG10_pop	0.0639	24.5	0.5	FIX
kF10_pop	0.813	32.8	0.364	39.5
kG11_pop	0.0654	19.4	0.301	54.5
kF11_pop	4.62	1.81E+03	0.1	FIX
kG12_pop	0.0301	62	1.47	32
kF12_pop	2.99	34.1	0.5	FIX
kG13_pop	0.0401	143	1.95	53.4
kF13_pop	17.3	4.17E+03	0.1	FIX

Annexe 2. Paramètres du modèle d'erreur

aY1_Lésion_pulmonaire_primitive (cm3)	0.03	FIX
bY1_Lésion_pulmonaire_primitive	0.1	FIX
aY2_Métastase_pulmonaire (cm3)	0.03	FIX
bY2_Métastase_pulmonaire	0.1	FIX
aY3_Métastase_surrénalienne_1 (cm3)	0.03	FIX
bY3_Métastase_surrénalienne_1	0.1	FIX
aY4_Métastase_surrénalienne_2 (cm3)	0.03	FIX
bY4_Métastase_surrénalienne_2	0.1	FIX
aY5_Ganglion_1 (cm3)	0.03	FIX
bY5_Ganglion_1	0.1	FIX
aY6_Ganglion_2 (cm3)	0.03	FIX
bY6_Ganglion_2	0.1	FIX
aY7_Métastase_osseuse_1 (cm3)	0.03	FIX
bY7_Métastase_osseuse_1	0.1	FIX
aY8_Métastase_osseuse_2 (cm3)	0.03	FIX
bY8_Métastase_osseuse_2	0.1	FIX
aY9_Métastase_musculaire (cm3)	0.03	FIX
bY9_Métastase_musculaire	0.1	FIX
aY10_Métastase_pleurale (cm3)	0.03	FIX
bY10_Métastase_pleurale_1	0.1	FIX
aY11_Métastase_pleurale_2 (cm3)	0.03	FIX
bY11_Métastase_pleurale_2	0.1	FIX
aY12_Métastase_hépatique_1 (cm3)	0.03	FIX
bY12_Métastase_hépatique_1	0.1	FIX
aY13_Métastase_hépatique_2 (cm3)	0.03	FIX
bY13_Métastase_hépatique_2	0.1	FIX

Integrating *SUVmax* of ^{18}F -FDG PET/CT into a mathematical model for dissecting organ-specific response in metastatic non-small-cell lung cancer

Marine Tissier¹, Christophe Meille², Thibaut Reichert³, Sophie Gabriel¹, Isabelle Brenot-Rossi³, Laurent Greillier⁴, Anne Madroszyk⁵, Sébastien Benzekry², Dominique Barbolosi^{2*}, David Taïeb^{1*}

¹Department of Nuclear Medicine, Marseille University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, Marseille, France

²Inria - Inserm team COMPO, COMPUTational pharmacology and clinical Oncology, Centre Inria Sophia Antipolis - Méditerranée, Centre de Recherches en Cancérologie de Marseille, Inserm U1068, CNRS UMR7258.

³Department of Nuclear Medicine, Institut Paoli-Calmettes, Institut Paoli-Calmettes, 27 Bd. Leï Roure, 13273 Marseille, France.

⁴Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations, Marseille University Hospital (APHM), Aix Marseille University, 13015 Marseille, France.

⁵Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, Institut Paoli-Calmettes, 27 Bd. Leï Roure, 13273 Marseille, France.

*Both authors contributed equally to the manuscript.

Abbreviated title: Molecular imaging of NSCLC

Key Terms: NSCLC, PET-CT, radiopharmaceuticals, modeling, precision medicine

Total word count: 3373

Table(s): 3

Figure(s): 7

Corresponding authors:

David Taïeb, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine

La Timone University Hospital

European Center for Research in Medical Imaging

Aix-Marseille University, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

Email : david.taieb@ap-hm.fr.

Phone/FAX: +33 (0) 4-91-38-95-04

Dominique Barbolosi, PhD

Inria - Inserm team COMPO, COMPUTational pharmacology and clinical Oncology,

Centre Inria Sophia Antipolis - Méditerranée, Centre de Recherches en Cancérologie de Marseille, Inserm U1068, CNRS UMR7258

Aix-Marseille University, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille University, 27 Bd. Leï Roure, 13273 Marseille, France.,

Email : dominique.barbolosi@univ-amu.fr

ABSTRACT

Objectives. A subset of cancer patients may demonstrate mixed radiological and/or metabolic responses (MR) to systemic therapies that are not captured by RECIST. This heterogeneity across organs may reflect specific underlying features (e.g., genetic, nutrient environmental, immune). Longitudinal Tumor Growth Inhibition (TGI) models have shown substantial descriptive power for on-treatment tumor kinetics and have demonstrated great potential for predicting overall survival. However, organ-specific lesion kinetics is often neglected. In addition, tumor metabolism has rarely been considered in such models. The aim of our study was to build a model integrating longitudinal data of SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT for analyzing treatment response in non-small cell lung cancer.

Methods. Patients with stage IV NSCLC referred for at least two on-treatment PET/CT scans were included in this retrospective study. PET-CT parameter (SUV_{max}) and morphologic parameters from CT data (tumor size) were obtained for the primary tumor, the involved lymph nodes and all the metastatic sites. If more than one metastasis per target organ was present, a maximum of two lesions was assessed. We developed a TGI model as a biexponential function that integrates longitudinal SUV_{max} . Thirteen types of organ kinetics were considered.

Results. This study included 79 stage IV NSCLC patients and 235 metastatic target lesions. Mean of time between diagnostic and PET 1 was 10 months. Our model accurately described the volume kinetics of target lesions with outliers mainly linked to therapeutic changes during follow-up such as local treatments. SUV_{max} was found to drastically influence treatment response. Our model revealed a more durable response in lungs (primary and secondary lesions), nodes and bone compared to adrenal and liver with lower dependency on SUV_{max} in the latter cases.

Conclusions. This work shows that integration of glucose metabolism into mathematical modeling allows to accurately capture lesions volume kinetics across target organs, a finding that offers an opportunity for future individualized schedule optimization.

INTRODUCTION

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of the most frequently diagnosed cancers and the leading cause of cancer-related deaths worldwide (1). In recent years, identification of targetable cell-intrinsic factors and better understanding of tumor immune microenvironment of NSCLC led to revolutionary treatment options (2). Despite these advances, the 5-year survival of patients with advanced disease remains poor (<20%).

Anatomic and molecular imaging play a central role in assessment of response to therapies using several specific overall patient response scoring systems (e.g., EORTC, RECIST, PERCIST). However, a subset of patients may mixed radiological and/or metabolic responses (MR) that are not captured by the existing imaging response categories (3). Mixed responses (MR) that may occur under systemic therapies of any type should be considered as an unfavorable factor. In this setting, repeated biopsies may rule out any false positive findings (4) and can provide a more comprehensive genetic mutation landscape of the disease with potential acquisition of resistant mechanisms. Beyond clinical concerns regarding management of the patients with MR, this scenario reflects very important underlying basic research questions such as clonal and subclonal genetic heterogeneity (5). Emerging data suggest that factors of various organs (e.g., immune, nutrient availability, drug penetration) may also influence tumor growth and affect response to drugs (6). Additionally, many studies have shown relationships between genetic alterations, epigenetic identity, and metabolic reprogramming (7). Other conditions such as oxygen/CO₂ supply or stromal interactions can also influence cancer cell phenotype and drug sensitivity (6). Understanding how cancer cells grow and respond to therapies in particular organs is gaining momentum in cancer research and may reveal liabilities that can be exploited for therapy. The wide diversity of factors influencing response that can be interconnected makes the task however very complex.

Among all NSCLC-related metastatic sites, the organs with highest incidence of progressive lesions may vary across studies (3, 8-10). Longitudinal mathematical models allow to better analyze tumor growth kinetics and response to anti-cancer treatments at individual and population levels (11-14). Mathematical modeling has shown excellent results for predicting change of tumor volume and expected survival in colorectal (15) and NSCLC (16) cancer patients. Mathematical modeling also provides the opportunity to evaluate influence of organ-specific lesion dynamics on outcomes (17, 18). In the past two decades, molecular imaging phenotyping using ¹⁸F-FDG that reflects increased tumor glucose uptake and glycolytic activity has shown an irreplaceable role in the evaluation of NSCLC (19). By its virtue to assess tumor

growth and metabolism which is tightly linked to tumor biology, ^{18}F -FDG-PET/CT represents a great potential for modeling dynamics of cancer evolution at whole body scale. Despite simplifications and approximations, changes in SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT has shown a great potential in some cancers for predicting outcomes.

To better analyze influence of glucose metabolism on response and differential responses to therapies across organ-specific tumor sites in NSCLC, we developed a TGI longitudinal mathematical model integrating SUV_{max} of ^{18}F -FDG for each individual lesion. Several important parameters (e.g., mutational status, PD-L1 expression, treatments...) have been included as exploratory covariates.

PATIENTS AND METHODS

Inclusion criteria

This is a retrospective, multi-institutional (two-institutional) study conducted at Marseille university hospital (APHM) and Paoli Calmette institute (IPC). All patients that underwent ^{18}F -FDG-PET/CT scans for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) from January 2016 to January 2022 were screened for potential eligibility. The main inclusion criteria were (all present): histologically proven NSCLC (adenocarcinoma/squamous cell carcinoma), metastatic disease at the time of PET study, at least 2 available ^{18}F -FDG-PET/CT studies performed during follow-up with the same PET/CT cameras, disease characterization by PD-L1 immunostaining and genetic screening for targetable somatic mutations (lung cancer NGS panel). Exclusion criteria were (at least one present): presence of a synchronous second cancer, presence of brain metastases only.

For each patient, data collection from medical reports included the following : age at the time of the first PET study, sex, smoking status, initial body mass index (BMI), initial pTNM stage, histological subtype (adenocarcinoma or squamous cell carcinoma), PD-L1 status, results from molecular genetics and treatments applied throughout the study period, including systemic (e.g., chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, combined chemotherapy-immunotherapy) and local therapies (e.g., surgery, therapeutic radiation, interventional radiology procedures).

^{18}F -FDG-PET/CT imaging

All images were acquired using a combined PET and CT system (Siemens Biograph16 and GE Discovery MI at APHM and from Siemens Biograph 40 MCT and Siemens Biograph64 Vision 450 at IPC). All patients fasted 6h prior to ^{18}F -FDG-PET/CT injection, and their blood glucose level was measured (mg/dL). Image acquisition started at 45min after administration of 2-3 MBq/kg of ^{18}F -FDG (depending on the PET system used). The patient was positioned in the supine position from the skull to the proximal thigh, and low-dose helical unenhanced CT and PET images were obtained. CT data were used for attenuation correction and anatomical correlation. Patient preparation, acquisition protocols and reconstruction parameters were standardized prior to PET/CT imaging for all patients.

Assessment of tumor size and metabolism in target lesions at different sites

PET-CT parameter (SUV_{max}) and morphologic parameters from CT data were obtained using the whole-body attenuation corrected image for the primary tumor, the involved metastatic lymph nodes and all the metastatic sites (lung, adrenal gland, bone, liver, pleura, muscle). In the presence of multiple lesions per target organ, two metastases per organ were measured. The standardized uptake value (SUV) is defined as ^{18}F -FDG retention normalized to injected activity and patient body weight. The voxel with the greatest standard uptake value in each region of interest (ROI) was used to calculate the maximum standard uptake (SUV_{max}). We measured reference SUV_{max} of target organ for each metastatic lesion. It was regarded as zero when the SUV_{max} of the ROI was lower than the SUV maximum of the target organ. The measurement of metabolic parameters has been calculated on manufacturer workstations GE AWS and Siemens Syngovia using a semi-automated algorithm: a 3D-ellipsoid volume of interest (VOI) around the lesion and a SUV_{max} threshold of 42% has been applied. Each ROI was defined manually.

Assessment of the three tumor diameters were performed on unenhanced CT. Individual tumor volumes were calculated using an ellipsoid volume formula.

Mathematical model

General principle of the modeling approach

The idea was to describe as simply as possible the tumor kinetics under treatment in the primary and secondary tumor sites (e.g., adrenals, muscles, bones).

For this, it was assumed that kinetic included a descending phase (in case of response to treatment) and a rising phase (corresponding to the relapse or an evolution of the disease). This descriptive phenomenological model was defined as follows:

$$B(t) = B_0(e^{kG \cdot t} + e^{-kS \cdot t} - 1)$$

$B(t)$ represents the average volumes measured at time t . B_0 is the value of $B(t)$ at time $t=0$.

The constants B_0 , kG and kS are algorithmically estimated from actual patient data. The constant kG corresponding to the tumor growth rate constant and the constant kS associated to both drug effect and relapse.

To study the potential influence of glycolytic metabolism, SUV was included in the model as follows:

$$B(t) = B_0 \cdot \left(e^{kG \cdot t} + e^{-\frac{kS}{1+SUV} t} - 1 \right)$$

Theoretical aspect

The derivative of $B(t)$ is given by:

$$B'(t) = B_0 \cdot \left(kG \cdot e^{kG \cdot t} - \frac{kS}{1+SUV} \cdot e^{-\frac{kS}{1+SUV} t} \right)$$

$B'(t)$, the derivative of $B(t)$, is the slope of the function $y = B(t)$ at time t . Evolution of $B'(t)$ represents how fast the lesion grows or shrinks over time. If $B'(t) < 0$ the lesion is responding at time t , $B'(t) > 0$ the lesion is progressions at time t .

A simple calculation shows that this derivative cancels out in $T_{relapse}$ with:

$$T_{relapse} = \frac{1 + SUV}{(SUV + 1) \cdot kG + kS} \ln \left(\frac{kS}{kG(1 + SUV)} \right)$$

For $T_{relapse}$ to be > 0 it is necessary that:

$$\frac{kS}{(1 + SUV) \cdot kG} > 1$$

It follows that the mathematical condition of treatment efficacy is characterized by:

$$SUV < \frac{kS}{kG} - 1$$

In addition, if this last condition is verified, the duration of the time for minimum lesion volume can be calculated:

$$Trelapse = \frac{1 + SUV}{(SUV + 1) \cdot kG + kS} \cdot \ln \left(\frac{kS}{kG(1 + SUV)} \right)$$

This phase will be followed by an increase of growth. In other words, *Trelapse* is the time after which the lesion will begin to grow again.

Monolix 2021R1 was used for data exploration and model parameter estimation and plots.

Both baseline lesion size *B0* and average *SUV* were defined as regressors.

Of note, model was applied on cubic square of the volume using the following equations:

$$B(t) = B_0^{\frac{1}{3}} \cdot \left(e^{kG \cdot t} + e^{-\frac{kS}{1+SUV} \cdot t} - 1 \right)$$

And

$$B(t) = b(t)^3$$

For each lesion *j* a separate model was estimated with parameters:

$$B_0^j, kG^j \text{ and } kS^j$$

$$b^j(t) = \sqrt[3]{B_0^j} \cdot \left(e^{kG^j \cdot t} + e^{-\frac{kS^j}{1+SUV^j} \cdot t} - 1 \right)$$

With

$$B^j(t) = b^j(t)^3$$

And $j = 1 \dots m$ with *m* the maximal number of lesions considered.

Log normal distribution was assumed for each parameter of each lesion from a set of *m* lesion type:

$$B_0^{j=1\dots m}$$

$$kG^{j=1\dots m}$$

$$kS^{j=1\dots m}$$

and resulting in a set of $j \cdot m$ parameters to be estimated.

A combined 2 error model was used with fixed parameters for both additive and residual error.

RESULTS

Patients' characteristics and outcomes

Seventy-nine patients were included (mean age: 62.4 +/- 10.1 years, 61% of men) for this retrospective analysis. The patients and tumor's characteristics are described in Table 1.

Majority of tumor type (87%) was adenocarcinomas. PDL1 immuno-expression was positive ($\geq 1\%$) in 57% of patients and was higher than 50% in 25% of patients. Thirty-six patients (46%) had somatic driver mutations tumors in the *KRAS* (n=26), *EGFR* (n=8), or *BRAF* (n=2) genes. Mean time interval between diagnosis and PET1 was 10.1 +/- 17.5 month. Only 19 patients (24%) had received anticancer therapy prior PET1 with chemotherapy (n=5), immunotherapy (n=6), TKI therapy (n=7), and both chemotherapy and immunotherapy (n=1). All patients received anticancer therapy during the follow-up. The median follow-up between PET1 and the last evaluable PET was 11 months. At the time of the evaluation, 17 patients had died from the disease.

Data summary

On PET/CT, primary lung tumors were present in 59 cases, with a mean volume of 36.1 cm³ and a mean *SUVmax* of 11.9. A total of 235 metastatic lesions were evaluated: 74 bone, 57 lymph node, 46 adrenal gland, 27 lung, 14 liver, 10 pleural, 7 muscle. The mean *SUVmax* and the mean volume for bone metastatic tumors was 8.5 and 6.9cm³ respectively, whereas the mean *SUVmax* and the mean volume for lymph nodes was 7.5 and 4.2cm³, was 8.8 and 16.2cm³ for the liver, was 5.3 and 2.1 cm³ for the lung metastatic, was 8.8 and 18.5cm³ for adrenal gland, was 3.9 and 0.7cm³ for pleura, and was 6.4 and 2.1cm³ for muscle (Table 2).

Figures 1 and 2 illustrate typical mixed response of target lesions with tumor escape occurring earlier for adrenal metastases.

Model performance

The model was able to describe tumor volume changes. VPCs (Visual Predictive Check) were used for assessment of goodness-of-fit. As shown is Figure 3A and 3B for lung primary and secondary lesions, the model correctly described lesions volume kinetic since the observed percentiles remain within the prediction intervals. The distribution of the observed data in Figures 3C and 3D is symmetrical globally around the corresponding predicted values.

Some atypical cases where some observed data deviate from the $y = x$ line. Figure 4 individual fit displays observed data and curve from simulations for atypical case. Outliers' characteristics were explored and modifications of pace of growth explained by therapeutic changes such as initiation of a local treatment (therapeutic radiation, surgery, thermal ablation) or switch to a more efficient systemic therapy (Figure 4).

Influence of glycolytic metabolism on response

Many factors may influence SUV_{max} changes during oncologic treatments. Figure 5A is a graphical 3D representation of $B(t, u)$ (function of two variables the time t and $u = SUV$) for all the primary lung lesions of the studied population, with estimated mean population parameters: $B_0 = 50$, $kS = 0.47$ and $kG = 0.0079$. The 3D surface plot depicts the evolution of mean primary lung lesion tumor volume in the studied population as a function of mean initial SUV_{max} and time. Response can also be influenced by tumor size that itself may also impact on SUV_{max} , for example figure 5B predicts the influence of initial SUV_{max} value (3, 10, 15, and 25) on tumor response in a tumor lesion from an initial volume of 50 cm³.

Overall and organ specific response

Figure 6 shows the 3D surface plots of the mean tumor volume as a function both t of mean initial max SUV and time of various lesions (primary and secondary lung lesions, adrenal and bone metastasis). This figure shows a difference in curvature of each surface with respect to the anatomical site of lesion. Figure 7A is a graphical representation of $B'(t)$, the derivative of $B(t)$ for these primary and secondary lesions with SUV_{max} at 5 and 25. A positive derivative indicates tumor progression while a negative derivative indicates tumor decrease related to the response to the treatment. The more the slope of the negative derivative is vertical, the more the response to the treatment is rapid. Similarly, the more the curve of the positive derivative is vertical, the more the progression is rapid. It appears that lung (primary and secondary) similar response profiles, type stable diseases. By contrast, adrenal and liver met have a more aggressive behavior with a lower response rate, especially for large tumors and an earlier recurrence compared to lung lesions. Note that the estimated date $T_{relapse}$ when the recurrence occurs is read on the graph at the intersection of the curve and the abscissa axis. The $T_{relapse}$ is on average about 5 months for hepatic metastases, 10 months for adrenal metastases and 20 months for lung lesions.

DISCUSSION

The objective of our study was to understand the variability in the response to treatment across patients as well as across target organs. To the best of our knowledge, this is the first study that has developed a mathematical model integrating longitudinal individual target lesions SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT for dissecting organ-specific responses in stage IV NSCLC. The study was centered on NSCLC because these tumors are usually avid for ^{18}F -FDG, well characterized by Next-generation sequencing (NGS) in clinical routine and patients are treated with a limited number of systemic treatment options (e.g., chemotherapy, immunotherapy or TKI in the presence of specific genetic mutations). The included population is representative of the lung cancer patient population in terms of histological subtype (87% of adenocarcinoma) and genetic background with a prominence of *KRAS* mutations (33%).

The principal conclusions that can be drawn from this study include: firstly, the model could accurately describe each target lesions' volume kinetics. Second, SUV_{max} influence treatment response with a decreased response in target lesions with high SUV_{max} . Third, response may vary across organs with tumor escape occurring earlier for adrenal and liver metastases.

The longitudinal model integrating SUV_{max} accurately captured changes in volume size over time. ^{18}F -FDG uptake which reflect glucose metabolism is often expressed by standardized uptake value (SUV) or SUV -derived metabolic indices. Although SUV is hampered by many simplifications and approximations, this parameter is easy to obtain and is a highly repeatable imaging biomarker (20). Furthermore, SUV is often as informative as other more exotic radiomic features (21) which in addition may suffer from lower reproducibility. The relevance of integrating SUV_{max} in models has been illustrated for example in the prediction of response to sunitinib in GIST (22). Of note, in the present approach, SUV is integrated as an average observed values and not a time varying covariate in the model. Further model developments could include a more dynamic model with $SUV(t)$ considered.

The novelty of our work also relies on the evaluation of differential organ-specific tumor responses. Understanding how cancer cells grow and respond to therapies in particular organs is gaining momentum in cancer research and may reveal liabilities that can be exploited for therapy. Our model showed that the k_G and k_S TGI metric differentially characterized pace of growth and responses across target organs. Surprisingly, little is known about the differential effect of cancer therapy on these organs. This heterogeneity across organs may reflect specific underlying features (e.g., genetic, environmental, immune). Lung cancer has been described as

a heterogeneous disease with a high degree of genomic diversity within and between tumors, and between tumor-bearing individuals. All such heterogeneity determines different disease progressions and treatment responses (23). The incidence of MR is not a rare event in NSCLC treated by systemic therapies. In a large cohort of 246 consecutive patients with NSCLC treated a single-line chemotherapy or TKI, MR was observed in approximately 20% (3). In this study, MR mainly occurred in advanced cancers and those receiving TKI. Among patients with *EGFR* mutations, those with an MR were more inclined to develop T790M-resistant mutations, switch to *EGFR*-WT, or activate secondary driver mutations compared with those without an MR. One study retrospectively analyzed morphological response to nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) in 52 patients with metastatic NSCLC (10). In total, 41 patients out of 52 had progressive disease with a median PFS of 2.3 months. Median OS was 11.9 months. The cumulative incidence probability of organ-specific progression at 6 months was 14% in lymph nodes, 42% in liver, 36% in lung metastases and 26% in the primary tumor, 29% in soft tissue and 33% in adrenal metastases. Beyond genetic variability, several factors (e.g., immune, nutrient availability, drug penetration) may also influence tumor growth and affect response to drugs. Our model revealed a more durable response in lungs (primary and secondary lesions), nodes and bone compared to adrenal and liver with a less dependency to *SUVmax* in the latter cases. Tissue-specific differences in nutrient availability can affect cancer cell metabolism and can alter drug sensitivity (6, 24, 25). The tumor microenvironment also contains numerous cell types that can interact metabolically with cancer cells. Identifying how nutrients vary in the tumor microenvironment will be crucial to identify patients likely to respond to both existing and novel drugs that target cancer metabolism.

Our study had several important limitations. First, our study was retrospective in nature and the sample size was limited. Second, eligible patients were limited to those evaluated by PET/CT to provide comprehensive responses of systemic lesions, thus inducing a selective bias. Third, the patients in our study were heterogeneous in terms of treatment regimens, dosing schedule, and frequency of tumor assessment.

The next steps would be to analyze in a larger population, the influence of type of cancer therapy and treatment sequencing on TGI metrics. The impact of genetic background will be also important to analyze since genotype can influence ¹⁸F-FDG uptake and tumor immune microenvironment (26). Finally, our model provides the opportunity to perform *in silico* experiments based on initial PET/CT data, tumor distribution, genotype to guide treatment sequencing and improve therapy individualization.

Technological innovations of PET devices such as ultra-extended field-of-view scanners with 200ps FWHM coincidence resolution time now allow to capture whole-body tracer kinetics. This will provide the opportunity to obtain more reliable kinetic parameters from PET/CT that could also be integrated into the model.

Compliance with ethical standards

This study was approved by the respective institutional ethics committees of “Assistance Publique Hopitaux de Marseille” (N° PADS22-111) and of “Institut Paoli Calmette (N°MOD-PET-IPC 2022-015).

Conflicts of interest

The authors have nothing to disclose.

TABLES AND FIGURES

Table 1: Patient and tumor's characteristics

Characteristics	Number
Total patients	79
Sex	
Men	48
Women	31
Mean age at the time of PET 1 (y)	62.4 +/- 10.1
Pathology	
Adenocarcinoma	69
Squamous Cell Carcinoma	10
Positive PDL1 immunoeexpression (>50%)	20
Mutations	
<i>KRAS</i>	26
<i>EGFR</i>	8
<i>BRAF</i>	2
Absence of driver mutations	43
Mean of Time between diagnostic and PET 1 (m)	10.1 +/- 17.5
Presence of systemic treatment at the time of PET 1	
None	60
Chemotherapy	5
Immunotherapy	6
Targeted therapy	7
Chemotherapy - Immunotherapy	1

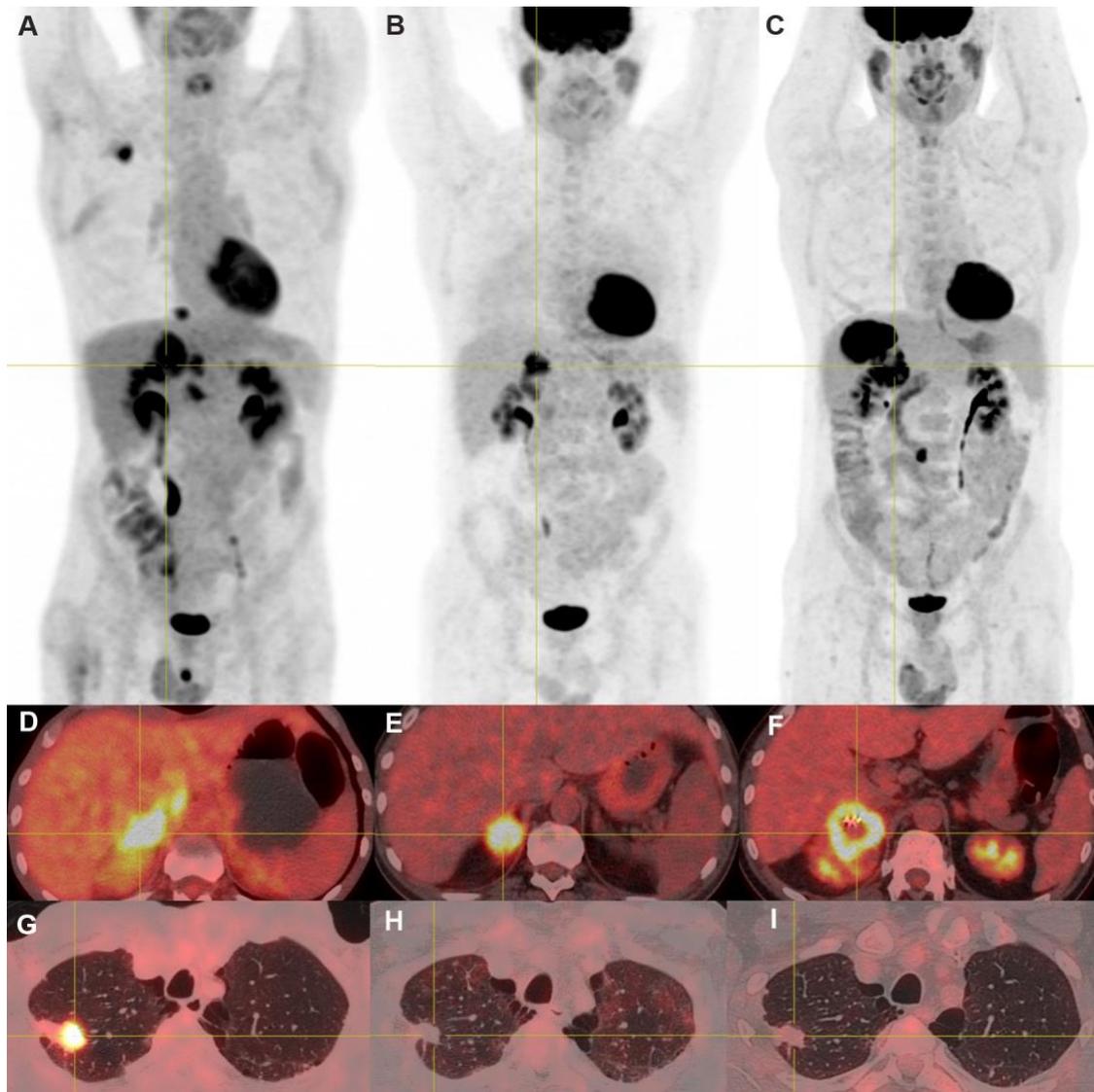
Table 2: *SUVmax* and metabolic tumor volume of target lesions

	Number	<i>SUVmax</i>		Volume (cm ³)	
		Mean	SD	Mean	SD
Lung primary tumor	59	11.94	7.30	36.14	60.2
Metastatic disease localisation					
Bone	74	8.53	6.66	6.89	15.21
Lymph node	57	7.52	4.48	4.20	9.40
Adrenal gland	46	8.76	6.12	18.5	36.23
Lung	27	5.32	4.17	2.13	3.77
Liver	14	8.76	5.17	16.17	50.06
Pleura	10	3.94	2.79	0.72	0.65
Muscle	7	6.41	4.15	2.09	3.72

Table 3. Mean population TGI metrics of target lesions

	<i>B0</i>	<i>kD</i>	<i>kG</i>
Lung primary lesion	50	0.47	0.0079
Lung met	8	0.26	0.0025
Liver lesion 1	100	4.46	0.041
Liver lesion 2	5	18.99	0.089
Adrenal met 1	50	1.46	0.015
Adrenal met 2	20	1.96	0.069
Bone met 1	50	0.81	0.0086
Bone met 2	30	0.68	0.0085

Figure 1. Patient with typical mixed response of target lesions



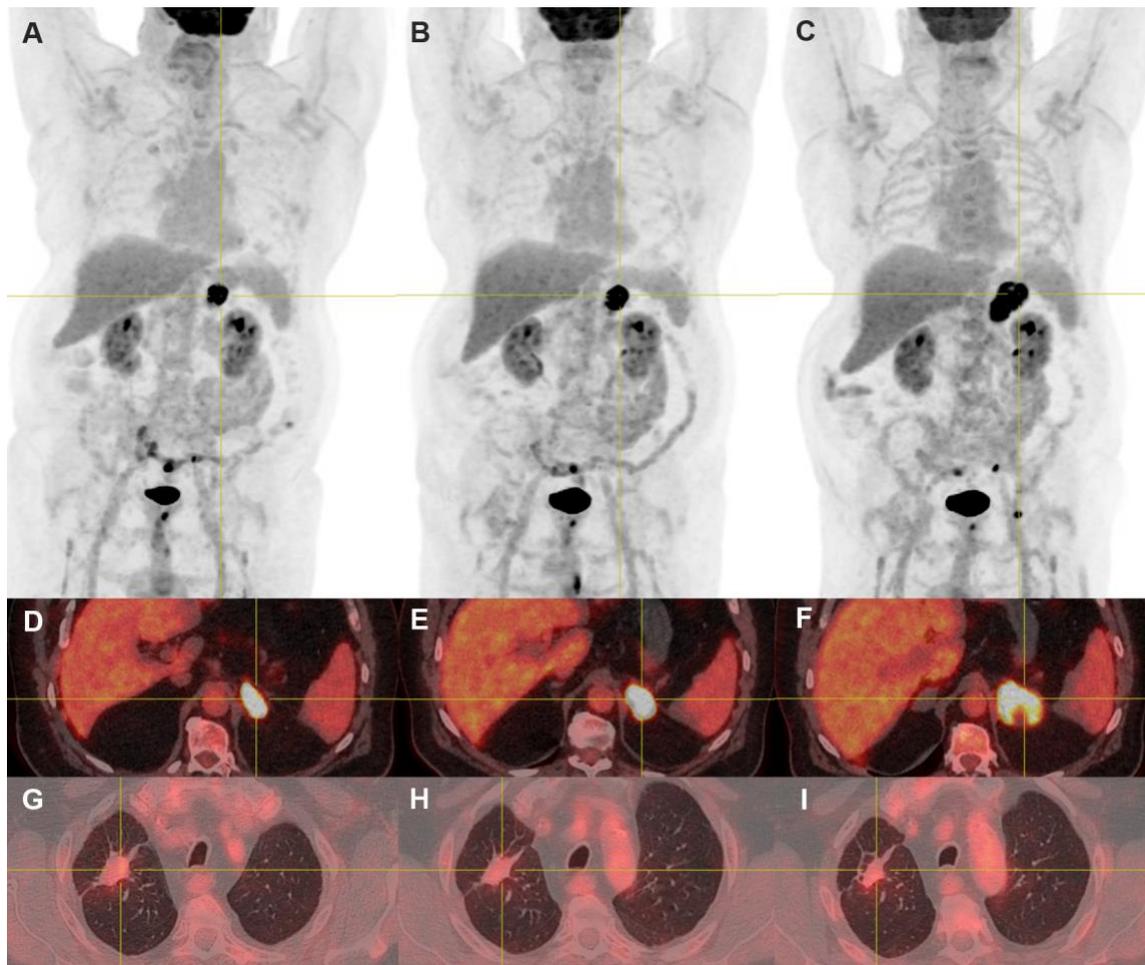
PET/CT in March 2016 (A, D, G), April 2019 (B, E, H) and July 2019 (C, F, I).

A, B, C: Maximum intensity Projection (MIP) PET Images showing with FDG-avid lung and adrenal lesions with appearance of liver lesion on PET3.

D, E, F: PET/CT fusion images centered on right adrenal gland metastasis showing tumor escape

G, H, I: PET/CT fusion images centered in the primary lung cancer showing a prolonged response

Figure 2. Patient with typical mixed response of target lesions



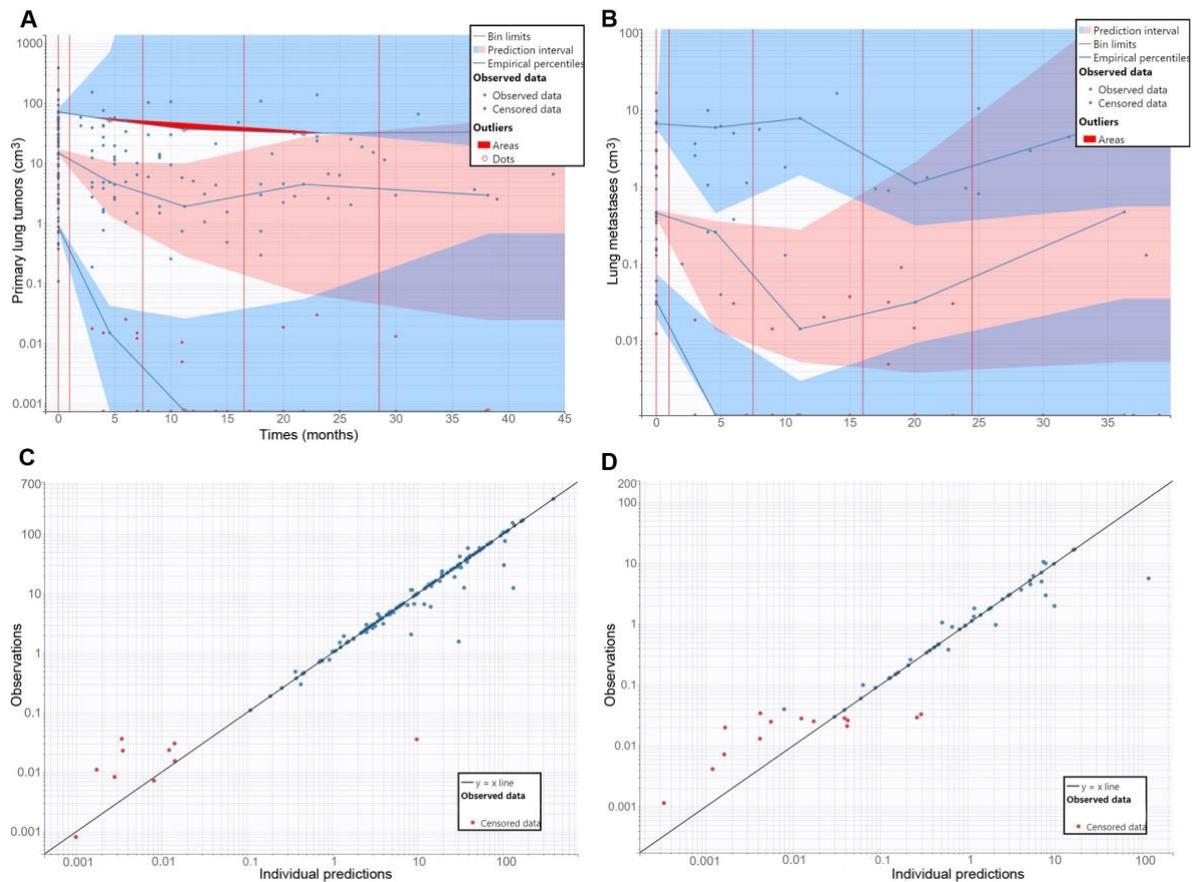
PET/CT in April 2021 (A, D, G), July 2021 (B, E, H) and October 2021(C, F, I).

A, B, C: Maximum intensity Projection (MIP) PET Images

D, E, F: PET/CT fusion images centered on left adrenal gland metastasis showing tumor escape

G, H, I: PET/CT fusion images centered in the primary lung cancer showing a prolonged response

Figure 3. Visual predictive check and Observation vs predictions



A. Visual predictive check (primary lung tumor's kinetics).

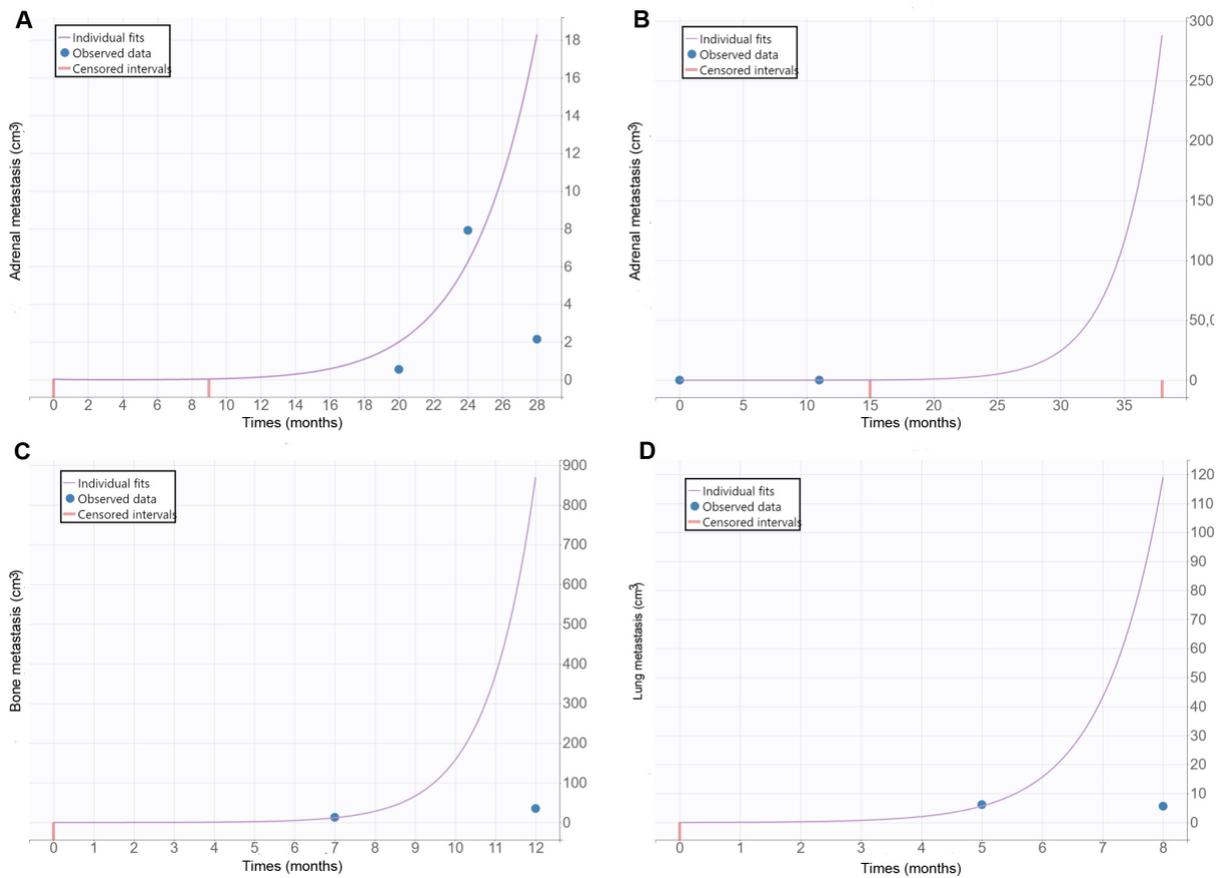
B. Visual predictive check (lung metastases kinetics).

C. Observations vs predictions (primary lung tumor's kinetics).

D. Observations vs predictions (lung metastases kinetics).

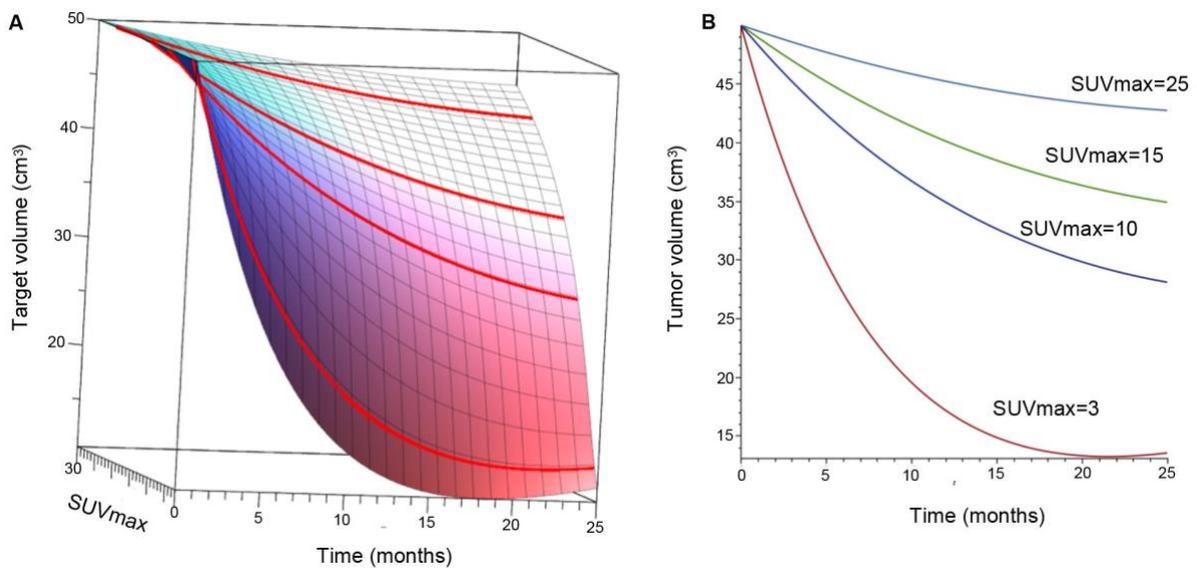
(Log-logscale). A-B: Time in months for x-axis, tumor volumes in mm³ for y-axis; CD: tumor volumes in mm³ for x and y-axis).

Figure 4. Individuals fits from selected atypical cases



- A. Adrenal metastasis. Treatment by therapeutic radiation between PET 4 and PET 5.
 - B. Adrenal metastasis. Adrenalectomy between PET 3 and PET 4.
 - C. Bone metastasis. Therapeutic switch between PET 2 and PET 3 (chemotherapy to immunotherapy).
 - D. Lung metastasis. Therapeutic switch between PET 2 and PET 3 (chemotherapy to combined chemotherapy and immunotherapy).
- (A-D: Time in months for x-axis, tumor volumes in mm^3 for y-axis).

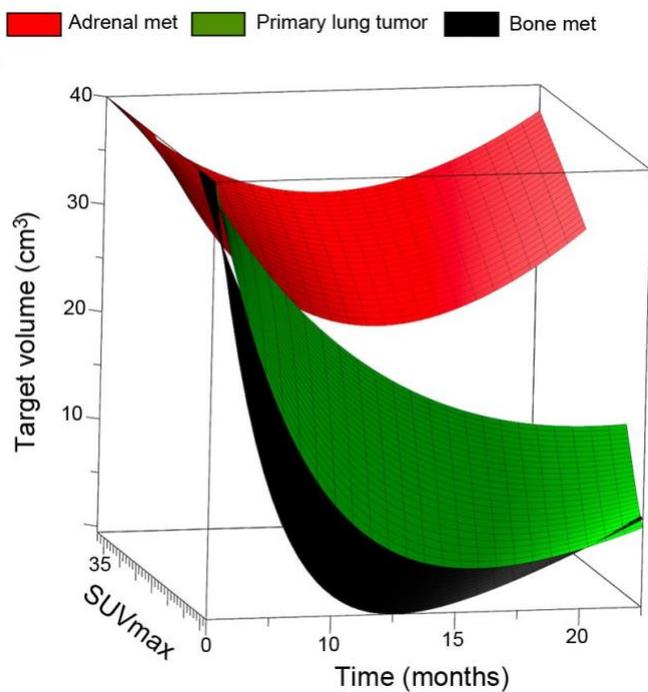
Figure 5. Influence of glycolytic metabolism on response



A. $B(t)$ 3D graphical representation for primary lung lesion

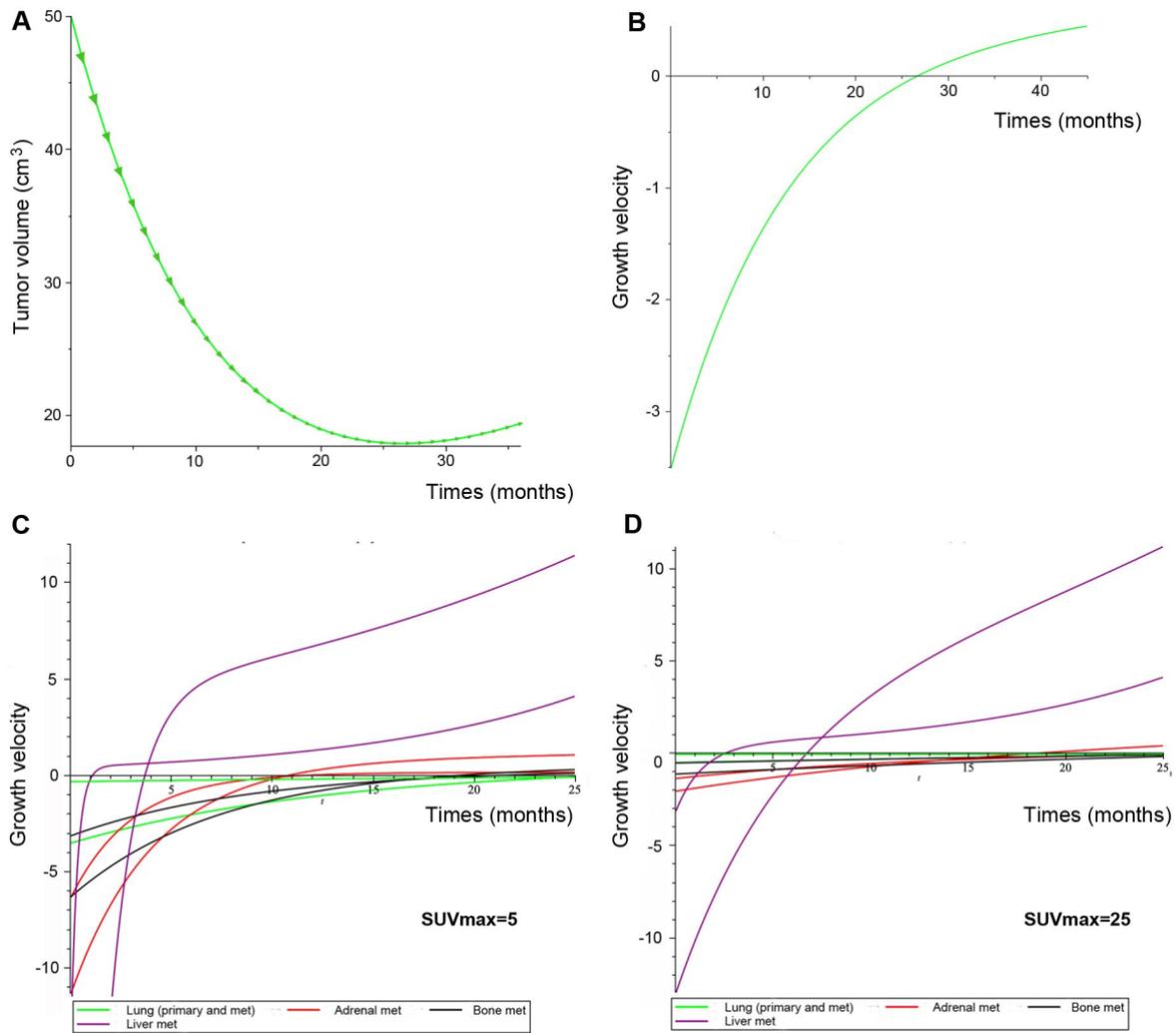
B. 2D representation average lung lesion tumor volume as a function of time for initial average SUV_{max} of 3, 10, 15, and 25.

Figure 6. $B(t)$ lung primary lesion and metastasis lesions



$B(t)$ 3D graphical representation for target lesions

Figure 7. $B'(t)$ representation for lung primary lesion and metastasis lesions



- A. Graphical representation of lung lesion volume (primary and metastases) with $SUV_{max}=5$. Arrow sizes provide information on velocity (large for rapid evolution).
- B. Graphical representation of $B'(t)$ of lung lesion (primary and metastases) with $SUV_{max}=5$.
- C. Graphical representation of $B'(t)$ with SUV_{max} at 5.
- D. Graphical representation of $B'(t)$ with SUV_{max} at 25.

SUPPLEMENTAL TABLES

Supplemental table 1. Estimation of the population parameters.

	Fixed effects	rse(%)	llv	rse(%)
alp_pop	3	FIX		
kG1_pop (<i>month-1</i>)	0.00975	25.1	1.31	14.1
kF1_pop	0.512	38.4	2.29	12.5
kG2_pop	0.00551	62.7	2.03	24.9
kF2_pop	0.585	4.45	2.39	59.4
kG3_pop	0.015	15.4	2.05	15.1
kF3_pop	1.18	68.7	2.46	15.6
kG4_pop	0.00619	66	2.07	26.1
kF4_pop	4.38	53.2	0.747	50.6
kG5_pop	0.00245	68.5	2.63	21.3
kF5_pop	0.673	18.9	0.5	FIX
kG6_pop	0.0163	41.7	1.57	17.4
kF6_pop	2.61	20.9	0.5	FIX
kG7_pop	0.00747	53.9	2.73	17.1
kF7_pop	0.688	77.2	2.69	25.3
kG8_pop	0.00688	74.8	3.19	18.6
kF8_pop	0.78	19.7	0.5	FIX
kG9_pop	0.00116	235	3.39	49.7
kF9_pop	0.407	36.7	0.5	FIX
kG10_pop	0.0639	24.5	0.5	FIX
kF10_pop	0.813	32.8	0.364	39.5
kG11_pop	0.0654	19.4	0.301	54.5
kF11_pop	4.62	1.81E+03	0.1	FIX
kG12_pop	0.0301	62	1.47	32
kF12_pop	2.99	34.1	0.5	FIX
kG13_pop	0.0401	143	1.95	53.4
kF13_pop	17.3	4.17E+03	0.1	FIX

Supplemental table 2. Error model parameters

aY1_Lung_primary (cm3)	0.03	FIX
bY1_Lung_primary	0.1	FIX
aY2_Lung_metastasis (cm3)	0.03	FIX
bY2_Lung_metastasis	0.1	FIX
aY3_Adrenal_gland_metastasis_1 (cm3)	0.03	FIX
bY3_Adrenal_gland_metastasis_1	0.1	FIX
aY4_Adrenal_gland_metastasis_2 (cm3)	0.03	FIX
bY4_Adrenal_gland_metastasis_2	0.1	FIX
aY5_Lymph_node_1 (cm3)	0.03	FIX
bY5_Lymph_node_1	0.1	FIX
aY6_Lymph_node_2 (cm3)	0.03	FIX
bY6_Lymph_node_2	0.1	FIX
aY7_Bone_metastasis_1 (cm3)	0.03	FIX
bY7_Bone_metastasis_1	0.1	FIX
aY8_Bone_metastasis_2 (cm3)	0.03	FIX
bY8_Bone_metastasis_2	0.1	FIX
aY9_Muscle_metastasis (cm3)	0.03	FIX
bY9_Muscle_metastasis	0.1	FIX
aY10_Pleura_metastasis_1 (cm3)	0.03	FIX
bY10_Pleura_metastasis_1	0.1	FIX
aY11_Pleura_metastasis_2 (cm3)	0.03	FIX
bY11_Pleura_metastasis_2	0.1	FIX
aY12_Liver_metastasis_1 (cm3)	0.03	FIX
bY12_Liver_metastasis_1	0.1	FIX
aY13_Liver_metastasis_2 (cm3)	0.03	FIX
bY13_Liver_metastasis_2	0.1	FIX

REFERENCES

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. Aug 7 2021;398(10299):535-554.
[OBJ]
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Oct 1 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
[OBJ]
3. Dong ZY, Zhai HR, Hou QY, et al. Mixed Responses to Systemic Therapy Revealed Potential Genetic Heterogeneity and Poor Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. Jan 2017;22(1):61-69.
[OBJ]
4. Clark MS, Packard AT, Johnson DR, Johnson GB. Pitfalls of a Mixed Metabolic Response at PET/CT. *Radiographics*. Sep-Oct 2019;39(5):1461-1475.
[OBJ]
5. Dentre SC, Leshchiner I, Haase K, et al. Characterizing genetic intra-tumor heterogeneity across 2,658 human cancer genomes. *Cell*. Apr 15 2021;184(8):2239-2254 e2239.
[OBJ]
6. Muir A, Vander Heiden MG. The nutrient environment affects therapy. *Science*. Jun 1 2018;360(6392):962-963.
[OBJ]
7. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*. Feb 9 2017;168(4):657-669.
[OBJ]
8. Lee Y, Kim HY, Lee SH, et al. Clinical significance of heterogeneity in response to retreatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with lung cancer acquiring secondary resistance to the drug. *Clin Lung Cancer*. Mar 2014;15(2):145-151.
[OBJ]
9. Chen ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist*. 2012;17(7):978-985.
[OBJ]
10. Schmid S, Diem S, Li Q, et al. Organ-specific response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Immunol Immunother*. Dec 2018;67(12):1825-1832.
[OBJ]
11. Bilous M, Serdjebi C, Boyer A, et al. Quantitative mathematical modeling of clinical brain metastasis dynamics in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. Sep 10 2019;9(1):13018.
[OBJ]
12. Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ. A simulation model of the natural history of human breast cancer. *Br J Cancer*. Oct 1985;52(4):515-524.
[OBJ]
13. Yin A, Moes D, van Hasselt JGC, Swen JJ, Guchelaar HJ. A Review of Mathematical Models for Tumor Dynamics and Treatment Resistance Evolution of Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. Oct 2019;8(10):720-737.
[OBJ]

14. Benzekry S. Artificial Intelligence and Mechanistic Modeling for Clinical Decision Making in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* Sep 2020;108(3):471-486.
[OBJ]
15. Claret L, Girard P, Hoff PM, et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J Clin Oncol.* Sep 1 2009;27(25):4103-4108.
[OBJ]
16. Claret L, Jin JY, Ferte C, et al. A Model of Overall Survival Predicts Treatment Outcomes with Atezolizumab versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Based on Early Tumor Kinetics. *Clin Cancer Res.* Jul 15 2018;24(14):3292-3298.
[OBJ]
17. Kerioui M, Desmee S, Mercier F, et al. Assessing the impact of organ-specific lesion dynamics on survival in patients with recurrent urothelial carcinoma treated with atezolizumab or chemotherapy. *ESMO Open.* Feb 2022;7(1):100346.
[OBJ]
18. Mercier F, Kerioui M, Desmee S, Guedj J, Krieter O, Bruno R. Longitudinal analysis of organ-specific tumor lesion sizes in metastatic colorectal cancer patients receiving first line standard chemotherapy in combination with anti-angiogenic treatment. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* Dec 2020;47(6):613-625.
[OBJ]
19. Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* May 2009;50 Suppl 1:31S-42S.
[OBJ]
20. Lodge MA. Repeatability of SUV in Oncologic (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* Apr 2017;58(4):523-532.
[OBJ]
21. Yip SS, Kim J, Coroller TP, et al. Associations Between Somatic Mutations and Metabolic Imaging Phenotypes in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* Apr 2017;58(4):569-576.
[OBJ]
22. Schindler E, Amantea MA, Karlsson MO, Friberg LE. PK-PD modeling of individual lesion FDG-PET response to predict overall survival in patients with sunitinib-treated gastrointestinal stromal tumor. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* Apr 2016;5(4):173-181.
[OBJ]
23. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer.* Aug 2014;14(8):535-546.
[OBJ]
24. Datta R, Sivanand S, Lau AN, et al. Interactions with stromal cells promote a more oxidized cancer cell redox state in pancreatic tumors. *Sci Adv.* Jan 21 2022;8(3):eabg6383.
[OBJ]
25. Lau AN, Li Z, Danai LV, et al. Dissecting cell-type-specific metabolism in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Elife.* Jul 10 2020;9.
[OBJ]
26. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med.* May 2018;24(5):541-550.
[OBJ]

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.