



HAL
open science

**“ New Modalities in Cancer Imaging and Therapy ” XVe
édition de l’atelier organisé par le réseau “ Vectorisation,
Imagerie, Radiothérapies ” du Cancéropôle
Grand-Ouest, 5–8 octobre 2022, Erquy, France**

Françoise Léost, Jacques Barbet, Maryline Beyler, Michel Chérel, Grégory
Delpon, Emmanuel Garcion, Sara Lacerda, Nicolas Lepareur, Latifa
Rbah-Vidal, Loïg Vaugier, et al.

► **To cite this version:**

Françoise Léost, Jacques Barbet, Maryline Beyler, Michel Chérel, Grégory Delpon, et al.. “ New Modalities in Cancer Imaging and Therapy ” XVe édition de l’atelier organisé par le réseau “ Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies ” du Cancéropôle Grand-Ouest, 5–8 octobre 2022, Erquy, France. Bulletin du Cancer, 2023, 110 (12), pp.1322-1331. 10.1016/j.bulcan.2023.08.007 . hal-04279280

HAL Id: hal-04279280

<https://hal.science/hal-04279280v1>

Submitted on 29 Jan 2024

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.

« New Modalities in Cancer Imaging and Therapy » XVe édition de l'atelier organisé par le réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand-Ouest, 5–8 octobre 2022, Erquy, France

Françoise Léost¹, Jacques Barbet², Maryline Beyler³, Michel Chérel⁴, Grégory Delpon^{5,6}, Emmanuel Garcion⁷, Sara Lacerda⁸, Nicolas Lepareur⁹, Latifa Rbah-Vidal⁴, Loïg Vaugier^{5,6}, Dimitris Visvikis¹⁰

1. Cancéropôle Grand-Ouest, IRS-UN, 8, quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1, France
2. GIP Arronax, 44800 Saint-Herblain, France
3. Université de Brest, UMR CNRS-UBO 6521 CEMCA, 6, avenue V.-Le-Gorgeu, 29200 Brest, France
4. Nantes Université, Inserm, CNRS, Université d'Angers, CRCI²NA, Nantes, France 5. Institut de cancérologie de l'Ouest, département de physique médicale, boulevard Jacques-Monod, 44800 Saint-Herblain, France
6. Laboratoire SUBATECH, UMR 6457 CNRS-IN2P3, IMT Atlantique, 4, rue Alfred-Kastler, 44307 Nantes cedex 3, France
7. Université d'Angers, Inserm, CNRS, Nantes Université, CRCI²NA, Angers, France 8. Université d'Orléans, centre de biophysique moléculaire, CNRS UPR 4301, rue Charles-Sadron, 45071 Orléans cedex 2, France
9. Université de Rennes, Inrae, Inserm, CLCC Eugène-Marquis, institut nutrition, métabolismes et cancer (NUMECAN), UMR 1317, Rennes, France
10. Inserm, LaTIM, UMR 1101, IBSAM, UBO, UBL, 22, rue Camille-Desmoulins, 29238 Brest, France

Correspondance :

Françoise Léost, Cancéropôle Grand Ouest, IRS-UN, 8, quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1, France.
Francoise.leost@univ-nantes.fr

Résumé

La quinzième édition de l'atelier international organisé par le réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand-Ouest a porté sur les dernières avancées en radiothérapies interne et externe sous différents angles disciplinaires, chimie, biologie, physique et médecine, et sous différents champs thématiques volontairement variés : le rôle de l'intelligence artificielle, les nouveaux outils pour l'imagerie et la radiothérapie externe, les aspects théranostiques, les molécules et agents de contraste, les vecteurs pour les thérapies combinées innovantes et l'utilisation des particules alpha en thérapie.

Mots clés : Radiothérapie interne, Radiothérapie externe, Imagerie, Alpha-immunothérapie, Théranostic, Vecteurs

Introduction

La quinzième édition de l'atelier 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 et radiothérapeutes, provenant de seize pays. Elle a porté sur les dernières avancées en radiothérapies interne et externe sous différents champs thématiques volontairement variés : le rôle de l'intelligence artificielle, les nouveaux outils pour l'imagerie et la radiothérapie externe, les aspects théranostiques, les molécules et agents de contraste, les vecteurs pour les thérapies combinées innovantes et l'utilisation des particules alpha en thérapie. On a pu ainsi percevoir le foisonnement actuel dans les recherches, fondamentales, précliniques et cliniques ainsi que la complémentarité des approches, de l'imagerie aux radiothérapies.

L'intelligence artificielle

L'intelligence artificielle peut permettre de répondre à des questions cliniques et précliniques et d'aller plus vite et de manière plus homogène que dans un certain nombre de tâches réalisées par l'humain, comme l'a montré le Professeur Jean-Emmanuel Bibault, chercheur en intelligence artificielle et oncologue radiothérapeute (Hôpital européen Georges Pompidou, Paris) [1]. En médecine, les domaines d'application sont très vastes, et concernent l'épidémiologie [2,3], le dépistage [4], le diagnostic, le traitement [5], la prédiction [6,7] et l'évaluation de la réponse thérapeutique ou encore le suivi post-traitement [8]. Dans la perspective d'une médecine personnalisée, l'intelligence artificielle aura un impact majeur dans les années à venir, modifiant les prises en charge cliniques et les rôles des professionnels [9]. En radiothérapie, ces nouveaux outils extrêmement séduisants commencent à être déployés pour la délimitation des organes et des lésions et pour l'optimisation des processus dosimétriques par exemple. L'intelligence artificielle permet d'aborder des tâches que l'humain maîtrise mal, notamment la prise en compte de paramètres multiples pour la prédiction de l'évolution de la maladie, l'évaluation des chances de guérison, des chances de survie à telle ou telle échéance dans le but de personnaliser les soins et éviter des traitements agressifs inutiles. Cependant, il faut faire preuve d'une grande prudence et rigueur pour le transfert de ces outils vers une utilisation clinique. En plus des dérives éthiques possibles, un risque de perte de compétence et d'incapacité à enseigner, voire contrôler en cas de généralisation de l'automatisation des tâches, notamment en anatomopathologie, existe. Actuellement – hors délimitation d'organes à risque – aucun outil d'intelligence artificielle n'est validé dans le déroulement des opérations nécessaires à la radiothérapie.

Les nouveaux outils pour l'imagerie et la radiothérapie externe

De nouveaux outils très prometteurs pour l'imagerie fonctionnelle voient le jour, comme la Tomographie par Émission de Positons (TEP) corps entier, domaine d'expertise du Docteur Kuangyu Shi (Département de médecine nucléaire, Université de Bern, Suisse) [10] et en particulier les développements récents des détecteurs ayant permis l'augmentation du champ de vue axial en TEP (actuellement les champs de vision axiaux font 106, 112 et 194 cm) [11]. La sensibilité est augmentée d'un facteur 15 par rapport aux TEP classiques et l'amélioration de la mesure de temps de vol porte à plus de 40 fois cette augmentation. Les champs d'applications de cette technologie sont variés, comme la réduction de la dose absorbée par le patient (avec un intérêt notamment en pédiatrie), la diminution importante des temps d'acquisition permettant d'envisager des acquisitions en apnée ou encore la possibilité d'acquisitions à des temps tardifs. Cependant, l'augmentation du champ de vue longitudinal pose des problèmes de reconstruction, de correction (diffusion, atténuation, artéfacts), d'homogénéité, d'harmonisation et de stockage des données. L'intelligence artificielle est largement utilisée pour répondre à ces enjeux propres à la médecine nucléaire et plus particulièrement à l'imagerie TEP corps entier [12–14]. D'autres évolutions pour l'imagerie TEP concernent le développement d'un nouveau détecteur basé sur un scintillateur liquide opaque, présenté par Adrien Hourlier [15]. Ces liquides opaques augmentent la diffusion des photons au point de les confiner pour permettre la détection des photons secondaires par des réseaux de fibres optiques. Enfin une nouvelle approche basée sur les méthodes d'apprentissage profond (Deep Learning) pour la reconstruction en TEP corps entier, développée par Venkata Sai Sundar Kandarpa [16], semble prometteuse. Si la reconstruction complète par réseau de neurone (DeepPET) semble difficile, l'application de l'intelligence artificielle à des reconstructions conventionnelles de basse résolution est possible (C-DenseNet).

La radiothérapie adaptative basée sur la réponse tumorale [17] est une technique qui a fait ses preuves. Une étude menée il y a une dizaine d'années a montré l'intérêt de définir par imagerie TEP, un volume cible biologique, représentatif de l'hypoxie, en radiothérapie externe [18]. L'utilisation de ces images dans la préparation des traitements de radiothérapie pose des questions en termes d'imagerie (choix du traceur, volume partiel, évolution temporelle...), de planimétrie (définition du volume biologique, choix de la dose...), de la délivrance (évolution temporelle, gradients de dose...). Face à ces défis et limitations, le Professeur Iuliana Toma-Dasu (Département de physique médicale, institut Karolinska, Université de Stockholm, Suède) [17] a développé une approche basée sur l'imagerie TEP pour personnaliser les traitements [19], montrant qu'au-delà de la définition d'un volume cible biologique, l'imagerie fonctionnelle pouvait guider l'optimisation et l'adaptation des traitements de radiothérapie [20].

L'impact dosimétrique des mouvements intra-fraction dans le cadre des traitements de radiothérapie prostatique avec hypo-fractionnement sévère a été évalué par Francesca di Franco [21]. Les variations de géométrie de la prostate chez quinze patients ont été analysées en inter-fraction et intra-fraction en radiothérapie ultra-hypofractionnée. La variation prostatique intra-fraction était évaluée par sonde échographique transpérinéale [22]. Les variations inter-fractions de la position, voire du volume de la prostate en fonction des variations de la vessie et du rectum, sont déjà connues. Cependant, les mouvements intra-fractions peuvent être non négligeables. En ce sens, il pourrait être intéressant de disposer d'un dispositif de surveillance de la prostate en temps réel, d'autant plus si le temps de la séance est long. La réduction drastique du nombre de séances impose une plus grande maîtrise des mouvements des organes pendant la délivrance, en temps réel. Dans un second temps, le dispositif étudié par l'équipe du Centre Léon Bérard pourrait diminuer les marges d'incertitude de repositionnement.

Des nouvelles modalités d'irradiation externe apparaissent. La thérapie par capture de neutrons par le bore, BNCT pour Boron Neutron Capture Therapy, voit de nouveaux développements et la radiothérapie à ultra-haut débit de dose, communément appelée radiothérapie Flash, est une innovation récente. La BNCT est une forme de radiothérapie qui combine le ciblage et l'irradiation externe. Un composé à base de bore 10 est accumulé sélectivement à l'intérieur des cellules tumorales et le patient est ensuite irradié par des neutrons. Les neutrons sont capturés par le bore, ce qui entraîne l'émission de particules alpha et d'ions lithium à transfert d'énergie linéaire (TLE) très élevé, qui endommagent exclusivement les cellules contenant du bore et non les cellules voisines. Maria Pedrosa-Riveira [23] a obtenu des résultats prometteurs sur différentes lignées cellulaires. Elle développe la radiobiologie et la dosimétrie de la BNCT. De plus, elle a expliqué que le développement récent d'accélérateurs pourrait permettre d'investiguer plus largement le potentiel de la BNCT dans le futur. Enfin, Gaëlle Saade [24], dont les recherches sont axées sur la radiobiologie en hadronthérapie Flash, a étudié la croissance d'embryons de poisson-zèbre après irradiation avec un faisceau de protons. Elle a observé une moindre toxicité des irradiations en ultra-haut débit de dose comparativement à un débit de dose conventionnel qui va dans le sens des observations antérieures d'une réduction des effets secondaires avec maintien de l'effet antitumoral en radiothérapie Flash [25].

Les aspects théranostiques

L'approche théranostique est devenue incontournable pour une médecine de précision, adaptée à chaque patient, comme l'a illustré le Docteur Gilbert Fruhwirth (Comprehensive Cancer Centre, King's College, Londres) [26] au travers des avancées dans le domaine du théranostic et de la médecine personnalisée. Les progrès réalisés dans plusieurs domaines, y compris, mais sans s'y limiter, les

nouvelles thérapies, les différentes modalités d'imagerie, les méthodes omiques et les modalités d'administration, ont tous contribué au développement d'un nombre croissant d'approches théranostiques dans le but de rendre la médecine de précision possible et disponible. Le Docteur Fruhwirth s'est notamment focalisé sur les opportunités offertes par l'imagerie moléculaire pour le suivi en immuno-thérapie, et tout particulièrement dans les thérapies cellulaires (transfert adoptif de cellules, cellules CAR-T), afin d'identifier les patients susceptibles de répondre à un traitement donné et de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique à adopter. Le cancer de la thyroïde est sans doute celui qui a bénéficié depuis le plus longtemps du théranostic avec l'imagerie de la thyroïde et la radiothérapie à l'iode-131. Aujourd'hui, le $[^{18}\text{F}]\text{BF}_4^-$ se développe pour l'imagerie TEP [27] de cellules exprimant le symport sodium/iodure (NIS). Les essais cliniques de thérapie de cancer de prostate avec les inhibiteurs du PSMA associent toujours imagerie au gallium-68 à la thérapie au lutétium-177 ou actinium-225, même si de futures corrélations avec les résultats de l'analyse TEP sont nécessaires pour affiner les critères de sélection et ainsi optimiser la prise en charge thérapeutique [28]. De plus, le développement des thérapies cellulaires, cellules gamma-delta T, cellules CAR-T, etc., serait facilité par le « cell tracking » [29]. Si ces thérapies cellulaires ont montré leur efficacité en hématologie, elles peinent face aux tumeurs solides. Le marquage de ces cellules avec, par exemple, des bisphosphonates encapsulés marqués au zirconium-89 est une possibilité [30], mais l'introduction de gènes rapporteurs comme celui du NIS avec comme traceur $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TCO}_4^-$ ou $[^{18}\text{F}]\text{BF}_4^-$ devrait permettre de suivre le devenir des cellules sur un temps plus long.

Les travaux de recherche dans le domaine du théranostic sont variés et pluridisciplinaires, tant en termes d'agents utilisés que de cibles. Marcelina Abal Sanisidro [31] s'intéresse à la caractérisation et aux applications potentielles d'un nanosystème bioluminescent biodégradable utilisable *in vitro* et *in vivo*, basé sur l'activation d'une protéine bioluminescente fixée à la surface de nanosystèmes construits à partir de sphingomyéline (SNs). Ces SNs peuvent émettre de la lumière jusqu'à douze mois, ce qui confirme leur fonctionnalité. Eva-Alexandra Salvanou [32] développe des nanoparticules magnétiques, à base d'oxyde de fer. Ces nanoparticules ont ensuite été enrobées avec de l'alginate puis recouvertes d'une couche de polymère de polyéthylène glycol (PEG) et fonctionnalisées par un anticorps pour cibler les cellules tumorales, puis radiomarquées au gallium-68 et au lutétium-177, afin d'étudier leur biodistribution, ainsi que leur efficacité. Ivan Hawala [33], développe des traceurs multimodaux en utilisant un nouvel agent chélatant acyclique trifonctionnalisé, permettant de greffer un agent de ciblage et un photosensibilisateur pour la thérapie photodynamique. Plusieurs dérivés de ce ligand ont été radiomarqués au gallium-68 et leurs propriétés évaluées, notamment *in vivo*. Fatemeh Madani [34] étudie des nanoparticules de poly (acide lactique-co-glycolique) (PLGA) recouvertes de poloxamère dans un modèle de rats porteurs d'un glioblastome, pour la délivrance d'agents de chimiothérapie. Chez des rats Wistar porteurs du glioblastome C6, implanté dans le lobe frontal droit du cerveau, après administration intraveineuse des nanoparticules une efficacité antitumorale est observée. Ines Costa [35], a comparé les effets radiobiologiques des émetteurs Auger et des émetteurs β^- sur des cellules transfectées par le symporteur NIS et visait à corrélérer la dose absorbée et la radiotoxicité. Au niveau cellulaire, l'avantage va aux émetteurs Auger (123I). Catarina Pinto [36] a rapporté l'utilisation du cuivre 64 sous forme de chlorure de cuivre ($[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$) pour l'imagerie et la thérapie du cancer de la prostate et du glioblastome, tumeurs connues pour capter efficacement le cuivre, sur des modèles de sphéroïdes multicellulaires. Ces recherches expérimentales dans de nombreux modèles différents ont permis de montrer l'intérêt de confronter la localisation des agents thérapeutiques par imagerie et l'efficacité thérapeutique.

Les molécules et agents de contraste

Le Docteur Kristina Djanashvili (Delft University of Technology, Pays-Bas) [37] a présenté le potentiel des nanoparticules pour des applications théranostiques [38]. Des nanoparticules poreuses, de type zéolithe, peuvent accueillir des cations métalliques avec des propriétés physiques variées. Les récents travaux du groupe du Docteur Djanashvili illustrent la polyvalence de ces systèmes et leur potentiel d'application en Imagerie par résonance magnétique (IRM), en imagerie optique et en médecine nucléaire en les chargeant respectivement de gadolinium paramagnétique, d'euporium luminescent et de zirconium-89/cuivre-67 radioactifs [39,40].

Le développement de radiopharmaceutiques pour l'imagerie nucléaire ciblée (TEP ou Tomographie par émission monophotonique, TEMP) aborde différents domaines d'expertises. Le choix des radiométaux et des chélatants nécessaires pour les transporter sont primordiaux pour l'application visée et pour assurer une utilisation sûre et efficace des radiopharmaceutiques mais le choix du vecteur biologique reste déterminant pour le ciblage. Ces choix doivent être effectués en relation avec le vecteur biologique considéré (petite molécule, peptide, anticorps...). Pour une imagerie ciblée, Hanadi Nahas [41] a décrit la synthèse de peptides hépatotrope dérivés du George Baker (GB) virus A (GBVA10-9) et de la protéine circumsporozoïte du plasmodium berghei (CPB) radiomarqués avec le gallium-68 et le cuivre-64 pour l'imagerie TEP avec à l'appui les premiers résultats *in vitro*. Marie Hautière [42] a illustré la capacité du radio-immunoconjugué [⁸⁹Zr]-xiRA63-mAb à traverser la barrière hémato-tumorale. Plus particulièrement, l'accent a été mis sur le fort potentiel de l'imagerie immunoTEP utilisant les récepteurs de l'endothéline A en tant que biomarqueurs pour le diagnostic des cellules souches de glioblastome dans un modèle préclinique. Marie Leroy [43] s'intéresse au ciblage de CXCR4, surexprimé dans 23 types de cancers humains, avec des vecteurs organiques synthétiques. Ces vecteurs ont l'avantage de permettre une préparation plus facile et une pharmacocinétique plus rapide des radioconjugués correspondants. Le vecteur AMD070 et un dérivé ont été choisis comme vecteurs organiques et ont été couplés au te1pa, un excellent chélateur bifonctionnel du cuivre-64 (⁶⁴Cu). Le radiomarquage au ⁶⁴Cu et la purification des radiopharmaceutiques correspondants ont été optimisés grâce à des procédures simples et rapides. Des études *in vitro* sont en cours pour évaluer l'efficacité de cette stratégie de greffage sur le ciblage du CXCR4.

Le développement de nouveaux chélates reste un axe majeur de recherche. Carolina Gobbi [44] utilise différents synthons bisphosphinoamine (PNP) pour la radiochélation du ^{99m}Tc. La variation des substituants sur le phosphore permet de moduler les propriétés biologiques du radioconjugué en termes d'efficacité du radiomarquage mais aussi des performances *in vivo*. Le Professeur Gyula Tircsó [45] travaille sur la conception de nouveaux chélatants macrocycliques pour la complexation de Mn²⁺, un cation qui est à la fois intéressant pour l'imagerie IRM et l'imagerie TEP. Il a démontré l'importance des études physicochimiques dans la phase de sélection des (radio)chélates. De ces études, un chélatant du Mn²⁺ (PC2ABnp^{CO2H}) a pu être sélectionné et conjugué à un Affibody sélectif du récepteur HER2+ pour le ciblage du cancer du sein. Florent Magot [46] s'intéresse à l'imagerie TEP du chondrosarcome, une forme fréquente de tumeur osseuse. L'objectif est le développement de radiotraceurs TEP dérivés du cyclame et du cyclène bi-fonctionnalisés par une fonction ammonium quaternaire capable de se lier aux charges négatives des protéoglycanes du cartilage. Les bioconjugués ont été radiomarqués au cuivre-64. L'imagerie TEP préclinique *in vivo*, d'un chondrosarcome SWARM implanté en orthotopique chez le rat, a mis en évidence l'accumulation du radiotraceur dans le chondrosarcome et le cartilage dès vingt minutes après l'injection. Parmi l'ensemble des radiotraceurs évalués, le [⁶⁴Cu]Cu-NTP 15-5 ([⁶⁴Cu]Cu-N-(triéthylammonium)-3-propyl-[15]ane-N5), apparaît comme le meilleur candidat. Dans la continuité de ce travail, des complexes de gallium-68 ont également été synthétisés en raison de la plus grande disponibilité de ce radio-isotope. Les études de stabilité sont en cours. Enfin, Lucie Arnaud [47] synthétise des analogues radio-iodés et radio-fluorés de l'olutasidenib (FT-2102), en tant qu'outils pour l'imagerie non invasive par TEMP ou TEP. L'olutasidenib est un

inhibiteur de la mDH1, une enzyme métabolique fréquemment mutée dans de nombreux cancers humains, notamment le gliome, la leucémie aiguë myéloïde (LAM), le chondrosarcome (CHS) et le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI). La stabilité des deux radiotraceurs obtenus a été évaluée en solution saline et dans le sérum de souris. Les évaluations *in vitro* et *in vivo* dans des modèles de gliome et de chondrosarcome sont en cours.

Les vecteurs pour les thérapies combinées innovantes

Il est complexe de définir une entité causale au cancer quelle qu'elle soit qui définirait par là même l'évolution de la maladie (à la différence des maladies infectieuses). Si des caractéristiques des cancers sont connues comme autant de symptômes à combattre, alors l'hétérogénéité tumorale, l'instabilité génomique ou encore les contributions de multiples contingents stromal, inflammatoire, immunitaire, vasculaire, corrompus ou coopérants contribuent à l'évolution de la pathologie qui doit être perçue comme un écosystème évolutif donc difficile à combattre. De fait, des combinaisons thérapeutiques associant chirurgie, chimioradiothérapie, immunostimulation, ou d'autres thérapies ciblées, appuyées sur des outils de médecine de précision ou personnalisée pourraient conduire à un meilleur contrôle du processus tumoral et à son éradication définitive.

L'interface chimie-biologie associant biochimie des peptides, développement de vecteurs biomimétiques et compréhension du comportement de ces mêmes vecteurs à l'interface nano-bio pour une visée thérapeutique des cancers est à considérer. Le Docteur Prisca Boisguérin (PhyMedExp, Montpellier) [48] a évoqué l'intérêt des siARNs dans les applications thérapeutiques avec un nombre toujours croissant des thérapies approuvées sur le marché. Elle a défini dans ce contexte l'intérêt de nanovecteurs innovants appelés « WRAP-based nanoparticules ». Certains peptides amphipatiques (dit WRAP) riches en tryptophane (W-) et en arginine (R-) sont en effet capables de former des nanoparticules stables (dites PBN pour « peptide-based nanoparticules ») pour la délivrance de siRNA [49,50]. Un ensemble d'arguments physicochimiques et d'évaluations *in vitro* et *in vivo* démontre de façon solide l'efficacité et le mode d'action de ces nanovecteurs synthétiques à base biologique. De manière intéressante, elle a souligné leur capacité à agir au travers de cocktails de siARNs pouvant par là même démontrer la versatilité du système (comme analogie avec les vaccins à ANRM récemment appliqués) comme autant de possibilités pour une médecine plus précise ou personnalisée [51]. Enfin du routage *in vitro* en passant par le ciblage subcellulaire (dont la mitochondrie) [52] jusqu'aux évaluations *in vivo* en cours, les possibilités combinatoires sont encore à définir dont des associations à la radiothérapie interne vectorisée ou des approches d'immunostimulation sans oublier le possible besoin de développer des stratégies de relargage sur le long terme de ces nanovecteurs stables notamment dans des implants micro-nanostructurés pour certaines applications cliniques dont la fenêtre thérapeutique le nécessite [53–55].

Pedro Cruz Nova [56] s'intéresse au développement et à l'évaluation préclinique d'un système bifonctionnel de chimio/radiothérapie ciblée à base de nanoparticules de PLGA encapsulant le régorafenib (désactivateur tumoral inhibiteur de plusieurs kinases notamment utilisé dans le cancer colorectal), fonctionnalisées par un ligand du CXCR4 et radiomarquées au lutetium-177 (¹⁷⁷Lu). Le système [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-PLGA(RGF)-CXCR4L, d'environ 300 nm, est alors décrit sur le plan de la physicochimie et de son efficacité sur des cellules colorectales HCT116 *in vitro* et dans un modèle *in vivo* en injection sous-cutanée. La capacité de ciblage tumoral du système et sa stabilité sont avérées tout en posant les questions de la dosimétrie et de la toxicité réglementaire en amont de son développement applicatif. Kamil Wawrowicz [57] développe des nanoparticules de platine marquées à l'iode-125 (¹²⁵I) pour une chimio/radiothérapie combinée du cancer hépatocellulaire associée à l'émission d'électrons Auger. La capture et l'efficacité antitumorale de ces nanoparticules sont notamment évaluées *in vitro*

sur des cellules de cancer hépatocellulaire. Un lien de coïncidence ou de cause à effet avec le stress mitochondrial, la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS) et le niveau intracellulaire de glutathion est établi quant aux mécanismes sollicités. La question de l'atteinte nucléaire des cellules ciblées et des adduits à l'ADN du fait de l'utilisation du platine est posée parmi les mécanismes également à investiguer. Kinga Zelechowska-Matysiak [58] a exposé l'utilité et l'utilisation de radiobioconjugués multimodaux de doxorubicine/¹⁹⁸Au (DOX-PEG-¹⁹⁸AuNPs-PEG-Tmab) pour la radiothérapie ciblée des cancers HER2+. Elle a décrit la synthèse de nanoparticules d'or radiobioconjuguées contenant dans une seule structure un émetteur β-, un agent chimiothérapeutique et un élément de ciblage. Les caractéristiques physicochimiques ainsi que l'efficacité *in vitro* (viabilité cellulaire, apoptose, cycle cellulaire, formation de sphéroïdes) et dans un modèle murin (SKOV-3) *in vivo* (après administration intraveineuse ou intratumorale) ont été décrites. Rosa Bellavita [59] s'intéresse au développement et à l'application de nanofibres « intelligentes » à base de peptides auto-assemblés pour la délivrance ciblée de médicaments dans le cancer du sein triple-négatif. Après le design des nanofibres (incluant les peptides auto-assemblés et un linker sensible à la MMP9 permettant alors la libération de doxorubicine), les processus de préparation et d'assemblage ont été décrits dans différentes conditions de formulation. La stabilité des nanofibres de 12 nm de diamètre et 150 nm de longueur montre une dépendance à la dilution, à la force ionique et au pH. L'évaluation biologique *in vitro* sur des cellules MDA-MB-231 a inclus des études de biodistribution subcellulaire et notamment nucléaire de la doxorubicine par imagerie spectrale, des études de capture et d'efficacité. Les questions de la délivrance locale, de la toxicité et de l'utilisation de nanofibres plutôt que de nanoparticules ont été discutées. Les glioblastomes présentent deux situations cliniques qui sont les tumeurs inopérables non résécables et les tumeurs réséquées avec cavité d'exérèse et occurrence systématique de récidives dans les marges de ces cavités. Prévenir les rechutes en créant au sein de ces cavités d'exérèse une situation non permissive au travers de bio-implants interactifs est ici une piste de recherche. En considérant les cellules cancéreuses de type souche et une stratégie différenciante afin de les conduire à un statut prolifératif plus sensible aux radiations (stratégies combi-nées), Amel Djoudi a développé un hydrogel nanocomposite, à base d'acide hyaluronique et de poloxamer, pouvant libérer de manière prolongée la protéine BMP-4 pré-encapsulée dans des nanoparticules d'acide poly-lactique-co-glycolique (PLGA) [60] pour le traitement locorégional du glioblastome. Des études de libération et d'activité *in vitro* ont révélé que l'hydrogel pouvait fournir une libération prolongée de BMP-4 active jusqu'à 30 jours. Une étude de biocompatibilité *in vivo* a confirmé l'innocuité de la bonne acceptation des implants en amont d'études d'efficacité. Des modifications de l'hydrogel pour obtenir une température de gélification encore mieux adaptée à la stratégie sont envisagées. L'association à la radiothérapie demeure à tester. Deux explications clefs de l'échec du traitement des glioblastomes sont l'hétérogénéité tumorale et la niche péri-tumorale infiltrée, la rechute étant toujours observée dans la zone péri-tumorale et trouvant son explication dans les cellules infiltrantes. En conséquence, l'interaction entre la localisation initiale de la tumeur et le microenvironnement péri-tumoral en zone saine définissent une cible cruciale dans l'objectif de développer des thérapies plus curatives et de prévenir la récurrence. Par l'utilisation de méthodes transversales et en posant la question des repères microenvironnementaux, ici chimio-attractif (mais qui auraient pu être différenciant ou immunostimulant), Rodolfo Molina-Pena a contribué à développer, notamment dans le cadre du projet européen Euronano-med-III « Gliosilk », et à tester des éponges poreuses lyophilisées composées de fibroïne de soie, d'acide hyaluronique et d'héparine, et chargée en SDF-1α comme leurre tumoral micro-environnemental en zone confinée et contrôlée [61]. Par une batterie de bio-essais *in vitro* et le développement de modèles appropriés de résection/implantation intracavitaire *in vivo* en orthotopique. Rodolfo Molina-Pena a démontré la capacité des nano-implants interventionnels bio-interactifs à induire des migrations directionnelles de cellules cancéreuses exprimant le CXCR4 et répondant au SDF-1α, à être colonisés *in vivo* par diverses

populations cellulaires au sein du parenchyme cérébral et à induire des réponses locorégionales en zone implantée. Si l'association à la radiothérapie demeure à investiguer, l'étude de biocompatibilité *in vitro* et *in vivo* à court et long terme a confirmé la bonne acceptation des éponges constituant alors une plateforme thérapeutique intracavitaire dont les compétences définitives demeurent à être étudiées au-delà de la chémoattraction et du signal initialement proposé. Les études de survie et d'association à la radiothérapie sont encore à compléter. Les pistes de synergie avec l'immunostimulation ou l'immuno-intervention ont été discutées.

L'utilisation des particules alpha en thérapie

L'histoire de l'utilisation des radionucléides émetteurs de particules alpha en thérapie a débuté dès la découverte des émissions alpha par Ernest Rutherford avec le radium et ses effets sur l'organisme humain découverts par Pierre et Marie Curie et va jusqu'aux études précliniques et cliniques récentes. Le Docteur Nicolas Chouin (CRCl²NA, Nantes) l'a rappelé et montré que les études confirment le potentiel des émetteurs alpha. Le transfert d'énergie linéique élevé rend ces particules alpha efficaces aussi bien sur des cellules isolées et des lésions de très petite taille que sur des cellules résistantes, cellules souches cancéreuses ou cellules en état d'hypoxie par exemple. Leur faible parcours dans les tissus (< 100 μ m) permet aussi de limiter l'irradiation des tissus sains. Il a également insisté sur la forte toxicité et sur les aspects complexes des calculs de doses absorbées [62]. Des avancées majeures ont été obtenues dans le domaine de l'utilisation médicale des particules alpha [63,64]. Le chlorure de radium-223 (Xofigo) est aujourd'hui commercialisé pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales. Plusieurs radionucléides émetteurs de particules alpha peuvent être utilisés, mais leur nombre reste limité. Les recherches en cours portent essentiellement sur des métaux comme l'actinium-225, le plomb-212 comme générateur de bismuth-212, le thorium-227 et le terbium-149, alors que le bismuth-213 est moins fréquemment utilisé. Des recherches prometteuses portent également sur l'astate-211 [65] dont la chimie a récemment fait de grands progrès. La disponibilité de ces radionucléides, encore problématique, les aspects chimiques nécessaires à leur vectorisation et les caractéristiques de décroissance et de générations de descendants radioactifs de chacun des éléments disponibles ont été présentés par le Docteur Romain Echeynne (CRCl²NA, Nantes) [66].

Concernant les aspects de dosimétrie, Jonathan Tranel [67] a évalué la distribution de doses absorbées dans le ciblage des fibroblastes du microenvironnement tumoral ou directement des cellules tumorales lorsque le vecteur est marqué par du lutétium-177 ou de l'actinium-225, montrant que le ciblage des fibroblastes juxtatumoraux par un émetteur bêta est plus efficace. Victor Levrague [68] a décrit une analyse de micro-dosimétrie par Monte-Carlo dans un modèle à trois dimensions en tenant compte des différents aspects de l'irradiation (dose à la membrane, dose au noyau, irradiation croisée, etc.). Enfin, Alexis Doudard [69] s'intéresse à la dosimétrie alpha *in vitro* à l'aide d'un système de détection à base de semi-conducteurs sur des modèles cellulaires irradiés par le plomb-212/bismuth-212 et le radium-223.

Des approches biologiques cellulaires et animales montrent les possibilités étendues de la thérapie vectorisée alpha et précisent les mécanismes mis en jeu. Charlotte Jacquet [70] a montré l'impact différentiel d'un anticorps anti-CD138 marqué à l'astate-211, produit par le cyclotron Arronax, sur quatre lignées tumorales (myélome multiple, carcinomes mammaires et du côlon, mélanome). Elle a souligné l'impact radiobiologique sur le cycle cellulaire, l'apoptose et les dommages à l'ADN et mis en exergue la surexpression de molécules directement impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire. Nina Laurent [71] s'est focalisée sur la thérapie ciblée alpha de cellules circulantes cancéreuses, modèles de ciblage de la cellule isolée. Ses expérimentations montrent en particulier la variation du phénotype de ces cellules circulantes et donc de la nécessaire caractérisation des

antigènes à cibler. Enfin Loris Roncali [72] a montré les bons résultats obtenus *in vivo* dans un modèle murin immunocompétent de glioblastome à l'aide d'un anticorps anti-CD138 couplé à l'astate-211. Les escalades d'activité injectée en locorégional montrent une survie de 80 % des souris à 160 jours pour une activité injectée de 100 kBq (35 jours de survie médiane pour les contrôles non traités). De plus, les résultats préliminaires d'expériences de réinjection de cellules de glioblastome dans l'hémisphère controlatéral d'une souris traitée montrent la présence d'un phénomène de protection à la reprise tumorale. Alexandre Lugat [73] a évalué un modèle préclinique de métastases hépatiques mimant celles existantes chez l'humain dans le cadre des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Ce modèle de métastase hépatique est suivi par IRM et imagerie phénotypique TEP réalisée à l'aide d'un analogue de la somatostatine (DOTATOC) couplé au gallium-68. L'imagerie met clairement en évidence la présence de métastases qui expriment l'antigène ciblé. La radiothérapie interne vectorisée utilisant le DOTATOC couplé à l'actinium-225 montre une médiane de survie supérieure chez les souris traitées avec 120 kBq par rapport au groupe contrôle.

L'utilisation des particules alpha dans le domaine médical doit donc prendre en compte un ensemble de paramètres allant de la disponibilité des radionucléides émetteurs de particules alpha, à la chimie et à la physique dosimétrique pour établir les relations dose-effet. L'évaluation des effets de ces particules à l'échelle cellulaire ainsi que dans des modèles se poursuit alors que le nombre d'études cliniques en préparation et en cours s'accroît. Un point particulier doit être souligné sur la notion d'implication d'une immunité, démontrée à l'échelle cellulaire *in vitro* et confirmée par les résultats précliniques en thérapie alpha, particulièrement dans le glioblastome. Les résultats présentés sont très encourageants pour la poursuite du décryptage des mécanismes radiobiologiques alpha induits et permettent d'envisager des associations thérapeutiques favorisant cette réponse immunitaire.

Conclusion

Cette édition de l'atelier international a reflété l'actuel regain d'optimisme dans la prise en charge des cancers. Les pistes récentes sont nombreuses et les progrès sont réels. Le séminaire, avec son foisonnement de nouvelles perspectives, a montré combien les radiothérapies, externes ou internes, de même que l'imagerie isotopique sont des voies d'avenir dans ce contexte. L'Intelligence artificielle pénètre tout le domaine de la médecine, avec sa puissance et ses questionnements éthiques, et va certainement révolutionner les techniques de reconstruction, de segmentation et de contournage en imagerie, mais aussi l'interprétation des images avec l'analyse des textures et la radiomique.

Le traitement des tumeurs est radicalement différent selon qu'elles soient localisées ou disséminées. L'imagerie est donc une étape essentielle et l'imagerie isotopique est complémentaire des tomographies par rayons X et de l'IRM. Cet atelier a montré comment des indications fonctionnelles, métaboliques, sur la prolifération, ou encore l'hypoxie, peuvent être prises en compte dans les protocoles d'irradiation. Ces succès justifient les développements techniques : TEP corps entier, TEP-IRM et demain imagerie isotopique à trois photons avec les détecteurs à liquides opaques ou autres.

L'importance du contournage des tumeurs sur les plans d'irradiation, l'impact des mouvements, en particulier en cas d'hypofractionnement, et les promesses de la radiothérapie Flash, censée diminuer les effets délétères sur les tissus sains, ont été discutés. Il a également été discuté d'irradiation neutronique et de BNCT avec de nouveaux vecteurs de bore 10. Le théranostic est au cœur de la médecine de précision et c'est sans doute l'avenir du traitement du cancer. Il faut en effet s'assurer que le malade est susceptible de répondre au traitement envisagé d'autant que celui-ci peut ne pas être dénué d'effets secondaires et qu'il devient de plus en plus coûteux. C'est le domaine de l'imagerie moléculaire et des biomarqueurs. C'est aussi le domaine de l'évaluation du traitement avec, si possible,

la démonstration qu'il atteint sa cible. Les thérapies cellulaires, en particulier les cellules CAR-T, sont très efficaces, mais le suivi dans l'organisme de ces cellules-médicaments n'est pas aisé. L'utilisation d'un gène rapporteur associé au $[^{18}\text{F}]\text{BF}_4^-$ est une possibilité très attractive.

La radiothérapie interne vectorisée est sans doute l'approche thérapeutique où le lien avec le théranostic est le plus évident. Avec un simple changement d'isotope, il est possible en principe, de faire de l'imagerie ou de la thérapie, mais cela nécessite de mettre au point les techniques de radiomarquage et de nouveaux chélates. Les présentations ont montré les progrès récents : choix des radiométaux, nouveaux chélates et, évidemment, nouvelles cibles et vecteurs.

Pour aller plus loin dans cette approche thérapeutique, l'utilisation de radionucléides émetteurs de particules alpha est envisagée depuis bien longtemps, mais le scepticisme n'a vraiment reculé qu'après l'introduction de Xofigo® (chlorure de radium-223). Par rapport à l'utilisation devenue classique de radionucléides émetteurs d'électrons, le rationnel des émetteurs alpha est basé sur le faible parcours des particules alpha dans la matière vivante, épargnant les cellules saines à proximité alors que des cellules cibles isolées, ou en couches de faible épaisseur, reçoivent des doses d'irradiations importantes. De plus, ces particules alpha sont capables de détruire les cellules hypoxiques ou résistantes, comme les cellules souches cancéreuses. En plus de tous ces développements, les radiothérapies, externes comme internes vectorisées, ne sont plus considérées isolément. Leur association avec la chimiothérapie est de plus en plus courante et leur association avec l'immunothérapie est en plein développement. La guérison implique la destruction des cellules cancéreuses jusqu'à la dernière et là il faut agir à plusieurs niveaux. La combinaison des radiothérapies avec le déblocage et la stimulation du système immunitaire, première barrière à l'apparition de cancers, est maintenant possible et les recherches sont en cours.

Toutes ces approches ont été évoquées lors de l'atelier au travers des diverses présentations et discutées lors des contacts informels qu'une réunion physique de ce genre permet. Ceci est une clé pour la coopération, le dynamisme de la recherche et la formation des jeunes chercheurs. À ce titre, cette XVe édition, comme les précédentes, a bien atteint ses objectifs.

Remerciements : le réseau Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies du Cancéropôle Grand-Ouest remercie tous les soutiens académiques et industriels obtenus pour la réalisation de cette édition : la Société française du cancer, France Life Imaging (subvention ANR-11-INBS-0006 du programme français « Investissements d'Avenir »), la Fondation ARC, le SIRIC ILIAD, le CRCI2NA, l'IRC Transformed, le labex IRON, MOLECUBES, INVISCAN et CHEMATECH.

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

Références

- [1] Bibault JE, Department of Radiation Oncology, hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France. "Applications of artificial intelligence in oncology".
- [2] Bibault JE, Bassenne M, Ren H, Xing L. Deep learning prediction of cancer prevalence from satellite imagery. *Cancers (Basel)* 2020;12 (12):3844.
- [3] Bibault JE, Xing L. Artificial Intelligence in epidemiology. *Cancer Radiother* 2021;25(6–7):627–9.
- [4] Bibault JE, Xing L. Screening for chronic obstructive pulmonary disease with artificial intelligence. *Lancet Digit Health* 2020;2(5): e216–7.
- [5] Liang X, Bibault JE, Leroy T, Escande A, Zhao W, Chen Y, et al. Automated contour propagation of the prostate from pCT to CBCT images via deep unsupervised learning. *Med Phys* 2021;48(4):1764–70.
- [6] Bibault JE, Hancock S, Buyyounouski MK, Bagshaw H, Leppert JT, Liao JC, et al. Development and validation of an interpretable artificial intelligence model to predict 10-year prostate cancer mortality. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3064.
- [7] Bibault JE, Chang DT, Xing L. Development and validation of a model to predict survival in colorectal cancer using a gradient-boosted machine. *Gut* 2021;70(5):884–9.
- [8] Bibault JE, Chaix B, Guillemassé A, Cousin S, Escande A, Perrin M, et al. A chatbot versus physicians to provide information for patients with breast cancer: blind, randomized controlled noninferiority trial. *J Med Internet Res* 2019;21(11):e15787.
- [9] Lahmi L, Mamzer MF, Burgun A, Durdux C, Bibault JE. Ethical aspects of artificial intelligence in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(4):442–8.
- [10] Shi K, Lab for Artificial Intelligence and Translational Theranostics, Dept. Nuclear Medicine, University of Bern, Switzerland. "Total body PET imaging: methodological challenges and clinical opportunities".
- [11] Prenosil GA, Sari H, Fürstner M, Afshar-Oromieh A, Shi K, Rominger A, et al. Performance characteristics of the biograph vision quadra PET/CT system with a long axial field of view using the NEMA NU 2-2018 standard. *J Nucl Med* 2022;63(3):476–84.
- [12] Visvikis D, Lambin P, Beuschaus Mauridsen K, Hustinx R, Lassmann M, Rischpler C, et al. Application of artificial intelligence in nuclear medicine and molecular imaging: a review of current status and future perspectives for clinical translation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(13):4452–63.
- [13] Ma R, Hu J, Sari H, Xue S, Mingels C, Viscione M, et al. An encoder-decoder network for direct image reconstruction on sinograms of a long axial field of view PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(13):4464–77.
- [14] Xue S, Guo R, Bohn KP, Matzke J, Viscione M, Alberts I, et al. A cross-scanner and cross-tracer deep learning method for the recovery of standard-dose imaging quality from low-dose PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49 (6):1843–56.
- [15] Hourlier A, Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR 7178, Strasbourg, France. "Novel positron emission tomography with opaque liquid scintillator detection technology".

- [16] Kandarpa VSS, LaTIM, Inserm, UMR 1101, Uni-versité de Bretagne Occidentale Brest, France. "C-DenseNet: a direct neural network-based approach for total body PET image reconstruction".
- [17] Toma-Dasu I, Medical Radiation Physics Division, Stockholm University and Karolinska Institutet, Cancer Center Karolinska, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden. "Adaptive radiotherapy based on tumour responsiveness".
- [18] Toma-Dasu I, Uhrdin J, Antonovic L, Dasu A, Nuyts S, Dirix P, et al. Dose prescription and treatment planning based on FMISO-PET hypoxia. *Acta Oncol* 2012;51(2):222–30.
- [19] Toma-Dasu I, Uhrdin J, Lazzeroni M, Carvalho S, van Elmpt W, Lambin P, et al. Evaluating tumor response of non-small cell lung cancer patients with ^{18}F -fludeoxyglucose positron emission tomography: potential for treatment individualization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(2):376–84.
- [20] Ureba A, Kjellsson Lindblom E, Toma-Dasu I, Dasu A, Lazzeroni M. Assessment of the probability of tumour control for prescribed doses based on imaging of oxygen partial pressure. *Adv Exp Med Biol* 2021;1269:185–90.
- [21] Di Franco F, Léon Bérard Cancer Center & CREATIS, INSA, université de Lyon, CNRS UMR5220, Inserm U1044, Lyon, France. "Dosi-metric impact of real-time motion and daily anatomical changes during ultra-hypofractionated prostate cancer radiotherapy".
- [22] Grimwood A, McNair HA, O'Shea TP, Gilroy S, Thomas K, Bamber JC, et al. *In vivo* validation of Elekta's clarity autoscans for ultrasound-based intrafraction motion estimation of the prostate during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(4):912–21.
- [23] Pedrosa Rivera M, University of Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LPSC-IN2P3, Grenoble, France. "*In vitro* irradiations and bio-physical modelling for dosimetry in Boron neutron capture therapy".
- [24] Saade G, Nantes University, CNRS, US2B, UMR 6286 & institut de cancérologie de l'Ouest Nantes, France. "Reduction of radiotoxicity by ultra-high dose rate protontherapy".
- [25] Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:245ra93.
- [26] Fruhwirth G, "Imaging therapies and cancer" group, Comprehensive Cancer Centre at King's College London, United Kingdom. "Theranostics – a driver of personalized medicine".
- [27] Jiang H, DeGrado TR. [^{18}F]Tetrafluoroborate ([^{18}F]TFB) and its analogs for PET imaging of the sodium/iodide symporter. *Theranostics* 2018;8(14):3918–31.
- [28] Kuo PH, Benson T, Messmann R, Groaning M. Why we did what we did: PSMA PET/CT selection criteria for the VISION trial. *J Nucl Med* 2022;63(6):816–8.
- [29] Perrin J, Capitaio M, Mougin-Degraef M, Guérard F, Faivre-Chauvet A, Rbah-Vidal L, et al. Cell tracking in cancer immunotherapy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:34.
- [30] Man F, Lim L, Volpe A, Gabizon A, Shmeeda H, Draper B, et al. *In vivo* PET tracking of ^{89}Zr -labeled Vg9Vd2T cells to mouse xenograft breast tumors activated with liposomal alendronate. *Mol Ther* 2019;27(1):219–29.

- [31] Abal-Sanisidro M. Nano-Oncology and Trans-lational Therapeutics Unit, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain. "Bioluminescence biodegradable sphingomyelin nanosystems (SNs) for protein delivery for *in vitro* and *in vivo* tracking".
- [32] Salvanou EA, Institute of Nuclear & Radiological Sciences & Technology, Energy & Safety, National Center for Scientific Research "Demokritos", Athens & Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Greece. "Radiolabeled magnetic nanoparticles for cancer theranostics".
- [33] Hawala I, Department of Imaging Chemistry & Biology, School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London, United Kingdom. "⁶⁴Bn2-DT3A: a novel linear tri-functional chelator for the development of molecular imaging probes for theranostic purposes".
- [34] Madani F. Department of Medical Nanotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. "Novel targeted chemotherapy using surface-modified polymeric nanoparticles for the treatment of glioblastoma multiforme".
- [35] Melo E Costa I, Department of Imaging Chemistry and Biology, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom. "Correlation of radiotoxicity induced by Auger electron emitters and Beta minus particles with delivered absorbed dose".
- [36] Pinto CIG, C2TN – Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Portugal. "⁶⁴CuCl₂ – a promising tool for prostate and brain cancer theranostics".
- [37] Djanashvili K, Delft University of Technology, The Netherlands. "Plug-and-play principle in design of metal-based theranostic probes".
- [38] Gupta A, Sood A, Fuhrer E, Djanashvili K, Agrawal G. Polysaccharide-Based Theranostic Systems for Combined Imaging and Cancer Therapy: Recent Advances and Challenges. ACS Biomater Sci Eng 2022;8(6):2281–306.
- [39] Mayer F, Zhang W, Brichart T, Tillement O, Bonnet CS, Tóth É, et al. Nanozeolite-LTL with Gd(III) deposited in the large and Eu(III) in the small cavities as a magnetic resonance optical imaging probe. ChemEurJ 2014;20(12):3358–64.
- [40] Lacerda S, Zhang W, de Rosales RTM, DaSilva, Sobilo J, Lerondel S, et al. On the Versatility of Nanozeolite Linde Type L for Biomedical Applications: Zirconium-89 Radiolabeling and *In Vivo* Positron Emission Tomography Study. ACS Appl Mater Interfaces 2022;14(29):32788–98.
- [41] Nahas H, Institut NUMECAN, Inserm UMR-S 1241, INRAE UMR-A 1341, University of Rennes, France. "Study of radiolabeled hepatotropic peptide derivatives for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma".
- [42] Hautière M, Université Paris-Saclay, CEA, DMTS, SPI, LENIT, BioMaps, Gif-sur-Yvette & Orsay, France. "Preclinical evaluation of novel ⁸⁹Zr-labelled immunoPET tracer targeting the endothelin A receptor in glioblastoma patient-derived orthotopic xenograft model".
- [43] Le Roy M, UMR CNRS 6521 CEMCA, University of Brest, France. "Tracking CXCR4 with a small synthetic organic vector: chelator conjugation, ⁶⁴Cu radiolabeling and *in vivo* targeted-PET imaging".
- [44] Gobbi C, Institute of Condensed Matter Chemistry and Technologies for Energy ICMATE-CNR, Padova, Italy. "Impact of different [^{99m}Tc][Tc(N)PNP]-synthons on the labeling and pharmacokinetics of the small c-RGDfK peptide".

- [45] Tircsó G, Department of Physical Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen, Hungary. "Design of bifunctional PC2A-derivative ligands for ^{52}Mn -based PET detection of HER+ breast cancer tumors using affybody vector molecules".
- [46] Magot F, Université Clermont Auvergne, Inserm, imagerie moléculaire et stratégies théranostiques, UMR 1240, Clermont-Ferrand, France. "*In vivo* TEP imaging of chondrosarcoma".
- [47] Arnaud L, Université Clermont Auvergne, Inserm, imagerie moléculaire et stratégies théranostiques, UMR 1240, Clermont-Ferrand, France. "SPECT or PET Imaging of mIDH1 mutant cancers with novel radiohalo-genated analogues of olutasidenib".
- [48] Boisguerin P, Development of visceral smoothmuscle and associated pathologies team, PhyMedExp, Montpellier, France. "High-way to cancer: WRAP-based nanoparticles for siRNA delivery".
- [49] Deshayes S, Konate K, Dussot M, Chavey B, Vaissière A, Van TNN, et al. Deciphering the internalization mechanism of WRAP:siRNA nanoparticles. *Biochim Biophys Acta Bio-membr* 2020;1862(6):183252.
- [50] Konate K, Dussot M, Aldrian G, Vaissière A, Viguier V, Neira IF, et al. Peptide-based nanoparticles to rapidly and efficiently "Wrap'n Roll" siRNA into cells. *Bioconjug Chem* 2019;30(3):592–603.
- [51] Boisguerin V, Castle JC, Loewer M, Diekmann J, Mueller F, Britten CM, et al. Translation of genomics-guided RNA-based personalised cancer vaccines: towards the bedside. *Br J Cancer* 2014;111(8):1469–75.
- [52] Faria R, Paul M, Biswas S, Vives E, Boisguerin P, Sousa A, et al. Peptides vs. polymers: searching for the most efficient delivery system for mitochondrial gene therapy. *Pharmaceutics* 2022;14(4):757.
- [53] Ferreiro I, Genevois C, Konate K, Vives E, Boisguerin P, Deshayes S, et al. *In vivo* follow-up of gene inhibition in solid tumors using peptide-based nanoparticles for siRNA delivery. *Pharmaceutics* 2021;13(5):749.
- [54] Neves AR, Albuquerque T, Faria R, Goncalves AM, Santos C, Vives E, et al. Development of WRAP5 peptide complexes for targeted drug/ Gene co-delivery toward glioblastoma therapy. *Pharmaceutics* 2022;14(10):2213.
- [55] Sousa A, Almeida AM, Faria R, Konate K, Boisguerin P, Queiroz JA, et al. Optimization of peptide-plasmid DNA vectors formulation for gene delivery in cancer therapy exploring design of experiments. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019;183:110417.
- [56] Cruz Nova P, Departamento de materiales radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carretera México-Toluca S/N, Ocoyoacac, Mexico. "Chemo-radiotherapy with ^{177}Lu -DOTA-PLGA(RGF)-CXCR4L system for the targeted treatment of colorectal cancer".
- [57] Wawrowicz K, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland. "Radiobioconjugates of ^{193}m , ^{195}mPt nanoparticles for combined „chemo-Auger electron" therapy of hepatocellular carcinoma (HCC) and HER2 + breast and ovarian cancers".
- [58] Zelechowska-Matysiak K, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland. "Multimodal radiobioconjugate – DOX-PEG- ^{198}Au NPs-PEG-Tmab for targeted radionuclide therapy of HER2-positive cancers".
- [59] Bellavita R, University of Naples "Federico II", Department of Pharmacy, Naples, Italy. "Smart self-assembled peptides-based nano-fibers for targeted drug delivery in triple-negative breast cancer".

- [60] Djoudi A, CRCI2NA, Inserm, universit  de Nantes, universit  d'Angers, Angers, France. "Development of innovative nanocomposite hydrogels for the locoregional treatment of Glioblastoma Multiforme".
- [61] Molina-Pena R, Université d'Angers, universit  de Nantes, Inserm, CRCI2NA, SFR ICAT, Angers, France. "Silk-fibroin interventional nano-trap for the treatment of glioblastoma: translation of an ecological trap in cancer therapy".
- [62] Chouin N, & Eychenne R, Nuclear Oncology team, CRCI2NA, Center for Integrated Research in Cancer and Immunology, Nantes, France. "Targeted alpha therapy, from radio-biological aspects to potential applications".
- [63] Chouin N, Bitar A, Lisbona A, Chérel M, Davodeau F, Barbet J, et al. Implementation of a microdosimetric model for radioimmuno-therapeutic alpha emitters. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22(3):387–92.
- [64] Chouin N, Lindegren S, Frost SH, Jensen H, Albertsson P, Hultborn R, et al. Ex vivo activity quantification in micrometastases at the cellular scale using the a-camera technique. *J Nucl Med* 2013;54(8):1347–53.
- [65] Andersson H, Cederkrantz E, B ck T, Divgi C, Elgqvist J, Himmelman J, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of (211)At-MX35 F(ab')₂—a phase I study. *J Nucl Med* 2009;50(7):1153–60.
- [66] Eychenne R, Chérel M, Haddad F, Guérard F, Gestin JF. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The "Hopeful Eight". *Pharmaceutics* 2021;13 (6):906.
- [67] Tranel J, Department of Radiology and Bio-medical Imaging, University of California San Francisco, San Francisco CA, United States of America. "Deposited energy microdistribution of ¹⁷⁷Lu and ²²⁵Ac in a model of cancer associated fibroblasts".
- [68] Levrague V, LPSC, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France. "Impact of intracellular radionuclide distribution in targeted alpha therapy: a Monte-Carlo biophysical study in 3D multicellular model".
- [69] Doudard A, Grand Acc l rateur National d'Ions Lourds (GANIL), CEA/DRF CNRS/ IN2P3, Caen, France. "*In vitro* dosimetry for assessment of targeted-alpha-therapy".
- [70] Jacquet C, CRCI²NA, UMR 1307 CNRS 6075 NU, Nantes, France. "Radiobiology of alpha emitters: development of an *in vitro* tumor model of targeted alpha-therapy".
- [71] Laurent N, CRCI2NA, UMR 1307 CNRS 6075 NU, Nantes, France. "Targeting of circulating tumor cells in triple negative breast cancer".
- [72] Roncali L, Université d'Angers, Inserm U1307, CNRS U6075, Nantes universit , CRCI2NA, Angers, France. "Locoregional astatine-211 radioimmunotherapy targeting syndecan-1 in a syngeneic glioblastoma mouse model".
- [73] Lugat A, Medical Oncology Department, CHU Nantes & Nantes universit , Université d'Angers, CHU Nantes, Inserm, CNRS, CRCI²NA, Nantes, France. "Evaluation of peptide receptor radionuclide therapy using ²²⁵Ac-DOTATOC in a mouse model of liver metastases of pancreatic neuroendocrine tumor".

