

“Adaptation of the tumour and its ecosystem to radiotherapies: Mechanisms, imaging and therapeutic approaches” XIV^{ème} édition du workshop organisé par le réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand-Ouest, 22 – 25 Septembre 2021, Le Bono, France.

Françoise Léost¹, Grégory Delpon², Emmanuel Garcion³, Jean-François Gestin⁴, Mathieu Hatt⁵, Vincent Potiron⁶, Latifa Rbah-Vidal⁴, Stéphane Supiot⁶.

1. Cancéropôle Grand Ouest, IRS-UN, 8 Quai Moncoussu, 44007 Nantes cedex 1, France.
2. Département de physique médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, boulevard Jacques-Monod, 44800 Nantes Saint-Herblain, France.
3. Université d'Angers, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Nantes Université, CRCI2NA, 49000 Angers, France.
4. Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, 44000 Nantes, France.
5. LaTIM, INSERM, UMR 1101, IBSAM, UBO, UBL, 22 rue Camille Desmoulins, 29238 Brest.
6. Département de radiothérapie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, boulevard Jacques-Monod, 44800 Nantes Saint-Herblain, France.

Correspondance :

Françoise Léost

Francoise.leost@univ-nantes.fr

Résumé

La quatorzième édition du workshop a porté sur les dernières avancées en radiothérapie interne et externe obtenues grâce à une meilleure compréhension de la capacité d'adaptation de la tumeur et de son microenvironnement, sous différents angles disciplinaires, chimie, biologie, physique et médecine, ouvrant la voie vers de nombreuses innovations technologiques. Les aspects biologiques et l'apport de l'imagerie dans le suivi et la compréhension de l'adaptation des tumeurs à la radiothérapie ont été présentés, avant de s'intéresser aux stratégies innovantes de radiothérapie et aux techniques d'apprentissage automatique et guidées par les données. Enfin l'exploration des défis a concerné la radiobiologie de la radiothérapie interne vectorisée, ainsi que la science des données et l'apprentissage automatique en radiomique.

Mots clés : Radiothérapie interne, Radiothérapie externe, Imagerie, Ecosystème tumoral.

Summary

The fourteenth edition of the workshop covered the latest advances in internal and external radiotherapy obtained through a better understanding of the adaptive capacity of the tumor and its microenvironment, from different disciplinary angles, Chemistry, Biology, Physics, and Medicine, paving the way for numerous technological innovations. The biological aspects and the contribution of imaging in monitoring and understanding the adaptation of tumors to radiotherapy were presented, before focusing on innovative radiotherapy strategies and machine learning and data-driven techniques. Finally, the challenges were explored in the radiobiology of targeted radionuclide therapy as well as data science and machine learning in radiomics.

Keywords: Molecular radiotherapy, External beam radiotherapy, Imaging, Tumor ecosystem.

Introduction

La quatorzième édition du workshop international, organisé par le réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand Ouest, a réuni pendant quatre jours une soixantaine de personnes, formant une communauté multidisciplinaire de recherche composée de biologistes, chimistes, physiciens, radiothérapeutes et informaticiens, provenant de dix-sept pays. Elle a porté sur les dernières avancées en radiothérapie interne et externe, obtenues grâce à une meilleure compréhension de la capacité d'adaptation de la tumeur et de son microenvironnement, sous différents angles disciplinaires. L'adaptation tumorale se réfère à l'acquisition de nouveaux traits et caractéristiques par les cellules tumorales et leur écosystème (en supprimant ou en activant des fonctions cellulaires déjà présentes ou grâce à des modifications génétiques) en réponse aux signaux environnementaux (notamment thérapeutiques).

Ce workshop a débuté par une conférence plénière du Pr Alexander Haug [1], médecin nucléaire, de l'Université de Médecine de Vienne (Autriche), qui a donné son point de vue sur les défis cliniques et les opportunités pour inverser la capacité d'adaptation de la tumeur et de son écosystème à la radiothérapie. Il s'est appuyé sur l'utilisation de la radiopeptidothérapie (PRRT ou Peptide Receptor Radionuclide Therapy) utilisant le ^{177}Lu -DOTATATE [2,3] et le ^{177}Lu -PSMA dans le traitement de TNE (Tumeurs NeuroEndocrines) [4] et du cancer de la prostate [5,6] respectivement. La plupart des patients répondent bien à ces traitements, mais une minorité reste réfractaire. Cette résistance peut provenir de différents facteurs : 1) un manque d'expression de la cible, qui peut être amélioré à l'aide d'un traitement combiné favorisant une régulation positive de la cible ; 2) l'administration d'une activité trop faible, qui peut être surmontée grâce à la dosimétrie ; 3) la résistance aux rayonnements (rاديورésistance), qui peut être contournée par la combinaison de la radiothérapie avec des médicaments radio-sensibilisants, ou par l'augmentation de l'oxygénation de la tumeur pour surmonter les mécanismes d'hypoxie tumorale mis en jeu dans la rاديورésistance, ou encore par l'emploi combiné de médicaments qui inhibent la réparation de l'ADN. Une approche intéressante pourrait être le traitement avec des radiopharmaceutiques ciblant les FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitors), car les fibroblastes associés aux tumeurs sont une cause bien connue d'augmentation de la résistance au traitement des tumeurs.

Cette conférence a permis d'introduire le thème de la capacité d'adaptation de la tumeur et de son microenvironnement à la radiothérapie sous un angle clinique, avant de l'aborder au travers des sessions suivantes par le spectre de la biologie, de l'imagerie et de la radiomique, offrant des perspectives vers de nombreuses innovations technologiques.

Les aspects biologiques concernant l'adaptation tumorale à la radiothérapie

Cette première session a débuté par une vidéoconférence enregistrée du Pr Olivier Féron [7], de l'Université catholique de Louvain (Belgique), qui a souligné le lien étroit entre l'efficacité de la radiothérapie et le métabolisme intrinsèque et environnemental des cellules cancéreuses en précisant que la manipulation et/ou la prise en compte de l'effet Warburg pouvait apporter un bénéfice thérapeutique réel. Pour rappel, l'effet Warburg se caractérise par la capacité des cellules tumorales à utiliser comme source énergétique, malgré la présence d'oxygène, la glycolyse anaérobie (associée à une forte absorption de glucose et suivie d'une fermentation lactique cytotologique) plutôt que le cycle de Krebs (ou de l'acide citrique) et la phosphorylation oxydative (dans les mitochondries). La discussion à distance avec notre hôte a réaffirmé d'une part la contribution essentielle de la glycolyse anaérobie dans les capacités adaptatives des cellules cancéreuses (changement d'utilisation métabolique du glucose au profit de la glutamine et des acides gras entraînant de nouvelles capacités invasives et une rاديورésistance accrue) [8, 9, 10] et illustré par ailleurs les récents progrès réalisés avec les inhibiteurs de phosphorylation oxydative [11] ou les bloqueurs des transporteurs mitochondriaux [12], rendant l' O_2 plus disponible pour la radiosensibilisation des tumeurs.

Venant encore illustrer le sujet des réponses micro-environnementales aux radiations, Ana Canha-

Borges [13] et Kristin Lode [14] ont abordé la compréhension de l'échappement immunitaire et du rôle des fibroblastes associés aux tumeurs. Luca Possenti [15] a discuté, quant à lui, la possibilité d'explorer *in vitro*, en « laboratoire sur puce » de sa conception, la contribution du contingent vasculaire.

La radiorésistance a aussi été abordée face à l'hadronthérapie par Nolwenn Pasquet [16] et Jia-Wei Chen [17] qui ont développé, sur des modèles de glioblastomes, la notion de résistance hypoxique aux ions carbone et la possibilité d'un criblage cellulaire par knock-out CRISPR-Cas9 des gènes impliqués dans l'efficacité de la protonthérapie.

Radu Marian Serban [18] a évoqué le potentiel thérapeutique des émissions de rayonnement à courte portée et hautement dommageable (Auger) permettant une contribution à la compréhension des mécanismes impliqués dans les processus biochimiques au sein de l'écosystème tumoral.

Apport de l'imagerie dans la compréhension de l'adaptation tumorale à la radiothérapie

La seconde session a été ouverte par le Dr Heidi Lyng [19], de l'hôpital universitaire d'Oslo (Norvège), qui a présenté une conférence sur l'hypoxie et son rôle majeur dans la modulation de la biologie des tumeurs solides et dans la résistance aux traitements. Elle a par ailleurs expliqué les mécanismes impliqués dans l'hypoxie, présenté une nouvelle méthode basée sur l'imagerie *in vivo* par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) des niveaux d'hypoxie [20, 21] et discuté l'apport de ce type d'approche dans la radiothérapie adaptative [22].

Par la suite, une série de présentations plus courtes sélectionnées ont souligné l'apport des approches d'imagerie *in vivo* dans l'évaluation de l'adaptation tumorale à la radiothérapie.

Cassandra Métivier [23] a présenté les résultats d'une étude de la biodistribution par TEP (Tomographie par Emission de Positons) et biodistribution *ex vivo* d'un anticorps radiomarqué au cuivre-64, pour l'étude dosimétrique et la mise en place d'une radiothérapie interne vectorisée au cuivre-67, dans un modèle murin du myélome multiple. Fatima-Zahra Dwiri [24] a exposé une étude utilisant l'IRM associée à une batterie de tests comportementaux pour l'évaluation des effets de l'irradiation cérébrale ciblée sur l'intégrité des tissus et la cognition chez le rat. Jade Fantin [25] a présenté son travail visant à caractériser le microenvironnement des métastases cérébrales du cancer du poumon à partir de biopsies de patients atteints de CBNPC (Cancer Bronchique Non à Petites Cellules) à l'aide de techniques d'immunomarquage associées à des imageries TEP et IRM. Armend Jashari [26] a présenté un rapport sur l'utilisation en routine du ^{99m}Tc-Tektrotyd dans le cadre des procédures quotidiennes de diagnostic pour l'évaluation des patients atteints de TNE, la stadification et le suivi des patients. Enfin, Guila Fontana [27] a présenté une étude sur l'IRM pondérée par la diffusion (IRM-DW) et les coefficients de diffusion apparents associés, sensibles aux paramètres micro-structuraux des tissus, comme biomarqueurs de la réponse à l'hadronthérapie par ions carbone des récidives pelviennes des cancers rectaux.

Dans cette session, deux systèmes récents d'imagerie ont été présentés. En effet, Louis Marage [28] a présenté le système MR-linac MRIdian (ViewRay). Cette machine hybride qui associe un appareil de radiothérapie et un système d'imagerie IRM 0.35 T permet d'acquérir des images pendant le traitement. L'étude présentée a porté sur des patients inclus dans un essai clinique de radiothérapie externe hypofractionnée de la prostate. Théo Bossis [29] a présenté le prototype d'une gamma caméra mobile à haute résolution spécifiquement conçue pour mesurer avec précision la biocinétique des radiotraceurs au lit du patient lors de la planification du traitement et de la vérification de la dose thérapeutique.

Cette session a permis de confirmer la place de plus en plus importante de l'imagerie *in vivo* au cœur des traitements du cancer. En effet, l'imagerie a connu une avancée remarquable ces dernières années et joue à présent un rôle essentiel dans la caractérisation des cancers en apportant des informations indispensables sur la localisation, la taille, le stade évolutif, permettant ainsi de modifier la stratégie thérapeutique.

Les stratégies innovantes de radiothérapie

De nombreuses innovations ont actuellement lieu dans les protocoles expérimentaux de radiothérapie grâce à de nouveaux concepts radiobiologiques, et à l'apport des technologies et des thérapies combinées. La troisième session avait pour but d'explorer un panel de différentes stratégies et de considérer leur interaction avec l'écosystème tumoral.

Le Dr Marie-Catherine Vozenin [30], du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne (Suisse), pionnière de la radiothérapie à ultra-haut débit dite "FLASH", était l'oratrice de la conférence plénière introductive. La présentation a permis de rappeler tout d'abord les fondements historiques de l'effet du débit de dose avant de poser les bases actuelles du domaine et notamment l'effet différentiel efficacité/toxicité démontré pour la première fois en 2014 [31]. Le Dr Vozenin a dressé un premier bilan sur les différentes expériences menées dans des laboratoires indépendants, utilisant des modèles biologiques et des faisceaux d'irradiation variés [32]. Les dernières avancées et les nouvelles hypothèses biologiques et physico-chimiques étaient abordées, posant ainsi les enjeux et le travail restant à mener avant de fiabiliser une transposition clinique [33].

Trois présentations sélectionnées ont ensuite mis l'accent sur la radiothérapie ciblée. Thom Reuvers [34], Simone Kleinendorst [35] et Magdalena Rodak [36] ont rapporté l'efficacité de radionucléides couplés à des vecteurs spécifiques pour cibler les tumeurs neuroendocrines, l'hypoxie tumorale et le récepteur HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), respectivement. Par ailleurs, une méthode de radiomarquage d'anticorps anti-HER2 a été présentée par la suite par Paulina Apostolova [37]. Par la suite, deux présentations de radio-chimiothérapie, par encapsulation (Soizic Chevance [38]) ou par effet synergique (Malak Sabbah [39]), ont illustré l'intérêt des stratégies combinées. Une approche similaire, visant à augmenter l'efficacité de l'irradiation par nanoparticules a été présentée par Marine Le Goas [40, vidéo enregistrée]. Une combinaison technologique hadronthérapie avec boost intégré (Edoardo Mastella [41, vidéo enregistrée]) a complété la session. Par ailleurs, l'intérêt de la protonthérapie pour réduire la toxicité immunitaire a été évoquée par Julie Coupey [42].

Globalement, la session a permis de mettre en lumière l'effervescence régnant autour de deux axes majeurs, la radiothérapie FLASH et les radiothérapies combinées. Les mécanismes biologiques qui gouvernent les réponses de la tumeur et des compartiments de son environnement restent encore grandement à explorer afin d'améliorer et mieux prédire le rapport bénéfice thérapeutique/risque.

Techniques d'apprentissage et guidées par les données.

Dans sa présentation d'ouverture de la session, le Dr Charlotte Robert [43], de l'Institut Gustave-Roussy et de l'Université Paris-Sud, de l'unité INSERM UMR 1030, a présenté l'intérêt de la radiomique pour construire des modèles de caractérisation et de prédiction de la réponse thérapeutique des patients traités par immunothérapie et radiothérapie [44, 45]. Cette présentation a mis l'accent sur les résultats prometteurs obtenus par son équipe sur ce sujet, ainsi que sur les défis techniques, méthodologiques et pratiques qui restent à relever, en particulier sur les aspects d'intelligence artificielle et de disponibilité des données d'entraînement, pour faire en sorte que de tels modèles puissent un jour arriver en pratique clinique de routine [46].

Les trois premières présentations de jeunes chercheurs qui ont suivi étaient dédiées au développement de modèles mathématiques permettant respectivement : 1) de caractériser la réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie de gliomes de bas grades (Luis E. Ayala-Hernandez [47]) ; 2) de différencier une nécrose due à l'irradiation et une progression tumorale dans le cadre de métastases cérébrales traitées par radiochirurgie stéréotaxique (Beatriz Ocaña-Tienda [48]) ; et 3) d'évaluer la réponse tumorale à la radiothérapie grâce à l'analyse spatiale d'images précliniques d'ultrasons contrastées dynamiques (Dana Naser Tahboub [49]). Les trois présentations suivantes avaient notamment en commun de reposer sur l'utilisation de méthodologies à base de réseaux de neurones profonds. Le premier travail, présenté par Vincent Bourbonne [50], consistait à développer un modèle

prédictif de la toxicité pulmonaire chez les patients traités pour un cancer du poumon localement avancé par radiothérapie VAT (Volumetric Arc-Therapy), en exploitant, via un réseau de neurones profonds, les cartes de doses délivrées aux poumons lors du traitement. Le modèle développé faisait également l'objet d'une validation prospective renforçant la validité des résultats. Les deux autres travaux, présentés par Guillaume Sallé [51] et Yi-Heng Cao [52] respectivement, avaient comme point commun de présenter les résultats préliminaires obtenus dans leurs thèses concernant l'utilisation de techniques de synthèse d'images dans deux contextes différents. G. Sallé a utilisé un réseau génératif particulier d'apprentissage *one shot* c'est-à-dire à partir d'une seule image (plutôt que d'une grande base de données) afin de réussir l'insertion de tumeurs synthétiques dans des images de différentes modalités, pour améliorer le résultat d'algorithmes automatiques de segmentation d'images à travers ces modalités. Y-H. Cao pour sa part a présenté l'utilisation de réseaux génératifs adversaires pour synthétiser des images dynamiques de mouvement respiratoire spécifique au patient, afin de pouvoir envisager d'éviter une acquisition scanner 4D, très irradiante, dans le cadre de la planification d'un traitement par radiothérapie.

Les défis

À l'ère de la médecine personnalisée, les traitements par radiothérapie doivent être adaptés au risque et à la biologie intrinsèque de la tumeur de chaque patient. La cinquième session du workshop mettait ainsi la lumière sur les défis et les perspectives en médecine nucléaire.

Une première conférence a été donnée par le Dr Julie Nonnekens [53], de l'Institut Erasmus MC à Rotterdam (Pays-Bas) sur la nécessité et les défis actuels de la radiobiologie de la radiothérapie interne vectorisée. Le Dr Nonnekens a tout d'abord expliqué l'importance des connaissances en biologie dans l'appréhension des effets des rayonnements ionisants et a souligné l'apport de la radiobiologie dans la prédiction de l'efficacité thérapeutique et la diminution de la radiotoxicité. Elle a par la suite illustré son propos par les travaux de recherche sur la radiopeptidothérapie (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy* ou *PRRT*) des tumeurs neuroendocrines [54]. Dans ces travaux, l'analyse de la réponse à la radiothérapie, réalisée avec l'association de la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), l'IRM et l'histologie a montré une activation hétérogène de la réponse aux dommages de l'ADN dans la tumeur qui serait, au moins en partie, attribuée à l'expression différentielle des récepteurs à la somatostatine (SST2) dans la tumeur. Elle a aussi présenté la modélisation de la dose délivrée et la simulation, à l'aide de la plate-forme GEANT4-DNA, de l'induction des cassures double brins de l'ADN [55-57].

La conférence suivante, donnée par le Dr Mathieu Hatt [58], du LaTIM, INSERM, UMR 1101, à Brest, a mis l'accent sur l'historique et l'évolution de l'utilisation des techniques d'apprentissage-machine et de sciences des données dans le domaine spécifique de la radiomique [59]. M. Hatt a donné un aperçu des travaux fondateurs, dans les années 1990, de l'analyse d'images médicales à l'aide d'outils plus anciens comme l'analyse de texture et les approches mathématiques et -informatiques utilisées pour construire des modèles à partir des informations issues de l'imagerie. Il a ensuite décrit les améliorations progressives de l'utilisation de techniques de statistique et de modélisation de plus en plus performantes au cours des années 2010 pour extraire les informations pertinentes des images, puis construire des modèles diagnostiques ou prédictifs/pronostiques à partir de ces informations. Il a également mis l'accent sur les différents pièges et erreurs commises assez souvent par la communauté des chercheurs en radiomique sur ces aspects, et a terminé par l'évolution actuelle et les perspectives [60, 61] qui mettent clairement en lumière l'utilisation de l'apprentissage profond, c'est-à-dire les méthodes basées sur l'exploitation de réseaux de neurones (notamment à base de convolutions dans le domaine de l'imagerie) pour améliorer les performances [62, 63]. Néanmoins cette amélioration est aussi associée à des besoins plus élevés en termes de quantité de données d'entraînement, et la nécessité de développer des méthodologies dédiées pour expliquer et interpréter les modèles obtenus [64].

Conclusion

La complexité et l'hétérogénéité des tumeurs en interaction avec leur milieu environnant renvoie à la notion d'écosystème tel qu'il est défini en tant qu'ensemble composé de populations en interaction dans un biotope. Cette notion rencontre un écho particulier avec le concept de médecine personnalisée, visant à identifier et traiter chaque cancer en fonction de ses caractéristiques propres. Le workshop "Adaptation of the tumour and its ecosystem to radiotherapies" a permis d'appréhender les innovations dans le domaine des radiations ionisantes à même de répondre au besoin d'amélioration des traitements.

Les aspects biologiques gouvernant l'adaptation et l'acquisition de radiorésistance sont fondamentaux. La place de l'homéostasie tissulaire est apparue centrale, avec des contributions fortes du métabolisme, du niveau d'oxygénation et des réactions inflammatoires et immunitaires. D'un point de vue global, d'importantes innovations permettant d'augmenter la sélectivité des traitements ont vu le jour. Celles-ci reposent sur deux fondements alternatifs : le ciblage de populations d'intérêt via la radiothérapie interne vectorisée, ou l'irradiation à ultra-haut débit de dose ("Flash") qui exerce un effet différentiel entre cellules saines et tumorales. D'un point de vue adaptatif néanmoins, l'évolution spatiale et temporelle de l'écosystème tumoral indique à quel point un suivi multiparamétrique est primordial. En réponse, l'imagerie *in vivo* non-invasive (TEP, SPECT, IRM) semble être une approche clé. La cartographie des zones hypoxiques ou métaboliques commence à prouver sa fiabilité à définir et prédire la résistance des tumeurs, en lien avec une radiobiologie sous-jacente et cliniquement compréhensible. Une des perspectives qui a été mise en lumière à la fin du congrès est l'utilisation de l'intelligence artificielle basée sur les données médicales, en particulier l'imagerie. Ce faisant, il apparaît de plus en plus concevable de faciliter la mise en place à grande échelle de la reconnaissance de zones biologiques hétérogènes, avec pour corollaire la définition de schémas de traitements personnalisés.

Le réseau Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest remercie tous les soutiens académiques et industriels obtenus pour la réalisation de cette édition, en particulier celui de la Société Française du Cancer.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Intervenants et titres des présentations

1. Haug A, Division of Nuclear Medicine, Medical University of Vienna, Austria. "Clinical challenges and opportunities to reverse adaptation of the tumour and its ecosystem to radiotherapies".
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342.
3. Hicks RJ, Kwkkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G, Davies P, Hörsch D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):295-309.
4. Haug AR. PRRT of neuroendocrine tumors: individualized dosimetry or fixed dose scheme? *EJNMMI Res* 2020 Apr 15;10(1):35.
5. Staniszewska M, Fragoso Costa P, Eiber M, Klose JM, Wosniack J, Reis H, Szarvas T, Hadaschik B, Lücknerath

- K, Herrmann K, Fendler WP, Iking J. Enzalutamide Enhances PSMA Expression of PSMA-Low Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 2021 Jul 11;22(14):7431.
6. Rasul S, Hartenbach M, Wollenweber T, Kretschmer-Chott E, Grubmüller B, Kramer G, Shariat S, Wadsak W, Mitterhauser M, Pichler V, Vranka C, Hacker M, Haug AR. Prediction of response and survival after standardized treatment with 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 May;48(5):1650-1657.
 7. Feron O, Cancer Translational Research Lab, Pole of Pharmacology and Therapeutics, Institute of experimental and clinical research, UCLouvain, Belgium. "Getting Warburg to be right to improve radiotherapy efficacy".
 8. Corbet C, Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nat Rev Cancer*, 2017 Oct;17(10):577-593.
 9. Corbet C, Feron O. Cancer cell metabolism and mitochondria: Nutrient plasticity for TCA cycle fueling. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017 Aug;1868(1):7-15.
 10. Corbet, C, Bastien E, Santiago de Jesus JP, Dierge E, Martherus R et al. TGFβ2-induced formation of lipid droplets supports acidosis-driven EMT and the metastatic spreading of cancer cells. *Nat Commun* 2020 Jan 23;11(1):454.
 11. Dierge E, Debock E, Guilbaud C, Corbet C, Mignolet E, Mignard L, Bastien E, Dessy C, Larondelle Y, Feron O. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects. *Cell Metab* 2021 Aug 3;33(8):1701-1715.e5.
 12. Corbet C, Bastien E, Draoui N, Doix B, Mignon L, Jordan BF, Marchand A, Vanherck JC, Chaltin P, Schakman O, Becker OM, Riant O, Feron O. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. *Nat Commun* 2018 Mar 23;9(1):1208.
 13. Canha-Borges A, Institute of Investigation and Innovation in Health, University of Porto, Portugal. "Dissect the tumor microenvironment to battle cancer radioresistance and immune escape".
 14. Lode K, Faculty of Health Sciences. UiT – The arctic University of Norway, Tromsø, Norway. "Regulatory functions of cancer associated fibroblasts following radiation".
 15. Possenti L, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy. "In-vitro microvasculature-on-a-chip to study biological alterations due to radiotherapy".
 16. Pasquet N, Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, GIP Cyceron, Caen, France. "Overcoming hypoxia-induced radioresistance of glioblastoma cells by hadrontherapy".
 17. Chen J-W, Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), University of Namur, Belgium. "Determination of genes implicated in the resistance to proton beam therapy during the treatment of glioblastoma".
 18. Serban RM, Horia Hulubei National Institute for R&D in Physics and Nuclear Engineering (IFIN-HH, Magurele-Ifov, Romania. "Assessment of cellular response to internal radiotherapy delivered by Auger-electrons emissions".
 19. Lyng H, Oslo University Hospital, The Norwegian Radium Hospital, Department of Radiation Biology, Oslo, Norway. "Hypoxia imaging and tumour adaptation to radiotherapies".
 20. Hompland T, Hole KH, Ragnum HB, Aarnes EK, Vlatkovic L, Lie AK, Patzke S, Brennhovd B, Seierstad T, Lyng H. Combined MR Imaging of Oxygen Consumption and Supply Reveals Tumor Hypoxia and Aggressiveness in Prostate Cancer Patients. *Cancer Res* 2018 Aug 15;78(16):4774-4785.
 21. Hillestad T, Hompland T, Fjeldbo CS, Skingen VE, Salberg UB, Aarnes EK, Nilsen A, Lund KV, Evensen TS, Kristensen GB, Stokke T, Lyng H. MRI Distinguishes Tumor Hypoxia Levels of Different Prognostic and Biological Significance in Cervical Cancer. *Cancer Res* 2020 Sep 15;80(18):3993-4003.
 22. Hompland T, Fjeldbo CS, Lyng H. Tumor Hypoxia as a Barrier in Cancer Therapy: Why Levels Matter. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 28;13(3):499.
 23. Métivier C, CHU Nantes, CNRS, Inserm, CRCINA, University of Nantes, France. "In vitro and in vivo evaluation of a ⁶⁴Cu-radiolabelled anti-CD 138 antibody for Multiple Myeloma imaging and dosimetry".
 24. Dwiri F-A, Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, GIP Cyceron, Caen, France. "Longitudinal and multiparametric study of radiotherapy toxicities on healthy brain in the rat".
 25. Fantin J, Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, GIP Cyceron, Caen, France.

“Characterization of hypoxia in brain metastases from lung cancer: from the pre-clinical approach to the clinic”.

26. Jashari A, Alma Mater Europaea Campus College "REZONANCA", Prishtine, Republic of Kosovo. "99m Tc-Tektrotyd, the first radiopharmaceutical for NETs diagnosis at the Nuclear Medicine Service in Kosovo”.
27. Fontana G, National Center for Oncological Hadrontherapy (Fondazione CNAO), Pavia, Italy. “Apparent diffusion coefficient and high b-value Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as biomarkers for tumor response to re-irradiation with Carbon Ion Radiation Therapy for pelvic rectal recurrences: an explorative analysis”.
28. Marage L, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France. “Quantitative Magnetic Resonance Imaging during prostate radiotherapy treatment: preliminary study using a 0.35T MR-linac system”.
29. Bossis T, University of Paris-Saclay, CNRS/IN2P3, IJCLab, Orsay, France. “A portable gamma camera for the optimization of the patient dosimetry in radioiodine therapy of thyroid diseases”.
30. Vozenin M-C, Department of Radiation Oncology, Department of Oncology, Lausanne University Hospital and Lausanne University, Switzerland. "Irradiation at ultra-high dose rate: from the FLASH effect to clinical translation".
31. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, Poupon MF, Brito I, Hupé P, Bourhis J, Hall J, Fontaine JJ, Vozenin MC. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 16;6(245):245ra93.
32. Schüller A, Heinrich S, Fouillade C, Subiel A, De Marzi L, Romano F, Peier P, Trachsel M, Fleta C, Kranzer R, Caresana M, Salvador S, Busold S, Schönfeld A, McEwen M, Gomez F, Solc J, Bailat C, Linhart V, Jakubek J, Pawelke J, Borghesi M, Kapsch RP, Knyziak A, Boso A, Olsovcova V, Kottler C, Poppinga D, Ambrozova I, Schmitzer CS, Rossomme S, Vozenin MC. The European Joint Research Project UHDPulse - Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates. *Phys Med.* 2020 Dec;80:134-150.
33. Kacem H, Almeida A, Cherbuin N, Vozenin MC. Understanding the FLASH effect to unravel the potential of ultra-high dose rate irradiation. *Int J Radiat Biol.* 2022;98(3):506-516.
34. Reuvers T, Department of Radiology & Nuclear Medicine, Department of Molecular Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. “Adaptation of DNA damage repair using DNA-PKcs inhibitors as selective potentiation of peptide receptor radionuclide therapy”.
35. Kleinendorst S, Department of Medical Imaging: Nuclear Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands. “CAIX-targeted radionuclide therapy in immunodeficient and immunocompetent mouse models”.
36. Rodak M, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland. “Anti-HER2 2Rs15d nanobody labeled with 225Ac as a potential molecule for targeted alpha therapy”.
37. Apostolova P, Faculty of medical sciences, Goce Delcev University, Stip, Republic of North Macedonia. “Improving systemic radiotherapy with radioenhancing nanoparticles”.
38. Chevance S, Institut des Sciences Chimiques de Rennes - UMR6226 CNRS, University of Rennes, France. “From Ouzo effect to combined chemo-radio-therapies”.
39. Sabbah M, Laboratory of Oncology and Experimental Surgery, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. “Novel therapeutic combination strategies in non-BRAF mutant melanoma”.
40. Le Goas M, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Québec, Canada. "Improving systemic radiotherapy with radioenhancing nanoparticles”.
41. Mastella E, CNAO, National Center for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy. “In silico feasibility study of carbon ion radiotherapy with simultaneous integrated boost (CIRT-SIB) for head and neck adenoid cystic carcinoma”.
42. Coupey J, Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, GIP CYCERON, Caen, France. “Investigating the interest of proton therapy to obtund radiation-induced lymphopenia in a context of brain tumour irradiation: a preclinical study”.
43. Robert C, Molecular radiotherapy unit, Inserm, Gustave Roussy, University of Paris –Sud, France. “Radiomics for immune response characterization under RT treatment”.
44. Sun R, Sundahl N, Hecht M, Putz F, Lancia A, Rouyar A, Milic M, Carré A, Battistella E, Alvarez Andres E,

- Niyoteka S, Romano E, Louvel G, Durand-Labrunie J, Bockel S, Bahleda R, Robert C, Boutros C, Vakalopoulou M, Paragios N, Frey B, Soria JC, Massard C, Féré C, Fietkau R, Ost P, Gaipf U, Deutsch E. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of patients with cancer treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer* 2020 Nov;8(2).
45. Sun R, Limkin EA, Vakalopoulou M, Derclé L, Champiat S, Rong Han S, Verlingue L, Brandao D, Lancia A, Ammari S, Hollebecque A, Scoazec J-Y, Marabelle A, Massard C, Soria JC, Robert C, Paragios N, Deutsch E, Féré C. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 9, 2018, Pages 1180-1191.
 46. Derclé L, Henry T, Carré A, Paragios N, Deutsch E, Robert C. Reinventing radiation therapy with machine learning and imaging bio-markers (radiomics): State-of-the-art, challenges and perspectives. *Methods* Volume 188, 2021, Pages 44-60.
 47. Luis E. Ayala-Hernández, Departamento de Ciencias Exactas y Tecnología Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, Jalisco, Mexico. "A mathematical model of the low-grade gliomas response to chemotherapy and radiotherapy: Therapeutic implications".
 48. Beatriz Ocaña-Tienda, Mathematical Oncology Laboratory (MOLAB), Instituto de Matemática Aplicada a la Ciencia y la Ingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain. "Radiation necrosis vs progression in Brain Metastases treated with stereotactic radiosurgery: How to distinguish them using mechanistic mathematical models".
 49. Tahboub DN, Division of Radiotherapy and Imaging, The Institute of Cancer Research, London, United Kingdom. "Spatial analysis of preclinical dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) images for assessment of tumour response to radiotherapy".
 50. Bourbonne V, LaTIM UMR 1101 INSERM & Department of Radiation Oncology, University Hospital, Brest, France. "Development and prospective validation of a spatial dose pattern based model predicting acute pulmonary toxicity in patients treated with volumetric arc-therapy for locally advanced lung cancer".
 51. Sallé G, UMR 1101 Inserm LaTIM, UBO, IMT Atlantique & CHRU, Brest, France. "Synthetic tumor insertion using one-shot generative learning for cross-modal image segmentation".
 52. Cao Y-H, UMR 1101 Inserm LaTIM, UBO, IMT Atlantique & CHRU, Brest, France. "Patient-specific 4DCT respiratory motion synthesis using generative adversarial networks".
 53. Nonnekens J, Department of Radiology & Nuclear Medicine, Department of Molecular Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. "Radiobiology of targeted radionuclide therapy: necessity and current challenges".
 54. Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS, Haecck JC, Chicco D, Angotti C, Konijnenberg MW, de Jong M, Nonnekens J. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response. *Theranostics* 2021 Jan 1;11(2):491-505.
 55. Tamborino G, De Saint-Hubert M, Struelens L, Seoane DC, Ruigrok EAM, Aerts A, van Cappellen WA, de Jong M, Konijnenberg MW, Nonnekens J. Cellular dosimetry of [177Lu]Lu-DOTA-[Tyr3]octreotate radionuclide therapy: the impact of modeling assumptions on the correlation with in vitro cytotoxicity. *EJNMMI Phys* 2020 Feb 10;7(1):8.
 56. Tamborino G, Perrot Y, De Saint-Hubert M, Struelens L, Nonnekens J, Jong M, Konijnenberg MW, Villagrasa C. Modeling Early Radiation DNA Damage Occurring During 177Lu-DOTATATE Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2022 May;63(5):761-769.
 57. Tamborino G, Nonnekens J, De Saint-Hubert M, Struelens L, Feijtel D, de Jong M, Konijnenberg MW. Dosimetric Evaluation of the Effect of Receptor Heterogeneity on the Therapeutic Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Correlation with DNA Damage Induction and In Vivo Survival. *J Nucl Med* 2022 Jan;63(1):100-107.
 58. Hatt M, LaTIM, National Institute of Health & Clinical Sciences, University of Brest, France. "Data science and machine learning in radiomics: past, present, perspectives".
 59. Hatt M, Cheze Le Rest C, Tixier F, Badic B, Schick U, Visvikis D. Radiomics: Data Are Also Images. *Journal of Nuclear Medicine* September 2019, 60 (Supplement 2) 38S-44S.
 60. Da-Ano R, Visvikis D, Hatt M. Harmonization strategies for multicenter radiomics investigations. *Physics*

in *Medicine & Biology*, 2020, Volume 65, Number 24, 24TR02.

61. Schick U, Lucia F, Bourbonne V, Dissaux G, Pradier O, Jaouen V, Tixier F, Visvikis D, Hatt M, Use of radiomics in the radiation oncology setting: Where do we stand and what do we need? *Cancer/Radiothérapie*, Volume 24, Issues 6–7, 2020, Pages 755-761.
62. Hatt M, Cheze Le Rest C, Antonorsi N, Tixier F, Tankyevych O, Jaouen V, Lucia F, Bourbonne V, Schick U, Badic B, Visvikis D. Radiomics in PET/CT: Current Status and Future AI-Based Evolutions, *Seminars in Nuclear Medicine*, Volume 51, Issue 2, 2021, Pages 126-133.
63. Visvikis, D., Cheze Le Rest, C., Jaouen, V. et al. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 2630–2637 (2019).
64. Papadimitroulas P, Brocki L, Chung NC, Marchadour W, Vermet F, Gaubert L, Eleftheriadis V, Plachouris D, Visvikis D, Kagadi GCs, Hatt M, Artificial intelligence: Deep learning in oncological radiomics and challenges of interpretability and data harmonization, *Physica Medica*, Volume 83, 2021, Pages 108-121, ISSN 1120-1797.