



HAL
open science

Développement d'un modèle prédictif de réponse thérapeutique et de toxicité dans les cancers du col de l'utérus : de l'imagerie à la clinique

François Lucia

► To cite this version:

François Lucia. Développement d'un modèle prédictif de réponse thérapeutique et de toxicité dans les cancers du col de l'utérus : de l'imagerie à la clinique. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2021. Français. NNT : 2021BRES0004 . tel-03901518

HAL Id: tel-03901518

<https://theses.hal.science/tel-03901518>

Submitted on 15 Dec 2022

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

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

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Cancérologie*

Par

François LUCIA

**Développement d'un modèle prédictif de réponse thérapeutique et de toxicité
dans les cancers du col de l'utérus**

De l'imagerie à la clinique

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 29 janvier 2021

Unité de recherche : Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (LaTIM, UMR 1101, Brest)

Rapporteurs avant soutenance :

Isabelle BARILLOT, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Université François Rabelais, Faculté de Médecine de Tours, Centre Régional Universitaire de Cancérologie Henry S. Kaplan, Chef du pôle Cancérologie-Urologie

Alexandre COCHET, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, chef du service de Médecine Nucléaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Composition du Jury :

Président : Olivier PRADIER

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, CHRU Brest

Rapporteurs :

Isabelle BARILLOT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Centre Régional Universitaire de Cancérologie Henry S. Kaplan, Tours

Alexandre COCHET

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Examineur : Cyrus CHARGARI

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Institut Gustave Roussy

Dir. de thèse : Ulrike SCHICK

Maître de conférence des Universités et Praticien Hospitalier, CHRU Brest

Co-dir. de thèse : Mathieu HATT

Chargé de recherche INSERM au Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (UMR 1101)

Invité(s)

Dimitris VISVIKIS

Directeur de recherche INSERM au Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (UMR 1101)

Sommaire

Introduction

Etat de l'art dans le cancer du col de l'utérus

Chapitre 1 : Prédiction de la survie et de la récurrence

1. Introduction
2. Résultats
3. Perspectives

Chapitre 2 : Prédiction de la toxicité

1. Introduction
2. Résultats
3. Perspectives

Chapitre 3 : Optimisation de la planification de la radiothérapie

1. Introduction
2. Résultats
3. Perspectives

Conclusion

Introduction

En France, avec approximativement 3000 nouveaux cas par an, le cancer du col utérin arrive ainsi à la dixième place des cancers féminins. Cependant, il touche des femmes jeunes avec un pic d'incidence débutant à l'âge de 40 ans et un âge médian au moment du diagnostic de 51 ans et un tiers des patientes vont mourir de leur cancer [1].

La survie des femmes ayant un cancer du col de l'utérus dépend de différents facteurs pronostiques dont le stade de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) qui est utilisé pour décider de la stratégie thérapeutique [2]. Par exemple, la survie à 5 ans est comprise entre 84 et 93 % pour les cancers de stade I contre seulement 35 % pour les cancers de stade IV. Néanmoins, la différenciation parmi les patientes de stades II à IV est peu précise, montrant les limites de la stratification pronostique en fonction du stade FIGO [1]. Finalement, la majorité des patientes vont bénéficier d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utérovaginale [3] alors qu'elles ont des pronostics très différents. Il est donc nécessaire de trouver des biomarqueurs pour mieux stratifier les patientes afin de leur proposer un traitement plus personnalisé.

Dans le premier chapitre, nous avons évalué l'apport de paramètres radiomiques extraits de l'IRM et la TEP/TDM pour la prédiction de la survie et de la récurrence. Nous avons également comparé ces données d'hétérogénéité macroscopiques à des données d'hétérogénéité microscopiques.

Au cours du second chapitre, nous avons extrait des paramètres radiomiques à partir de la carte de dose en radiothérapie externe afin d'étudier l'hétérogénéité de dose délivrée aux organes à risque. Nous avons ensuite étudié l'intérêt de prendre en compte cette hétérogénéité dans la prédiction de la toxicité en complément des critères cliniques et/ou dosimétriques.

Enfin, au cours du dernier chapitre, nous avons envisagé différentes voies d'optimisation de la planification en radiothérapie dans le cancer du col de l'utérus. D'abord, en évaluant l'intérêt du TEP-TDM pour prédire les zones de récurrence locale et pour la définition des volumes cibles en curiethérapie. Puis, en proposant un modèle de création de pseudo-scanner à partir de l'IRM pré-thérapeutique afin de s'affranchir de la réalisation d'un scanner de planification.

Etat de l'art dans le cancer du col de l'utérus

1. Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est responsable d'un des plus grands nombres de décès par cancer dans le monde chez la femme. Ce sont les pays les plus défavorisés qui sont les plus touchés par cette maladie. En effet, il existe un réel contraste entre les pays "riches" et les pays "pauvres" qui s'explique par le développement de stratégies de préventions primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) et de prises en charge thérapeutiques efficaces dans les pays industrialisés.

1.1. Situation dans le Monde

Le cancer du col de l'utérus, est encore responsable de 311 000 décès par an dans le monde en 2018 avec 570 000 nouveaux cas estimés, il est ainsi, en terme d'incidence et de mortalité, le quatrième cancer de la femme dans le monde (figures 1 et 2) [4]. Il est encore la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans les pays en voie de développement. En 2018, sur les 311 000 décès qui lui sont imputables, 95 % ont eu lieu dans les pays en développement [4]. L'incidence de ce cancer est très inégale selon les pays, et ce, en faveur des pays industrialisés. L'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, les Caraïbes, l'Afrique Sub-saharienne et certaines régions d'Océanie et d'Asie sont les plus touchées et sont également parmi les régions les plus pauvres du monde. Ceci s'explique par le manque de moyens de ces pays, où la vaccination, le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses sont insuffisants. Ainsi, le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et est inférieur à 1 % dans les pays industrialisés.

Figure 1 : incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde

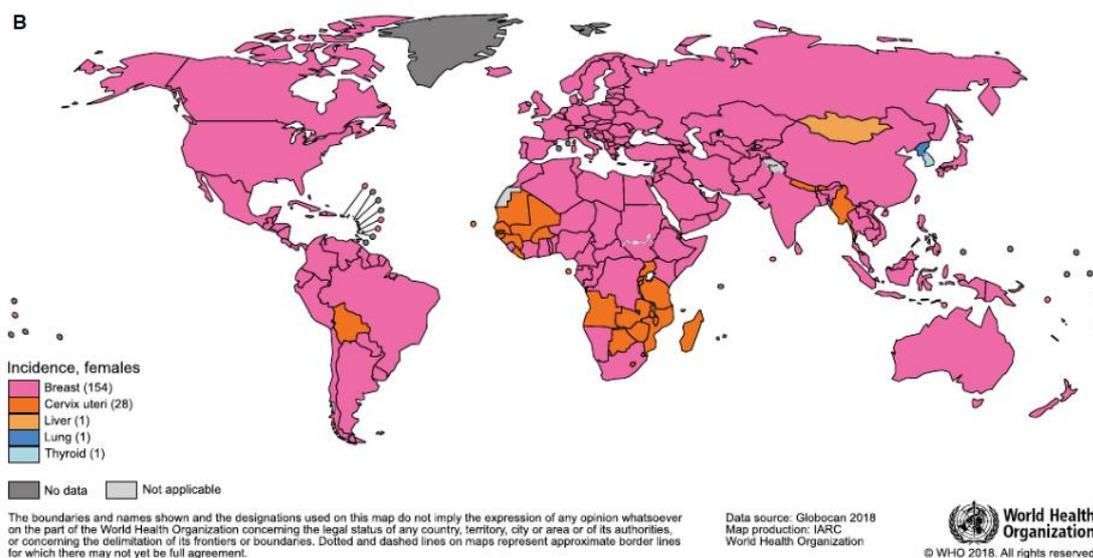


Figure 2 : mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde

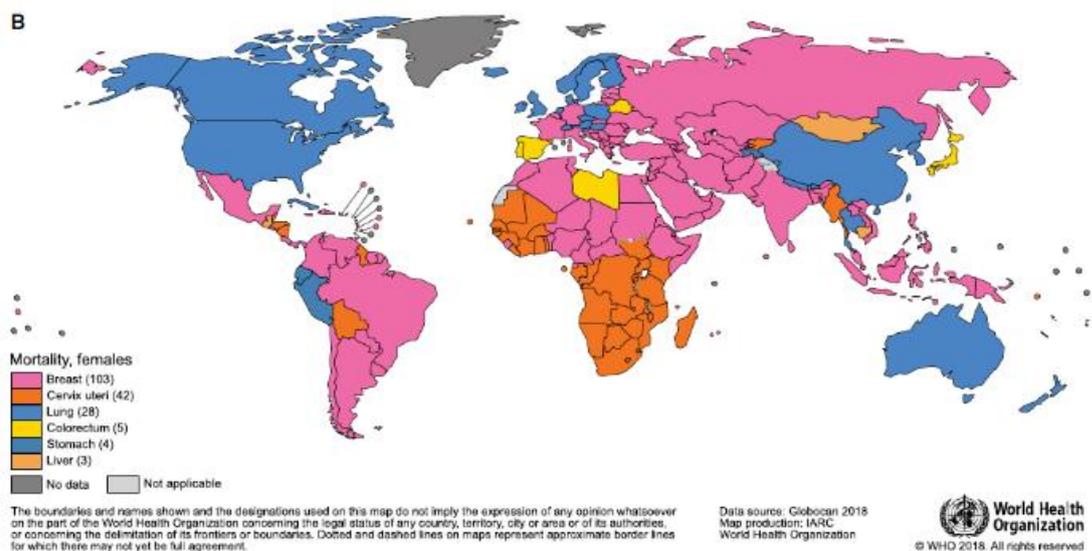


FIGURE 6. Global Maps Presenting the Most Common Type of Cancer Mortality by Country in 2018 Among (A) Men and (B) Women. The numbers of countries represented in each ranking group are included in the legend. Source: GLOBOCAN 2018.

1.2. Situation en France métropolitaine

En 2018, près de 2 920 nouvelles femmes ont été touchées par le cancer du col de l'utérus. Ce faible nombre de nouveaux cas annuel le place au 12^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez la femme. Ce cancer est, en moyenne, diagnostiqué à 51 ans et il a été responsable de 1117 décès en 2018, en France. Il a considérablement diminué depuis 1990 (-1,8 % par an en moyenne) avec un ralentissement de cette baisse depuis 2005 (-0,7 % par an). Le pic d'incidence apparaît à l'âge de 40 ans et l'âge médian des patientes au moment du diagnostic est de 51 ans. Il est rare chez les femmes âgées de moins de 30 ans et celles âgées de plus de 65 ans, ainsi trois quarts des cas et la moitié des décès se produisent chez des femmes âgées de 25-64 ans [1]. C'est un cancer qualifié de bon pronostic, car sa survie à 5 ans est de 67 %. En effet, dans les pays développés, ces cancers sont souvent découverts précocement, avec un pronostic plus favorable.

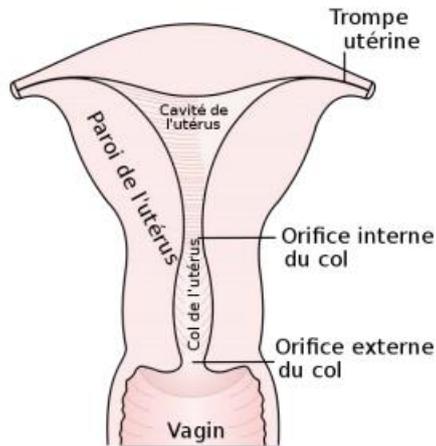
Par exemple, la survie à 5 ans est comprise entre 84 et 93 % pour les cancers de stade I contre seulement 35 % pour les cancers de stade IV. Néanmoins, la stratification pronostique en fonction du stade FIGO est peu précise parmi les patientes de stades II à IV [1].

Pourtant, la stratégie thérapeutique est faite en fonction du stade FIGO de la maladie et repose essentiellement sur une chimioradiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utérovaginale. Le rôle de cette dernière est primordial afin d'assurer un meilleur taux de contrôle local [3].

2. Histoire naturelle

2.1. Rappels anatomiques

Figure 3 : schéma de l'anatomie du pelvis féminin



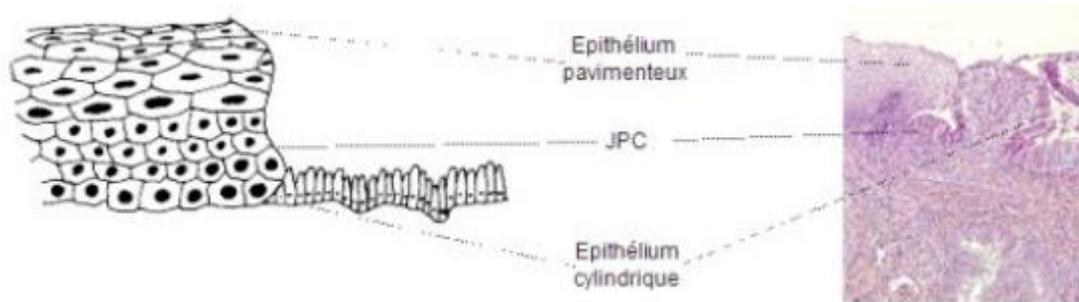
L'utérus est un muscle lisse creux soutenu par un ensemble de structures conjonctives, à savoir les ligaments transverses (le ligament utérosacré et le ligament large) et possède des parois épaisses. Les ovaires sont, quant à eux, fixés au dos du ligament large.

La cavité utérine est tapissée d'un tissu appelé endomètre. Il s'agit d'un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Celui-ci subit d'importants changements au cours du cycle menstruel. L'utérus mesure normalement environ 10 cm de haut. Le col de l'utérus, constitué d'un tissu fibromusculaire dense tapissé de deux épithéliums, correspond au tiers inférieur de l'utérus. Il mesure 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. L'exocol, qui correspond à la partie inférieure du col, s'avance dans le vagin. Il est visible lors d'un examen au spéculum. L'endocol, qui correspond aux deux tiers supérieurs, est situé au-dessus du vagin. Au milieu du col, on trouve le canal cervical qui traverse depuis l'orifice interne jusqu'à l'orifice externe (figure 3).

L'utérus et le col sont alimentés via des artères issues des artères iliaques internes et de leurs branches utérines, cervicales et vaginales. Parallèlement aux artères, on trouve les veines du col. Du fait de la proximité entre les canaux et ganglions lymphatiques, drainant les organes pelviens, et les vaisseaux sanguins, il existe une voie de dissémination possible du cancer.

La surface du col est recouverte par deux épithéliums, un épithélium pavimenteux ou épithélium malpighien et un épithélium cylindrique ou épithélium glandulaire (figure 4). L'épithélium pavimenteux stratifié tapisse la plus grande partie de l'exocol et du vagin et est constitué de couches de cellules de plus en plus plates. Son aspect est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause. Sa couche basale, fixée à la membrane basale séparant l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent, est constituée de cellules rondes. L'épithélium cylindrique est composé d'une seule couche de cellules hautes qui repose sur la membrane basale. Il tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol. Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux tapissant l'exocol. Lors de l'examen au spéculum, il a un aspect rouge brillant.

Figure 4 : jonction pavimento-cylindrique



La jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) a la forme d'une ligne droite possédant une différence de niveaux correspondant à la différence d'épaisseur entre les deux épithéliums. En fonction de l'âge de la femme, de son statut hormonal, du traumatisme provoqué par un accouchement, de l'utilisation ou non d'une contraception orale, la localisation de cette JPC varie. L'épithélium cylindrique, exposé à l'acidité vaginale, est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié (couche basale de cellules polygonales dérivées de réserves sub-épithéliales). Ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux est appelé métaplasie pavimenteuse. Il donne ainsi naissance à une nouvelle JPC. A maturation, cet épithélium pavimenteux qui vient d'être formé est très proche de l'épithélium pavimenteux originel. Cependant, lors de l'examen visuel, on constate que la nouvelle JPC formée est différente de la JPC originelle. On appelle donc zone de remaniement, la région du col située entre la JPC d'origine et la nouvelle JPC, là où a eu lieu la métaplasie pavimenteuse. Cette zone de remaniement visible sur l'exocol s'élargit au cours de la puberté, pendant la grossesse et lors de la prise d'une contraception orale. De ce fait, cela augmente la sensibilité à l'infection par un papillomavirus humain et pourrait donc expliquer le lien entre cancer du col et rapports sexuels précoces, grossesses multiples, et à un moindre degré, l'utilisation prolongée d'une contraception orale.

Les carcinomes épidermoïdes débutent à partir de l'épithélium pavimenteux métaplasique de la zone de remaniement alors que les adénocarcinomes débutent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol.

2.2. Rôle des papillomavirus humain (HPV) dans le développement du cancer de l'utérus

2.2.1. Développement des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus

Le col de l'utérus est protégé des substances toxiques et des infections grâce à l'épithélium pavimenteux stratifié qui le recouvre. Le renouvellement perpétuel des couches supérieures assure, dans les conditions normales, le maintien de l'intégrité de l'épithélium, et ce, grâce à la formation ordonnée et continue de nouvelles cellules dans la couche basale. En revanche, lorsqu'il y a une infection persistante par un HPV associée à d'autres cofacteurs, il arrive que les cellules pavimenteuses métaplasiques de la nouvelle JPC prennent un aspect anormal. C'est ce qu'on appelle une lésion précancéreuse épidermoïde (dysplasie). Ces cellules vont ensuite proliférer de façon anarchique et conduire au carcinome épidermoïde du col.

2.2.2.Relation entre cancer et infection à papillomavirus humain

Il a été démontré que l'infection persistante ou chronique avec un ou plusieurs types de HPV, dits à "haut risque" ou oncogènes, est la principale cause de développement d'un carcinome épidermoïde [4]. On estime à 30 millions par an le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV chez la femme dans le monde. Ainsi, 50 à 75 % des femmes âgées de 15 à 44 ans sont, ou ont été, exposées aux HPV.

Les HPV sont des virus nus (sans enveloppe) à ADN appartenant à la famille des Papillomaviridae [5]. Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère anogénitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus et 12 de façon clairement établie [6, 7].

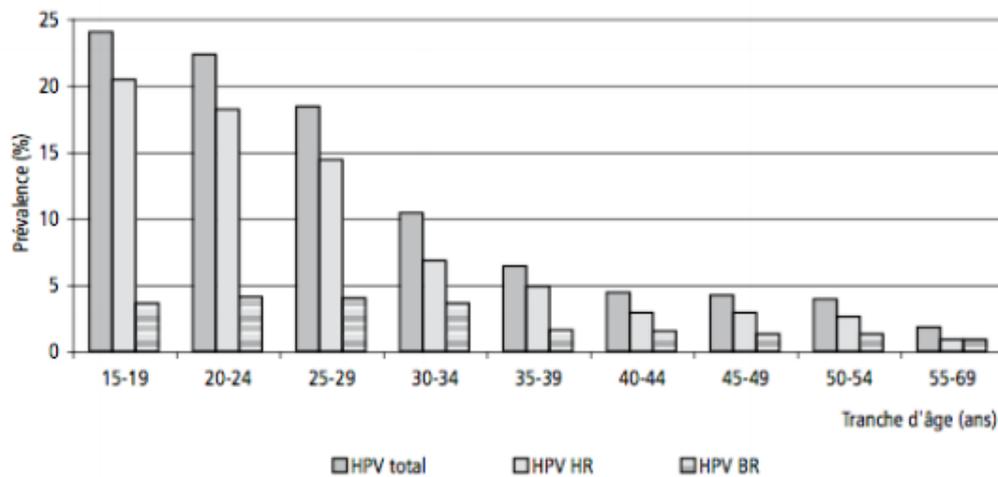
Enfin, il a été montré que parmi ces 12 génotypes, huit (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans quasiment 90 % des cancers du col [7, 8].

Plusieurs études [9, 10] ont montré que les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers du col utérin, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins HPV. Ce pourcentage correspond à l'estimation de la distribution mondiale des génotypes des papillomavirus humains responsables de cancers invasifs [9]. En France, une étude a été réalisée afin de connaître la distribution nationale des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs du col et de CIN 2/3 [11]. Cette étude, nommée EDITH (Etude de la Distribution des Types d'HPV en France), a montré qu'environ 81,8 % des cancers invasifs du col de l'utérus sont attribuables aux HPV 16 et 18.

Le virus peut se transmettre par contact direct (voie sexuelle), par voie buccale, par autoinoculation (grattage), mais également par contact indirect, via des objets ou surfaces contaminées. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, ce virus est très résistant en milieu extérieur. La prévention de la transmission est donc très difficile. En effet, même les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années [12]. Cependant, l'utilisation du préservatif permet de diminuer de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV [13-15].

La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène varie avec l'âge. En effet, elle est élevée avant 30 ans, puis diminue progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans. Toutefois, selon les pays, il existe des variations de la prévalence en fonction de l'âge. En France, le pic de prévalence se situe autour de 20-24 ans (19,4 %), comme ce qui est montré aux USA et au Canada (figure 5). Ainsi, on considère que la majorité des personnes sexuellement actives ont eu au moins une infection à HPV à potentiel cancérigène élevé au cours de leur vie, surtout au cours des premières années de la vie sexuelle.

Figure 5: Prévalence de l'infection à HPV selon le risque oncogène (haut risque HR, bas risque BR) en fonction de l'âge.

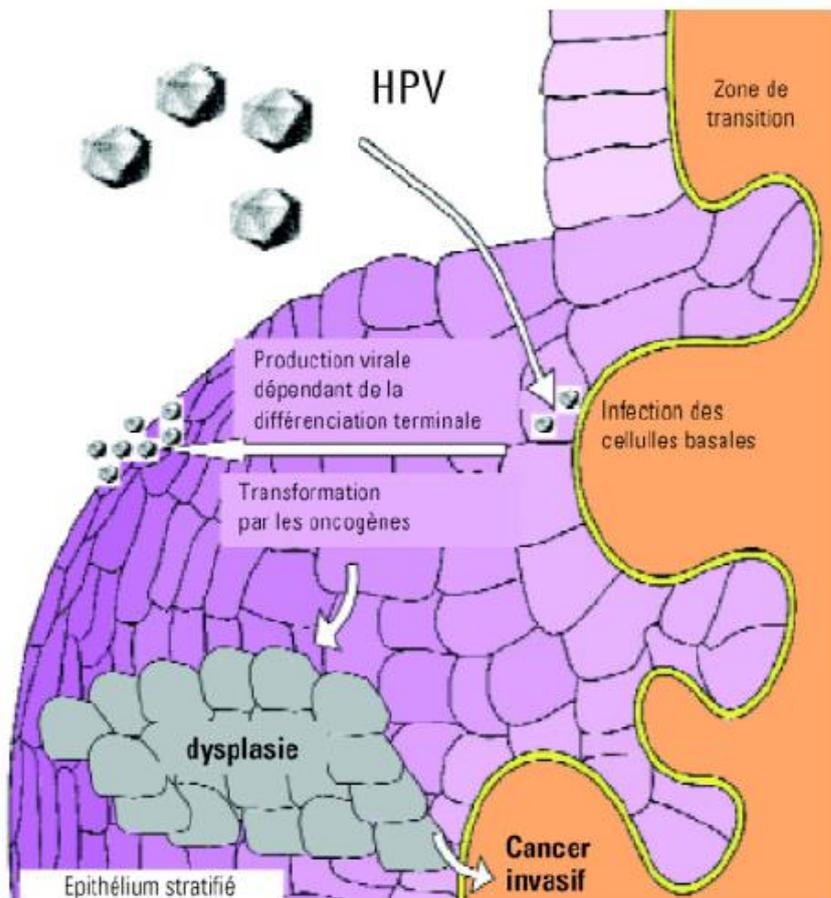


Modes de transmission du virus

Mécanisme infectieux

Les HPV pénètrent les épithéliums à la faveur de microlésions ou de traumatismes, lors de rapports sexuels par exemple, et infectent les cellules de la couche basale au niveau de la zone de remaniement. Le cycle viral peut ensuite évoluer selon différents scénarios : soit vers une infection productive avec excrétion virale, soit vers une infection latente, soit vers une intégration du génome viral conduisant aux lésions précancéreuses et au cancer. Même si les facteurs déterminant l'évolution du cycle sont méconnus, il semble que le cycle soit étroitement lié à l'état de différenciation de l'épithélium. La plupart des infections à papillomavirus évoluent dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection dans 90 % des cas. En effet, face à une infection par un HPV, l'hôte développe une réponse immunitaire naturelle spécifique. Le plus souvent, surtout chez les femmes de moins de 30 ans, les infections génitales par des HPV sont transitoires et les anomalies cytologiques et histologiques disparaissent. En moyenne, 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [10, 16]. La réponse immunitaire naturelle aux infections par les HPV n'est pas aussi efficace que celle observée avec d'autres virus, en particulier la cytotoxicité cellulaire. Les papillomavirus ont une faible antigénicité, la plupart des protéines non structurales des HPV sont exprimées à des niveaux plus faibles que pour d'autres virus et l'infection n'entraîne ni lyse cellulaire ni inflammation. Ceci explique donc la persistance, les récurrences et la progression des infections par les papillomavirus. La carcinogenèse du col de l'utérus liée aux HPV a toujours pour point de départ l'infection des cellules basales de la jonction endocol-exocol. Le virus HPV infecte les cellules basales de l'épithélium cervical. Leur différenciation progressive les fait migrer vers la surface et cette différenciation est nécessaire à la reproduction intracellulaire du virus (figure 6).

Figure 6 : mécanisme infectieux des HPV



Evolution des lésions précancéreuses au cancer

On retrouve l'ADN de papillomavirus humain oncogène dans tous les cancers du col de l'utérus. En revanche, si la persistance de l'infection par un HPV HR est une condition nécessaire à l'apparition d'un cancer du col utérin, ce n'est pas une condition suffisante. En effet, la présence de cofacteurs endogènes et exogènes est nécessaire également. Le développement d'un cancer du col est un processus tumoral très complexe, ayant en général plusieurs facteurs. Il résulte de plusieurs modifications au niveau de l'ADN de la cellule-hôte, ce qui permet aux cellules tumorales d'échapper au contrôle de la multiplication cellulaire. Il faut plusieurs mutations de différents types de gènes pour voir un cancer se développer. Les gènes touchés par ces mutations sont les proto-oncogènes stimulateurs de la croissance cellulaire, les gènes suppresseurs de tumeurs qui freinent la croissance cellulaire ou encore le gène de la télomérase. Enfin, pour que les cellules cancéreuses prolifèrent, d'autres gènes sont impliqués afin d'échapper au système immunitaire, de vasculariser la tumeur solide et de permettre sa dissémination et son implantation à distance, c'est-à-dire pour voir apparaître des métastases.

Les lésions histologiques cervicales

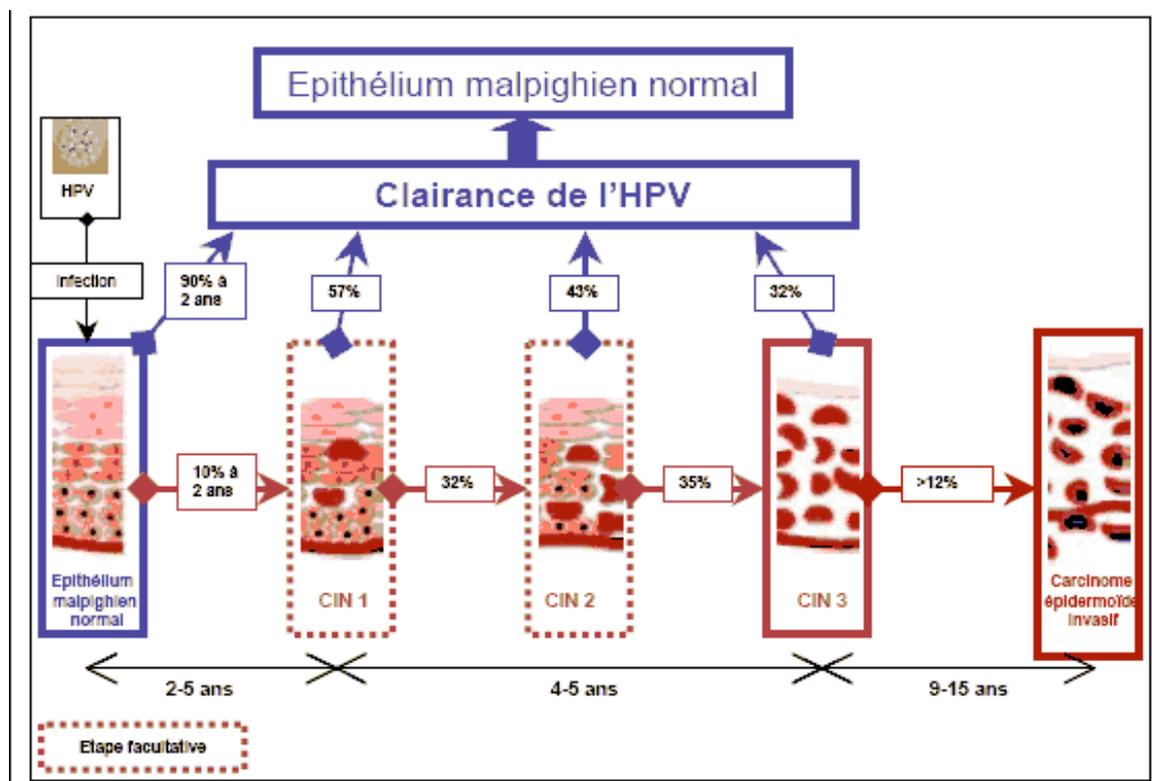
L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus passe par plusieurs stades correspondant à des lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN), dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [9, 13]. Il existe une probabilité de régression (allant de 32 % à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal pour chaque lésion cervicale

précancéreuse, liée à la clairance virale. Mais il existe également une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (figure 7) [17].

On atteste de la clairance virale par la non-détection de l'ADN viral par les tests disponibles. Cependant, à l'heure actuelle, il est impossible d'affirmer que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable [18].

Il faut noter que le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie qui met généralement plus de quinze ans à se développer. Son évolution est lente depuis la primo-infection par un HPV HR à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

Figure 7 : histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus



En revanche, l'adénocarcinome, avant envahissement, n'est précédé que par une seule lésion, l'adénocarcinome in situ. L'histoire naturelle est moins bien connue. L'adénocarcinome in situ est une lésion déjà cancéreuse et fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène.

Prévention

La prévention du cancer du col de l'utérus repose sur la vaccination (prévention primaire), qui prévient l'infection par les HPV inclus dans le vaccin, associée au dépistage (prévention secondaire) par frottis, qui identifie les lésions précancéreuses induites par les HPV, puis test HPV.

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. 2 ou 3 injections sont nécessaires en fonction du vaccin utilisé et de l'âge. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal,

la vaccination est recommandée pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans. Ces recommandations s'appliqueront à tous les garçons, aux mêmes âges, à partir de janvier 2021.

Certains pays avaient déjà fait le choix de vacciner tous les adolescents, quel que soit leur sexe (filles et garçons).

Pratiquée avant le début de la vie sexuelle, l'efficacité de la vaccination pour empêcher l'infection par les HPV inclus dans le vaccin est proche de 100%.

Trois vaccins sont disponibles :

- Le vaccin Gardasil® protège de l'infection contre les deux HPV à haut risque les plus importants (HPV 16 et 18) ainsi que contre les deux HPV responsables d'environ 90% des verrues génitales (HPV 6 et 11).
- Le vaccin Cervarix® protège contre les HPV 16 et 18.
- Le vaccin Gardasil®9 protège contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

En 2018, la couverture de la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles de 16 ans était de 24 %.

La vaccination ne protège pas contre tous les HPV liés au cancer du col de l'utérus. C'est la raison pour laquelle la prévention secondaire par le dépistage doit également être réalisée, que l'on soit vaccinée ou non.

2.2.3. Les autres facteurs de la carcinogénèse

D'autres facteurs ont tendance à favoriser l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogénèse, même s'ils ont un rôle modéré dans le processus de cancérisation en comparaison à l'infection persistante à HPV.

- les facteurs environnementaux ou exogènes

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés : l'utilisation au long court (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à *Chlamydia trachomatis* ou à Herpes simplex virus de type 2, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection VIH, transplantation d'organes...) [7, 16]. Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués, mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique) [7]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur [7].

- les cofacteurs viraux

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV : une infection avec un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16) [7, 16], une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G) [19].

- les facteurs endogènes (propres à l'individu)

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (human leukocyte antigen) (par exemple, expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de mêmes que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) [7, 16]. En revanche, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogénèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV.

3. Anatomopathologique

Comme nous l'avons vu, avant d'atteindre le stade de cancer invasif, il existe des lésions précancéreuses qui peuvent être identifiées par le FCU et traitées. Ces lésions précancéreuses sont appelées, selon les classifications histologiques, lésions intraépithéliales de bas grade ou de haut grade, dysplasies ou CIN (néoplasies cervicales intraépithéliales). Différentes classifications ont été utilisées au cours du temps pour décrire ces lésions.

3.1. Lésions pré-cancéreuses

3.1.1. Classification de l'OMS

Cette classification est basée uniquement sur l'histologie. Le terme de "dysplasie" est utilisé pour décrire les différents stades qui sont des étapes consécutives d'aggravation, avec possibilité de régression dans des proportions variables.

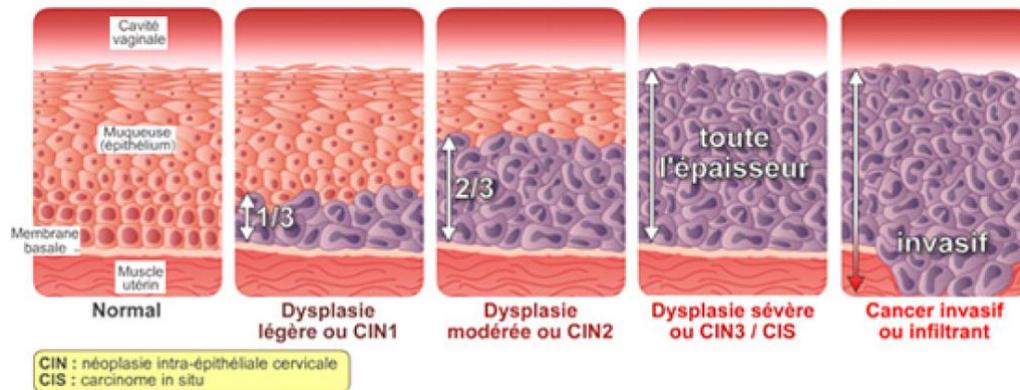
- Dysplasie légère : atteinte du tiers inférieur de la hauteur épithéliale,
- Dysplasie moyenne ou modérée : atteinte des 2/3 inférieurs de la hauteur épithéliale,
- Dysplasie sévère et carcinome in situ : atteinte de la totalité de la hauteur épithéliale.

3.1.2. Classification de Ralph-Richart

Le terme "dysplasie" devient ici Néoplasie Cervicale Intraépithéliale (CIN), c'est-à-dire une identité lésionnelle unique qui évolue selon trois grades, en fonction de la hauteur épithéliale impliquée par les anomalies.

- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade I ou CIN I : correspond à la dysplasie légère selon l'OMS,
- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade II ou CIN II : correspond à la dysplasie modérée,
- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade III ou CIN III : correspond à la dysplasie sévère ou cancer in situ. Cette classification est donc très proche de celle de l'OMS et fait toujours référence au modèle histologique. En 1989, elle évolua vers le système de Bethesda, introduisant les notions de CIN de bas et de haut grade (figure 8).

Figure 8 : progression du grade de l'infection intraépithéliale au niveau du col de l'utérus



3.1.4. Système de Bethesda

Ce système est une classification cytologique des lésions du col, accompagnée de recommandations sur la qualité du frottis. Il est universellement utilisé et a permis d'uniformiser la dénomination des anomalies cervicales. Ce système a été proposé en 1988 et est régulièrement modifié. Il sépare les lésions en deux groupes :

- Lésions intraépithéliales de Bas Grade (LIBG ou LSIL en anglais), comprenant les dysplasies légères ou CIN I et les condylomes qui ont les mêmes caractéristiques virologiques et évolutives,
- Lésions épithéliales de Haut Grade (LIHG ou HSIL en anglais), comprenant les dysplasies modérées à sévères ou CIN II ou III.

Un continuum de changements existe entre la LIBG et la LIHG sans limite claire. Par exemple, au niveau microscopique, les cellules caractéristiques de la LIBG sont anormales mais bien différenciées. Le passage de LIBG à LIHG est caractérisé par une majoration de l'atypie nucléaire et une dédifférenciation progressive des niveaux plus superficiels de l'épithélium, la CIN3 représentant le remplacement total de l'épithélium par des cellules atypiques et indifférenciées.

Le système de Bethesda a pour objectif la standardisation de la pratique et de l'interprétation du frottis cervico-vaginal de dépistage. Ses différentes définitions permettent ainsi une meilleure harmonisation et une meilleure reproductibilité de la pratique et de l'interprétation des frottis. Il est actuellement le modèle de référence.

3.2. Type Histologique

Le cancer du col utérin est dans 80 à 90 % des cas un carcinome épidermoïde (qui s'est développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol) et dans 10 à 20 % des cas un adénocarcinome (qui s'est développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol).

Quelques types histologiques rarissimes existent également, ce sont les carcinomes neuroendocrines et les carcinomes mixtes (adénosquameux, mucoépidermoïdes et de type « glassy cells »).

4. Diagnostic

4.1. Les symptômes

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite au dépistage.

Les cancers in situ sont totalement asymptomatiques, mais les cancers micro-invasifs peuvent également être asymptomatiques. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter :

- Une métrorragie provoquée, post-coïtale, c'est-à-dire un saignement génital survenant après une relation sexuelle
- Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles,
- Une leucorrhée,
- Une dyspareunie, douleur lors des rapports sexuels,
- Et dans les formes plus avancées, on peut observer des douleurs, une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle.

4.2. Le dépistage

Depuis 2018, ce dépistage s'inscrit dans le cadre d'un programme national organisé. Selon la Haute Autorité de santé, la réalisation d'un frottis cervico-utérin est recommandée chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans. Pour les femmes entre 25 et 29 ans, le test de dépistage est réalisé par examen cytologique tous les 3 ans, après deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux. Pour les femmes de 30 ans à 65 ans, la HAS a fait évoluer les modalités de dépistage (en actualisant ses recommandations de 2010). Elle recommande que le test HPV, plus efficace pour ces femmes, remplace l'examen cytologique. Le test HPV est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal. Un nouveau test est refait tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif. [20]. À la différence de l'examen cytologique qui s'intéresse à la morphologie des cellules, le test HPV cherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque chez les femmes.

Les femmes ayant eu une ablation du col de l'utérus (du fait d'un antécédent gynécologique ayant nécessité une hystérectomie totale) sont exclues du dépistage. Elles font l'objet d'un suivi spécifique selon les recommandations en vigueur par le professionnel de santé assurant le suivi gynécologique. Les femmes enceintes et les femmes ménopausées sont incluses dans la population cible du programme organisé [20].

5. Bilan

5.1. Clinique

À l'interrogatoire, on recherche les antécédents médicaux, chirurgicaux et surtout gynéco-obstétricaux (facteurs de risque de cancer du col utérin). On évalue également la symptomatologie correspondant aux circonstances de découverte avec recherche de signes d'extension pelvienne. L'examen physique comprend un examen au spéculum suivi du toucher vaginal et du toucher rectal. Le toucher vaginal apprécie le volume et la mobilité du col, la souplesse des culs-de-sac vaginaux. Le toucher rectal apprécie la présence d'une infiltration des paramètres. Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension latérale le long des ligaments utéro-sacrés.

Dans les formes asymptomatiques, le col peut sembler normal ou ne présenter qu'une zone rouge d'apparence banale. Il faut alors réaliser une colposcopie qui montre, en général, un aspect très inquiétant par l'existence de vaisseaux très atypiques, des aspects caractéristiques après acide acétique, et réaliser des biopsies. Le toucher vaginal n'est dans ce cas pas informatif. Dans la forme accompagnée de symptômes, l'examen à l'œil nu met en évidence l'un des aspects macroscopiques

classiques. Les formes bourgeonnantes sont de volume variable. Elles sont fragiles et saignent volontiers au contact. Les formes ulcérées, irrégulières, sont souvent nécrotiques avec un aspect de cratère. Le toucher vaginal note trois signes : la lésion est indolore, repose sur une base indurée et saigne au contact. Dans les formes évoluées, l'examen clinique retrouve une tumeur bourgeonnante, hémorragique, friable ou une ulcération nécrotique.

Dans certaines situations, le diagnostic clinique est plus difficile. Le cancer de l'endocol est de diagnostic difficile. Le col peut apparaître normal mais volontiers gros, renflé en barillet, saigne lors de l'expression du col entre les valves du spéculum. Le cancer du col restant est de plus en plus rare puisque l'hystérectomie subtotale n'est plus guère pratiquée. Le cancer chez la femme enceinte : les métrorragies sont précoces, abondantes, risquent d'être banalisées en raison de la fréquence des métrorragies pendant la grossesse. Il faut y penser et rappeler que la grossesse pour beaucoup de femmes est la seule circonstance où elles rencontrent un gynécologue.

5.2. Paraclinique

5.2.1. Imagerie multimodalité

5.2.1.1. IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique (mp) est utilisée pour évaluer l'extension loco-régionale de la maladie dans le cancer du col de l'utérus en raison de sa très bonne définition des tissus mous au niveau pelvien [21, 22]. Les images doivent être obtenues sur des IRM 1,5T ou 3T. Pour contrôler le mouvement péristaltique 0,5 mg de glucagon IV peuvent être administrés avant l'examen. Elle comprendra au minimum : des séquences dites « morphologiques » ou « anatomiques » en pondération T2 sans saturation de la graisse dans les plans sagittal et axial. Les coupes axiales T2 remonteront jusqu'aux veines rénales afin de faire le bilan ganglionnaire lombo-aortique et rechercher des variantes vasculaires rénales ou urétérales. Des coupes fines en pondération T2 seront réalisées perpendiculaires au plan du col afin d'évaluer l'extension paramétriale. Une séquence en pondération de diffusion abdomino-pelvienne permettra d'améliorer la sensibilité de l'examen pour l'extension locale et ganglionnaire. Elle doit être effectuée à au moins deux valeurs de b, dont une basse (0-100 sec/mm²) et une haute (750-1000 sec/mm²).

Les images de diffusion affichent des informations sur la mobilité de l'eau, la cellularité des tissus et l'intégrité des membranes cellulaires. Ces informations peuvent être exprimées sous la forme d'une évaluation quantitative du coefficient de diffusion apparent (ADC, mesuré en millimètres carrés par seconde) à partir d'images obtenues avec des valeurs de b différentes. Les cartes ADC sont généralement affichées en tant qu'images en niveaux de gris sur lesquelles les zones de diffusion restreinte ont un ADC plus faible et apparaissent plus sombres par rapport aux zones où l'eau est en mouvement libre, comme les kystes ou la vessie. À l'inverse, la diffusion restreinte apparaît plus claire sur les images de diffusion sources acquises à une valeur de b élevée (b=750-1000 sec/mm²). Les images de diffusion peuvent être fusionnées avec les séquences anatomiques pour permettre la corrélation entre les données fonctionnelle et anatomique [23]. L'acquisition dans le plan axial en pondération T1 avec saturation de la graisse après injection de gadolinium permettra parfois d'améliorer la détection des petites lésions. Elle est à réaliser si possible avant la conisation ou l'hystérectomie. Elle est systématique après conisation quel que soit le résultat de celle-ci. La tumeur

est visible sous la forme d'une lésion en hypersignal relative au stroma fibreux du col sur les séquences en pondération T2, et est hypervasculaire au temps artériel après injection de gadolinium. L'IRM doit inclure les aires ganglionnaires au moins jusqu'au niveau des veines rénales (L2). Cette exploration ganglionnaire peut être réalisée dans le même temps que l'exploration pelvienne. Pour l'extension ganglionnaire, l'IRM est performante quand les ganglions sont augmentés de taille (> 10 mm de petit axe), mais il existe parfois des ganglions métastatiques de taille normale. Dans ce cas, la séquence de diffusion est utile. En effet, Les métastases ganglionnaires présentent des coefficients de diffusion apparents (ADC) nettement inférieurs à ceux des ganglions sains [24]. Ainsi, la séquence de diffusion peut les détecter même si ils ne font que 5 mm [25].

Pour les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce, l'IRM est utile pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique entre la chirurgie et la chimioradiothérapie.

Les stades IA ne sont souvent pas visibles, d'autant plus que l'IRM est réalisée après la conisation diagnostique. L'IRM trouve son utilité afin d'éliminer des stades plus avancés. En effet, plusieurs études ont montré qu'elle permet de préciser la taille tumorale (précision diagnostique de 93%) et s'assurer que la tumeur mesure moins de 4 cm [23, 26, 27]. Elle a une très bonne valeur prédictive négative pour évaluer l'envahissement des paramètres (95 %) et pour éliminer l'extension vésicale ou rectale [28] au moment du diagnostic. Ainsi, grâce à l'utilisation de la séquence T2 fast spin echo (FSE), il a été possible de déterminer la meilleure des stratégies thérapeutiques pour éviter la trithérapie et ses complications [29].

Pour les patientes devant être traitées par chirurgie, l'étude prospective ACRIN 6651/GOG 183 a utilisé l'IRM et la tomodensitométrie en préopératoire et a montré que l'IRM avait une meilleure sensibilité pour le diagnostic de la maladie et pour évaluer le stade FIGO pour les patientes de stade \geq IIB [30]. L'IRM s'est avérée meilleure que la TDM pour évaluer l'atteinte du corps utérin, la taille tumorale et l'envahissement paramétrial [31]. Pour les patientes avec des tumeurs localement avancées où la CRT est le traitement de choix, l'IRM permet d'évaluer l'extension pelvienne de la maladie permettant de planifier le traitement par radiothérapie en évitant des procédures plus invasives [32]. Ainsi, la Société européenne de radiologie urogénitale recommande la réalisation d'une IRM pour la stadification des tumeurs cliniquement \geq IIB1 et aussi pour les petites tumeurs si une stratégie de préservation de la fertilité est envisagée.

Avec l'amélioration des techniques de RTE permettant une haute conformation, l'IRM est nécessaire au moment de la planification pour s'assurer de la bonne délimitation et couverture des volumes cibles dans les différents plans. En général, la séquence T2 est la plus utile pour définir à la fois les volumes cibles et les OAR [33]. Pour la planification du traitement, l'IRM doit être réalisée dans l'idéal en position de traitement, soit en utilisant une IRM de simulation soit avec un recalage avec le scanner de dosimétrie. La délimitation sur l'IRM a également montré une meilleure reproductibilité interobservateur, notamment pour les paramètres [34, 35]. Ainsi, L'IRM est l'imagerie de choix pour la RT3D et la RCMI.

Une seconde IRM est également réalisée pour la planification de la curiethérapie selon les recommandations du groupe GEC-ESTRO pour la délimitation des différents volumes cibles [36]. Nous aborderons ce point dans la partie sur la planification du traitement.

5.2.1.2. ¹⁸F-FDG TEP/TDM

La réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP)/Tomodensitométrie(TDM) au fluorodeoxyglucose (FDG) marqué au Fluor 18 (¹⁸F-FDG) est recommandée dans le bilan d'extension ganglionnaire et à distance des cancers du col utérin de stade IB2 et plus [37-39]. L'information apportée par cet examen, lorsqu'il objective un hypermétabolisme ganglionnaire, est également utilisée pour la définition du volume tumoral macroscopique.

En effet, les métastases ganglionnaires sont l'un des facteurs de mauvais pronostic défavorable pour le cancer du col de l'utérus. Par rapport à la tomodensitométrie et l'IRM, la ¹⁸F-FDG TEP/TDM est plus sensible pour détecter les métastases ganglionnaires para-aortiques [40, 41]. Parmi les 560 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA-IVB ayant bénéficié d'une ¹⁸F-FDG TEP/TDM pour la stadification au moment du diagnostic, 47 % présentaient des métastases ganglionnaires [37]. Parmi les patientes dont les ganglions lymphatiques étaient positifs à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, toutes présentaient des métastases ganglionnaires pelviennes, 35 % une atteinte para-aortique et 12 % une atteinte supraclaviculaire. La faisabilité de la ¹⁸F-FDG TEP/TDM pour la détection des adénopathies para-aortiques et la planification de la radiothérapie a également été testée dans le cadre d'un essai randomisé. Cent vingt-neuf patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade I-IVA avec des adénopathies pelviennes mais sans atteinte para-aortique à l'IRM ont été randomisées pour avoir une ¹⁸F-FDG TEP/TDM (n = 66) ou non (n = 63). Pour les patientes avec des adénopathies para-aortiques à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, les champs de radiothérapie étaient étendus pour inclure ces ganglions. Sept patientes avaient des métastases extra-pelviennes à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM : six d'entre elles en para-aortiques et une au niveau omental. Même s'il n'y avait pas de différence de survie entre ces deux groupes de patientes, celles randomisées dans le groupe ¹⁸F-FDG TEP/TDM ont présenté moins de récidives para-aortiques [42]. Comme pour toute modalité diagnostique, des faux négatifs existent avec le staging par la ¹⁸F-FDG TEP/TDM. Dans une étude portant sur 237 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et une stadification para-aortique négative sur la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, 29 patientes (12 %) présentaient des métastases para-aortiques occultes lors d'une lymphadénectomie laparoscopique [43]. Les champs de radiothérapie ont été étendus pour inclure ces ganglions. Cependant, parmi les 29 patientes qui avaient des métastases occultes, une faible survie a été observée chez 16 patientes qui avaient des adénopathies para-aortiques de plus de 5 mm, ce qui posait la question sur le bénéfice de la lymphadénectomie chez les patientes avec une stadification para-aortique négative à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM étant donné le coût et la morbidité de l'intervention chirurgicale. La ¹⁸F-FDG TEP/TDM peut également être intégré dans la planification du traitement pour escalader la dose sur les adénopathies par boost intégré (SIB), ce qui pourrait améliorer le contrôle régional [44]. Même si les patientes avec une atteinte ganglionnaire pelviennes et/ou para-aortiques ont souvent développé des métastases à distance, l'amélioration du contrôle régional par une escalade de dose en RT pourrait améliorer la qualité de vie des patientes [45].

Donc, la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, en raison de sa plus grande sensibilité à détecter les atteintes ganglionnaires, peut modifier le stade clinique ainsi que la stratégie thérapeutique et les champs de radiothérapie pour inclure et escalader la dose au niveau des adénopathies. Même les ganglions lymphatiques para-aortiques peuvent être traités par RCMI, avec un excellent contrôle régional et une morbidité acceptable [46].

Ainsi, malgré ses limites, la ¹⁸F-FDG TEP/TDM doit faire parti du bilan initial pour évaluer l'atteinte ganglionnaire et métastatique à distance.

5.2.2. Bilan biologique

Un bilan biologique complet doit être réalisé comprenant une numération formule sanguine, un dosage des plaquettes, un bilan hépato-cellulaire, un bilan rénal.

Le dosage du marqueur « Squamous Cell Carcinoma antigen » (SCC) est positif dans 30 à 100 % des cas de carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin et permettra, quand il est positif, un regard biologique sur l'évolution de la tumeur.

On recherchera une immunosuppression avec notamment proposition d'une sérologie HIV.

Il convient de proposer aux patientes un dépistage des autres sites pouvant présenter des tumeurs liées à l'HPV (sphères ORL et anale) [47].

6. Traitement

Il est important de souligner que la majorité des recommandations se rapportent à la version de 2009 de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Depuis, une nouvelle version a été publiée en 2018 (figure 9) [48]. Dans cette mise à jour, le stade IB2 désigne désormais une atteinte limitée au col mesurant entre 2 et 4 cm, le stade IB3 une atteinte limitée au col supérieure ou égale à 4 cm. L'atteinte ganglionnaire pelvienne est désormais classée IIIC1 et l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, IIIC2.

Figure 9 : classification FIGO 2018

Cancer strictement limité au col		
Stade IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	
	IA1	profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
	IA2	3 mm < profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm
Stade IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	T < 2 cm
	IB2	2 ≤ T < 4 cm
	IB3	T ≥ 4 cm
Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
Stade IIA	jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
	IIA1	Taille T ≤ 4 cm
	IIA2	Taille T > 4 cm
Stade IIB	paramètres (proximaux)	
Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)		
Stade IIIA		Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur
Stade IIB		Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)
Stade IIIC	IIIC1	Atteinte ganglionnaire pelvienne *
	IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique *
Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale		
Stade IVA	Organe adjacent (vessie, rectum)	
Stade IVB	A distance	

La classification TNM (Tumor Node Metastasis ; 8^e édition) de « l'Union for International Cancer Control » (UICC) recommandée par l'European Society for Medical Oncology (ESMO), présente l'avantage de dissocier l'atteinte locale, ganglionnaire et métastatique. De plus, le stade T est calqué sur la version FIGO 2009, correspondant mieux aux données des essais cliniques publiés. Ainsi, nous utiliserons exclusivement cette classification TNM pour décrire les standards thérapeutiques [49].

6.1. Stade localisé

Cette catégorie inclut les cancers microinvasifs (de stades T1a1 et T1a2), les stades T1b1 et T2a1. Le traitement des cancers microinvasifs repose sur l'hystérectomie simple.

6.1.1. Chirurgie première

A ce jour, selon les recommandations des principales sociétés savantes parmi lesquelles le NCCN et l'ESMO (European society of medical oncology), le standard thérapeutique est le traitement chirurgical d'emblée [48, 50-52]. En fonction du stade et des facteurs histopronostiques, la chirurgie peut consister en une conisation, une trachélectomie ou une hystérectomie totale. La stratégie doit être adaptée en fonction de l'indication éventuelle d'une préservation de la fertilité (dont les possibilités sont décrites dans une autre section).

Pour un cancer de stade T1b1, le traitement de référence non conservateur repose sur une colpohystérectomie élargie associée à une lymphadénectomie pelvienne. Pourtant, il a été montré par Landoni *et al*, dans un essai de phase III randomisée incluant des patientes atteintes de tumeur de stade T1b-T2a que la radiothérapie offrait des résultats oncologiques similaires à l'hystérectomie totale avec un taux de toxicités modérées à sévères significativement plus faible, du fait d'un nombre important de patientes qui nécessitent une radiothérapie postopératoire lorsqu'elles sont opérées

d'emblée. Cet essai randomisé italien a comparé la radiothérapie seule et l'hystérectomie et curage ganglionnaire avec ou sans radiothérapie adjuvante (en cas de facteurs histopronostiques défavorables) pour des petites tumeurs invasives. Dans cette étude, 83 % des patientes traitées dans le bras chirurgie qui étaient atteintes d'une tumeur mesurant 4 cm ou plus ont nécessité une radiothérapie adjuvante. Bien que les deux bras de l'étude présentaient des résultats similaires en terme de survie, la toxicité sévère était supérieure dans le bras chirurgie (28 % contre 12 %) [53]. Néanmoins, la chirurgie permet de réaliser un bilan d'extension plus complet, de préserver la fonction ovarienne, quand elle est indiquée, et d'éviter la fibrose et la sténose vaginale [53, 54].

6.1.2. Place de curiethérapie et de la radiothérapie

Pour les tumeurs de stade T1b1 de plus de 2 cm, il a été montré un taux de récurrence pelvienne et de décès après chirurgie significativement plus important en comparaison aux tumeurs de stade T1b1 \leq 2 cm. Par ailleurs, il existe un risque majoré d'envahissement paramétrial entraînant la nécessité d'une radiothérapie adjuvante dans environ la moitié des cas. Au sein du groupe de patientes nécessitant une radiothérapie postopératoire, l'indication est posée dans deux-tiers des cas en raison de critères locaux, par exemple l'existence d'une résection incomplète microscopique ou une atteinte paramétriale découverte sur pièce d'hystérectomie [55]. Plusieurs équipes ont rapporté des expériences monocentriques de curiethérapie préopératoire avec des techniques et des schémas d'irradiation différents [56]. L'objectif est de diminuer la fréquence de l'indication d'une radiothérapie adjuvante en raison de facteurs de risque locaux (marge insuffisante, atteinte paramétriale, profondeur d'invasion du stroma). Une des séries rétrospectives les plus importantes a porté sur 182 tumeurs de stade T1b1 > 2 cm prises en charge par curiethérapie préopératoire, montrant un très faible taux d'atteinte paramétriale résiduelle (0,5 %) associé à un taux de réponse complète histologique de 70 % [57]. Un seul essai clinique de phase III a évalué l'intérêt de la curiethérapie préopératoire dans les cancers du col utérin localisés de plus de 2 cm et/ou avec emboles lymphatiques. Dans cette étude, les patientes atteintes d'un cancer du col utérin majoritairement de stade T1b1 ont été randomisées pour recevoir soit une curiethérapie préopératoire délivrant deux séances de 8 Gy au point A à deux semaines d'intervalle, soit une hystérectomie seule d'emblée. Les auteurs ont rapporté une diminution significative du risque de marges de résections insuffisantes ou envahies (11,4 % dans le bras chirurgie seule contre 1,5 % dans le bras expérimental, $p = 0,02$) [58]. Plusieurs limites à cette approche multimodale peuvent être soulignées. Comparativement au standard international (chirurgie d'emblée comportant un curage pelvien puis une colpohystérectomie élargie) permettant un taux de survie élevé à 5 ans, la curiethérapie pré opératoire peut être considérée comme un « sur-traitement » pour les 50 % de patientes qui n'auraient pas eu d'indication à une radiothérapie postopératoire. Par ailleurs, environ 15 % des patientes auront besoin d'une chimioradiothérapie postopératoire en raison d'une atteinte ganglionnaire pelvienne au curage, encourageant la réalisation d'un curage premier chez les patientes atteintes d'une tumeur de stade T1b1 de plus de 3 cm et qui sont à plus haut risque d'atteinte ganglionnaire infra-radiologique. De plus, cette stratégie de curiethérapie préopératoire peut rendre nécessaire une transposition ovarienne afin de préserver la fonction endocrine chez les femmes jeunes éligibles à cette procédure. Néanmoins, la morbidité de l'association chirurgie/radiothérapie externe justifie pour les patientes atteintes de cancer à haut risque la réalisation d'une association curiethérapie préopératoire/chirurgie, qui fait ainsi partie des options de stratégies thérapeutiques retenues dans les recommandations européennes [50].

En synthèse, la chirurgie est le traitement de première intention dans les tumeurs de stade précoce. La radiothérapie est une option raisonnable pour les patientes inopérables ou refusant la chirurgie. Quant à la curiethérapie préopératoire, elle peut être considérée pour les tumeurs de stade T1b1 > 2 cm ou avec embolies sur la biopsie ou sur la pièce de conisation afin de limiter les indications de radiothérapie adjuvante et optimiser le taux de contrôle local.

6.1.3. Préservation de la fertilité

Les cas de préservation de la fertilité doivent systématiquement être discutés en centres experts en tenant compte du souhait des patientes, de leur âge et des facteurs histopronostiques. Une stratégie de préservation de la fertilité peut être proposée pour les patientes strictement sélectionnées. Elles doivent présenter des tumeurs de stade précoce (stade \leq T1b1 de taille \leq 20 mm) et concernent uniquement les histologies classiques liées aux HPV (les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes). En ce qui concerne les autres histologies telles que les tumeurs neuroendocrines, aucune donnée robuste dans la littérature ne permet de confirmer la faisabilité d'un traitement conservateur et ce dernier n'est, à ce jour, pas recommandé. A partir du stade T1a2 ou en présence d'embolie, il est nécessaire de débiter par une exploration ganglionnaire chirurgicale pelvienne. En effet, l'atteinte ganglionnaire pelvienne est une contre-indication absolue à la réalisation d'un traitement conservateur et dans ce cas le traitement repose sur une chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie.

La conisation et la trachélectomie \pm élargie sont deux options pour les cancers microinvasifs. Une trachélectomie élargie par voie vaginale est recommandée pour les cancers de stade T1b1 de moins de 2 cm (IB1 selon la classification FIGO 2018). Un cerclage permettra de réduire les complications obstétricales ultérieures et cette procédure est donc recommandée [51]. Dans les dernières recommandations de l'ESMO, le traitement préservateur de la fertilité n'était pas recommandé pour les tumeurs de plus de 2 cm (IB2 selon la classification de la FIGO de 2018) [51], bien qu'il soit parfois proposé par certaines équipes une chimiothérapie néoadjuvante ou bien la réalisation d'une trachélectomie élargie par voie abdominale pour des tumeurs jusqu'à 4 cm (approche non validée en routine).

6.1.4. Place de la radiothérapie adjuvante

Deux catégories de patientes à risque peuvent être identifiées selon des critères histopronostiques définis par Sedlis *et al.* [59].

6.1.4.1. Les cancers à risque intermédiaire de rechute

Parmi les critères à prendre en compte, on retrouve : une taille tumorale sur la pièce opératoire supérieure à 4 cm, la présence d'embolies vasculaires (EV) ou l'existence d'un envahissement profond du stroma cervical ($>$ 1/3). Pour cette population, un essai du GOG (Gynecologic Oncology Group) a évalué l'intérêt d'une radiothérapie pelvienne adjuvante [58]. Bien qu'un bénéfice significatif en termes de survie sans progression ait été mis en évidence (Hazard Ratio [HR] = 0.54, p = 0.007), la diminution du risque de décès n'était pas significative après un suivi médian de 12 ans (HR = 0.7, p = 0.07). Un autre essai du GOG (GOG 263, NTC01101451) étudie actuellement l'intérêt de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante (contre la radiothérapie adjuvante

exclusive) pour les tumeurs de risque intermédiaire. Il est important de noter qu'en cas de cumul de plusieurs facteurs, le risque de rechute augmente entre 15 et 20 %. Dans ce cas, la maladie doit être considérée à haut risque.

6.1.4.2. Les cancers à haut risque

Un seul critère parmi les suivants est requis :

- marge de résection insuffisante
- présence d'une métastase ganglionnaire
- atteinte paramétriale.

Un essai clinique de phase III a confirmé l'intérêt d'associer à la radiothérapie adjuvante une chimiothérapie concomitante, permettant une amélioration significative de la probabilité de survie globale à 4 ans (81 % contre 71 %) [60]. Les patientes atteintes d'un cancer à haut risque de récurrence après chirurgie première sont donc éligibles à une chimioradiothérapie adjuvante.

6.2.Stade avancé

Cette catégorie inclut traditionnellement les tumeurs avec atteinte extracervicale (paramètres, organes de voisinage) et/ou avec atteinte ganglionnaire locorégionale. On y inclut également les tumeurs de plus de 4 cm qui sont à risque de récurrence locorégionale [58, 59].

Ils correspondent au cancer de stade FIGO 2018 \geq IB3, le standard thérapeutique repose dans un premier temps sur un staging ganglionnaire par 18F-FDG TEP/TDM +/- complété par un curage ganglionnaire lomboaortique pour les patientes sans atteinte ganglionnaire à la 18F-FDG TEP/TDM. Puis les patientes bénéficient d'une radiothérapie (RT) associée à une chimiothérapie (CT) concomitante (40 mg/m² de cisplatine ou carboplatine AUC2 hebdomadaire) suivie d'une curiethérapie utérovaginale (BT). La place de la chimiothérapie adjuvante fait actuellement le sujet d'investigations [61, 62].

6.2.1.Place du curage lomboaortique de staging

Il a été décrit dans des études s'intéressant à la distribution des atteintes ganglionnaires des cancers du col utérins de stade T1b à T2b un risque d'atteinte lombo-aortique d'au moins 14 % en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou de taille tumorale > 2 cm [63, 64]. Or, une étude ayant conjugué les résultats de trois essais randomisés de phase III portant sur la comparaison de deux schémas de chimioradiothérapie pour des cancers du col localement évolués a montré un risque de décès plus important chez les patientes ayant eu un bilan d'extension radiologique, en comparaison à celles ayant bénéficié d'un curage lombo-aortique (HR= 1.46, IC 95% [1.08–1.99]) [65]. Ces résultats peuvent être expliqués en partie par le taux non négligeable de faux négatifs lors d'un bilan par 18F-FDG TEP/TDM. En particulier, une étude de cohorte prospective portant sur 237 patientes traitées pour un cancer du col utérin localement évolué ayant eu une exploration ganglionnaire lomboaortique radiologique et chirurgicale a montré les limites de la 18F-FDG TEP/TDM avec un taux de faux négatifs rapporté de 12 % [43]. Le taux de faux négatifs en région lombo-aortique s'élève à 25 % en cas d'atteinte ganglionnaire iliaque commune ou d'atteinte ganglionnaire bilatérale. Une étude rétrospective menée dans 10 centres en France, a comparé les résultats thérapeutiques entre 377 patientes ayant bénéficié d'un curage de stadification et 270 sans curage. Le staging ganglionnaire

chirurgical était un facteur pronostique indépendant en terme de survie sans récurrence (OR 0.64, IC 95% [0.46 - 0.89], $p = 0.008$) et survie globale (OR 0.43, IC 95% [0.27 - 0.68], $p < 0.001$) [66]. Un essai clinique de phase III comparant les deux stratégies de staging (imagerie ou curage) est actuellement en cours d'analyse [67]. L'intérêt principal du curage lombo-aortique d'exploration est d'éviter une irradiation prophylactique aux patientes qui n'en auraient pas besoin, en permettant de définir des limites supérieures des volumes d'irradiation adaptées aux résultats anatomopathologiques. La morbidité du curage (risques opératoires, lymphocèle) n'est cependant pas négligeable et doit entrer en considération dans l'indication, de même que les comorbidités associées (âge, obésité, athérome). La question d'une meilleure sélection des candidates à un curage d'exploration est actuellement ouverte.

6.2.2. Chimioradiothérapie concomitante : le standard

Pour les cancers localement avancés, le standard de prise en charge repose sur une chimioradiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie permettant une escalade de dose locale. En effet, une prise en charge chirurgicale première d'une maladie classée T1b2 va nécessiter dans la grande majorité des cas une radiothérapie adjuvante [65, 68]. Une série rétrospective a rapporté les données de 600 patientes atteintes d'un cancer du col utérin classé T1b2 ayant reçu un traitement chirurgical de première intention. Dans respectivement 52 % et 36 % des cas, une radiothérapie ou une chimioradiothérapie adjuvante a été indiquée. Ces données montrent que seulement 12 % des patientes traitées par chirurgie seule ne nécessitent pas de radiothérapie postopératoire [69]. L'addition d'une hystérectomie et d'une radiothérapie multiplie par trois le risque de toxicité sévère de grade 3 ou 4 (6 % contre 2,1 %) [65]. La chirurgie d'emblée n'a donc aucune place pour les cancers du col utérin localement évolués. Sur la base de plusieurs essais cliniques de phase III, il a été montré que l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à base de sel de platine permettait une amélioration de la probabilité de survie globale par rapport à la radiothérapie seule [43, 70-73]. Plus récemment, une méta-analyse a confirmé ces résultats, retrouvant une augmentation significative de la probabilité de survie globale de 6 % à 5 ans dans le groupe pris en charge par chimioradiothérapie (HR = 0.81, $p < 0.001$) [74]. Plusieurs études ont permis de confirmer le standard actuel : i) La question de la place de la curiethérapie a été posée dans un essai randomisé de phase III, comparant la chimioradiothérapie suivie d'une hystérectomie et la chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie délivrant 85 Gy (dose cumulée) au point A. Cet essai n'a pas permis de montrer de bénéfice à la chirurgie en termes de survie globale ou de survie sans progression entre les deux bras. Par ailleurs, les modalités de curiethérapie de cette étude sont anciennes, et la curiethérapie guidée par l'imagerie permet une amélioration significative du devenir des patientes traitées dans cette indication [75] ; ii) Un essai randomisé indien publié en 2018 a posé la question de la place de la chimiothérapie néoadjuvante en comparant une stratégie associant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une hystérectomie radicale par comparaison à une chimioradiothérapie chez 633 patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade T1b2 à T2b. L'analyse des résultats de cette étude a montré la supériorité du standard par chimioradiothérapie, la probabilité de survie sans maladie à 5 ans était de 76 % dans le bras chimioradiothérapie, contre 69 % dans le bras chirurgical. Par ailleurs, il faut souligner que 45 % des patientes prises en charge par chimiothérapie puis chirurgie ont nécessité une radiothérapie postopératoire, soit en raison d'une non-faisabilité de la chirurgie, soit en raison de facteurs de risque de récurrence pelvienne [76] ;

iii) Les résultats préliminaires d'un essai randomisé de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-55994) de phase III comparant la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une hystérectomie à la radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie ont fait l'objet d'une présentation orale au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2019. Il n'a pas été observé de différence significative en termes de survie globale. En revanche, dans l'analyse en intention de traiter, la probabilité de survie sans progression était légèrement meilleure dans le bras chimioradiothérapie/curiethérapie. Il était rapporté davantage de toxicité aiguë dans le bras hystérectomie, mais davantage de toxicité tardive dans le bras curiethérapie. Les données de qualité de vie n'étaient pas encore matures [33].

Compte tenu de ces données, le traitement de première intention des tumeurs évoluées repose sur la chimioradiothérapie complétée d'une curiethérapie. Ni la chimiothérapie néoadjuvante ni le complément d'irradiation centro pelvienne n'ont leur place dans le traitement de ces patientes.

6.2.3. Radiothérapie externe

6.2.3.1. Dose totale et fractionnement

La dose totale prescrite est de 45 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction avec la possibilité d'un complément de dose dans les ganglions macroscopiquement envahis jusqu'à une dose totale de 59,4 Gy [3] ou une dose totale de 60 Gy EQD2 par boost intégré [77].

6.2.3.2. Protocole d'acquisition des scanographies de planification

La patiente est positionnée en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine ou au-dessus de la tête en fonction des systèmes de contention. Bien que les données de la littérature n'aient pas montré d'impact significatif des protocoles de contrôle de la réplétion de la vessie et du rectum sur les mouvements internes du volume cible [78], beaucoup d'équipes recommandent à la patiente d'évacuer le contenu de sa vessie une demi-heure à 1 heure avant la scanographie et les séances d'installation et de traitement, puis de boire 30 à 50 cL d'eau. Si sur le scanographe de repérage le diamètre antéro-postérieur du rectum mesuré à hauteur de la symphyse pubienne est supérieur à 4 à 5 cm en raison de la présence de selles ou de gaz, il peut être conseillé à la patiente de réaliser une évacuation rectale avant de refaire la scanographie. Le faisceau d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L2-L3 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation pelvienne seule, et entre T10-T11 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation lomboaortique associée.

6.2.3.3. Délimitation des volumes cibles d'intérêt

La délimitation des volumes cibles se fait selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et du GYN IMRT Consortium [34, 79] ainsi que du protocole EMBRACE II [80] selon le rapport ICRU 89 (figure 10).

Le volume tumoral macroscopique (=Gross Tumor Volume ou GTV) comprend toujours au minimum le col utérin, les extensions vaginales, paramétriales, utérines en fonction du stade (GTV T), et les ganglions macroscopiquement envahis (GTV N).

Le volume cible anatomoclinique (=Clinical Target Volume ou CTV) se divise d'une part, en deux CTV tumoraux (un CTV T à faible risque (LR) et un CTV à haut risque (HR)) et un ou 2 CTV ganglionnaire (un CTV N en cas de GTV N et un CTV E). Le CTV T LR intègre l'utérus en totalité, les

paramètres en totalité (avec les annexes), et une partie du vagin en fonction de l'extension macroscopique de la maladie (tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin). Le CTV HR initial correspond au GTV T et bénéficiera d'une escalade de dose en curiethérapie. Le CTV N intègre une marge autour du GTV N. Le CTV E intègre les aires ganglionnaires pelviennes. L'aire lomboaortique est incluse si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions atteints après curage de la partie distale de ce territoire ganglionnaire. L'aire ganglionnaire présacrée fait partie du volume cible anatomoclinique si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions, et les aires inguinales sont incluses en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin.

Il est recommandé de réaliser un volume cible interne (=Internal Target Volume ou ITV T) individualisé en fonction de l'anatomie de la patiente et du mouvement de la cible sur la base des différentes modalités d'imagerie réalisées en préthérapeutique (IRM, TDM de la 18F-FDG TEP/TDM) et du scanner de dosimétrie (figure 11).

Le volume cible prévisionnel (=Planning Target Volume ou PTV). L'utérus (col et corps) étant un organe extrêmement mobile en fonction du degré de remplissage du rectum et surtout de la vessie, les marges requises sont toujours d'au moins 10 mm en l'absence d'ITV T, même avec un contrôle du positionnement par tomographie conique (Cone Beam Computed Tomography ou CBCT). Les marges peuvent être réduites à 5 mm entre le couple ITV T/CTV E et le PTV si un ITV est réalisé.

Les organes à risques à considérer en cas d'irradiation pelvienne : le rectum, la vessie, les têtes fémorales, le sigmoïde, le sac péritonéal, la moelle hématopoïétique en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), et en cas d'irradiation étendue à la barre lomboaortique, les reins et la moelle épinière sont également délinés. La délimitation se fait selon les atlas du RTOG [81].

Figure 10 : volumes cibles en radiothérapie externe

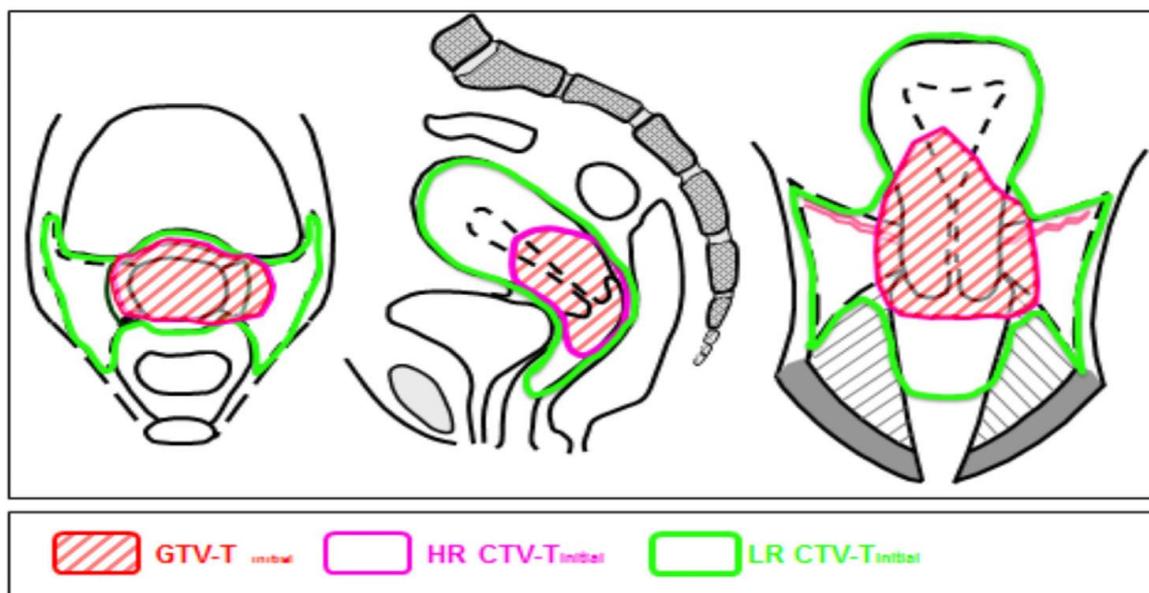
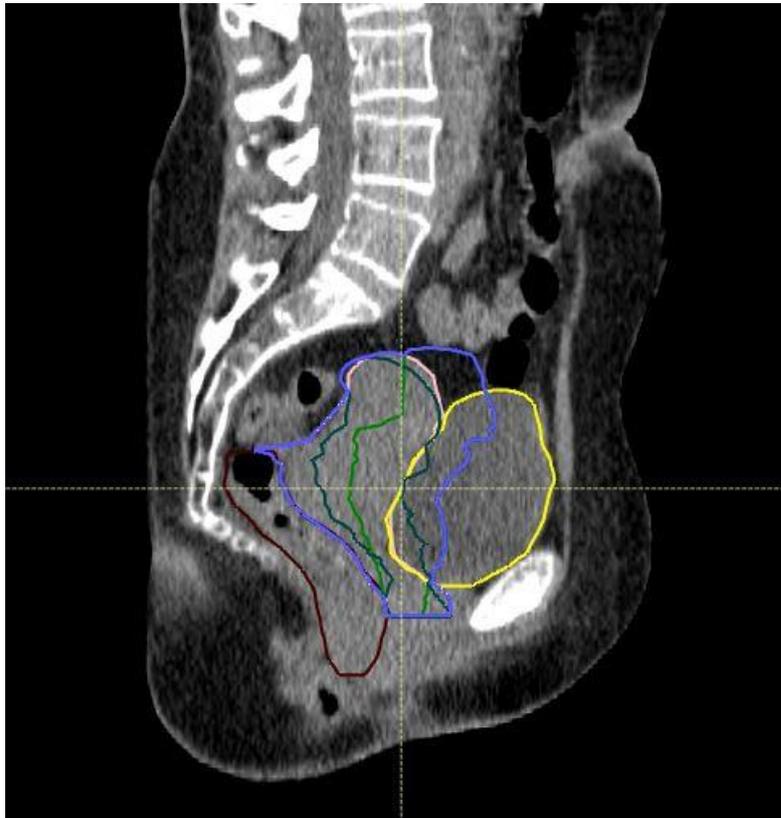


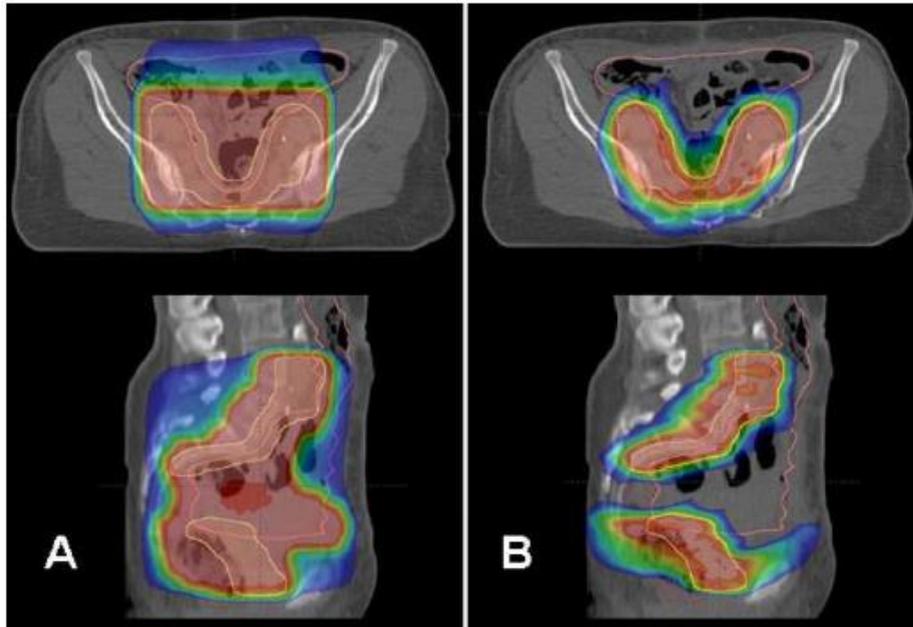
Figure 11 : Exemple de création d'un ITV personnalisé en fonction des différentes modalités d'imagerie. Vessie en jaune, rectum en marron, CTV scanner de dosimétrie en rose, CTV scanner de la TEP en vert foncé, CTV de l'IRM en vert clair, ITV volume cible en bleu.



6.2.3.4. Technique d'irradiation

Ces dernières années ont vu l'émergence de la RCMI pour les cancers gynécologiques, bien que le niveau de preuve du bénéfice clinique soit encore assez faible en cas de tumeur en place. L'avantage majeur de la RCMI par rapport à la RT3D dans le traitement des tumeurs malignes gynécologiques est la capacité à délivrer une dose plus faible aux tissus sains environnants [82, 83] (figure 12) : la moelle osseuse lorsque des contraintes spécifiques lui sont appliquées [84, 85], les intestins, les reins (en cas de RT lombo-aortique), la moelle épinière [86], le rectum et la vessie [87], ce qui permet de réduire les effets secondaires déterministes aigus et tardifs du traitement.

Figure 12 : comparaison de plans de traitement RT3D (A) vs. RCMI (B)



Concernant le bénéfice clinique de la RCMI, Mundt *et al.* ont comparé de façon rétrospective 40 et 35 patientes (avec des caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques similaires) traitées pour des cancers gynécologiques (en place et post opératoires) par RCMI et RT3D respectivement. Ils ont rapporté une diminution significative des toxicités digestives mais non significative pour les toxicités urinaires [83]. Dans une étude prospective randomisée, Ghandi *et al.* ont comparé RT3D et RCMI chez 44 patientes traitées pour un cancer du col en place par RCT (50.4 Gy et cisplatine concomitant), ils ont montré une diminution significative des toxicités digestives aiguës et chroniques, respectivement de 30 et 35%, sans amélioration de la survie sans récurrence ni de la survie globale [88], des résultats similaires ont été trouvés par la suite [89]. Par ailleurs, le développement des techniques de radiothérapie avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie (VMAT) est associé à une réduction du temps de traitement avec un impact potentiel à la fois pour diminuer l'impact des variations anatomiques mais aussi des conséquences potentielles sur le plan économique [90, 91].

Ainsi, la technique à privilégier, validée par la Haute Autorité de santé (HAS) depuis mars 2015, est la RCMI car elle permet de diminuer significativement le volume de tractus digestif recevant la dose prescrite et de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle reste une technique acceptable.

Problématique des mouvements et radiothérapie guidée par l'image

Avec les techniques de RCMI, se pose cependant le problème des variations anatomiques des organes pelviens à type de déplacement et de déformation. En effet, ces organes sont sujets à des changements de position et de volume au cours du traitement. En conséquence, l'anatomie pelvienne au moment de la planification de la radiothérapie peut différer de celle pendant le traitement. Ces changements peuvent correspondre à des variations de position et de forme du CTV.

Les distributions de dose hautement conformationnelles obtenues par RCMI impliquent une connaissance de ces variations anatomiques intrapelviennes, en particulier du remplissage des organes sains adjacents (vessie, rectum, intestin) pour éviter des sous dosages du CTV et/ou un surdosage des OAR [92-97]. Le bénéfice de la RCMI repose donc sur une délimitation précise du CTV et la sélection d'une marge appropriée autour du CTV pour définir le PTV. Les marges doivent être suffisamment larges pour minimiser/prévenir les sous dosages, mais pas excessives pour ne pas perdre les avantages de la RCMI [98]. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) vise à réduire l'incertitude géométrique. À l'heure où la RCMI pour les cancers gynécologiques s'est imposée en routine, les méthodes d'IGRT les plus reproductibles et les plus applicables en pratique ne sont pas encore déterminées. Différentes modalités d'imagerie (imagerie portale, MVCT, kV-CBCT, IRM) sont rapportées dans la littérature, réalisées à différentes fréquences (quotidienne, bi-hebdomadaire, hebdomadaire) [92-94, 99-103].

Ces dernières années ont également vu par ailleurs l'émergence de la radiothérapie adaptative (RTA) qui pourrait amener à une réduction des marges permettant ainsi d'augmenter l'épargne des OAR et/ou d'envisager une escalade de dose.

Quelles marges pour les mouvements des organes ?

Pour la marge CTV-T/ITV-T, dans l'étude prospective multicentrique internationale EMBRACE II, lorsque le traitement est réalisé à partir de marges standards (premier niveau d'IGRT), il est recommandé de considérer des marges de 10 mm en antéro-postérieur (AP) et supéro-inférieur (SI), 5 mm en latéral avec un protocole d'IGRT avec images quotidiennes et recalage osseux, marges devant être augmentées de 5 mm dans toutes les directions en cas d'envahissement de la partie supérieure (plus mobile) de l'utérus [80]. Il est par ailleurs recommandé dans le protocole la réalisation d'un CBCT quotidien pour suivre les mouvements utérins et éventuellement réaliser une re-planification en fonction de ces mouvements.

Le protocole EMBRACE II introduit, dans un second niveau d'IGRT plus sophistiquée, la notion d'ITV T personnalisé (ITVp T) en utilisant les différentes modalités d'imagerie réalisées en position de traitement (scanners de planification réalisés à différents niveaux de remplissage vésical, l'IRM et la 18F-FDG TEP/TDM). Ainsi, l'ITV-T peut devenir plus représentatif de l'amplitude de mouvement attendue dans chaque cas [80]. Le troisième niveau d'IGRT décrit dans le protocole EMBRACE II (IGRT avancée), repose sur une librairie individuelle de plans de traitement avec différentes marges pour l'ITV-T. Dans ce cas, la réalisation d'un CBCT quotidien permet de choisir le plan de traitement avec l'ITV-T qui couvrira le mieux possible le CTV-T du jour.

Incertitudes de repositionnement

Ces marges doivent également être validées par chaque centre, en fonction des incertitudes de repositionnement observées dans leur pratique individuelle.

6.2.3.5. Objectifs et contraintes de dose

6.2.3.5.1. Objectifs de dose dans le volume cible prévisionnel

Conformément aux recommandations du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), la D50% (Dx% : dose dans x% du volume) doit correspondre à la dose prescrite. Les objectifs de dose en termes de D98% et D2% sont laissés à l'appréciation des oncologues radiothérapeutes. Ainsi, on peut utiliser les objectifs habituels de l'irradiation conformationnelle (D98% : 95% de la dose prescrite, D2% : 107% de la dose prescrite) ou autoriser une plus grande hétérogénéité de la distribution de dose dans le volume cible prévisionnel (D98 % : 90% de la dose prescrite, D5% : 107% de la dose prescrite et D2% : 110% de la dose prescrite). Aucun consensus n'est disponible actuellement dans la littérature pour les tumeurs du col utérin.

6.2.3.5.2. Contraintes de dose dans les organes à risque

Les contraintes de doses sont décrites dans le tableau (figure 13). Concernant les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui sont décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques, elles sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers gynécologiques et sont peu informatives si l'on opte pour une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

En cas de RT3D, il est préconisé que la D2% du rectum, du sigmoïde et de la vessie ne dépasse pas la dose prescrite. La contrainte au niveau du sac péritonéal n'est pas prise en compte, puisque la technique n'est pas adaptée pour épargner efficacement ce volume.

Figure 13 : tableau des contraintes de dose en radiothérapie externe

Canal anal/rectum	D ₂ % = dose prescrite V _{40 Gy} ≤ 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Sigmoïde	D ₂ % = dose prescrite V _{40 Gy} ≤ 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Sac péritonéal	V _{30 Gy} ≤ 500 cm ³ V _{45 Gy} ≤ 300 cm ³ (V _{40 Gy} ≤ 30 % pour le RTOG, ou V _{40 Gy} ≤ 200 cm ³ dans l'essai TOMO GYN)
Vessie	D ₂ % = dose prescrite V _{40 Gy} ≤ 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Moelle hématopoïétique	V _{10 Gy} ≤ 90 % V _{20 Gy} ≤ 75 % sur chacun des 3 volumes ou V _{40 Gy} ≤ 37 %

V_{x Gy} : volume recevant x Gy ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

Le protocole EMBRACE II a également établi des contraintes de doses, avec des contraintes strictes et acceptables (figure 14) [80].

Figure 14 : tableau des contraintes de dose en radiothérapie externe du protocole EMBRACE II

	No lymph node involvement		Involved lymph nodes	
	Hard dose constraints	Soft dose constraints	Hard dose constraints	Soft dose constraints
PTV45	V42.75Gy > 95% Dmax < 107%	V42.75Gy = 95%	V42.75Gy > 95%	V42.75Gy = 95% Dmax < 107% for helper structure: PTV45 - (PTV-N(#)) + 1cm)
ITV45	Dmin > 95%		Dmin > 95%	
CTV-HR + 10mm		Dmax < 103%		Dmax < 103% for helper structure: CTV-HR + 10mm - (PTV-N(#)) + 1cm)
PTV-N(#)			D98% > 90% of prescribed LN dose Dmax < 107% of prescribed LN dose	D98% = 90% of prescribed LN dose
CTV-N(#)			D98% > 100% of prescribed LN dose	D50% > 102% of prescribed LN dose
Bowel	Dmax < 105%	V40Gy < 250cm ³ * V30Gy < 500cm ³ *	Dmax < 105% in regions outside 10-15mm from PTV-N	When no para-aortic irradiation: V40Gy < 250cm ³ * V30Gy < 500cm ³ * For para-aortic irradiation: V40Gy < 300cm ³ * V30Gy < 650cm ³ *
Sigmoid	Dmax < 105%		Dmax < 105% in regions outside 10-15mm from PTV-N	
Bladder	Dmax < 105%	V40Gy < 60%* V30Gy < 80%*	Dmax < 105% in regions outside 10-15mm from PTV-N	V40Gy < 60%* V30Gy < 80%*
Rectum	Dmax < 105%	V40Gy < 75%* V30Gy < 95%*	Dmax < 105% in regions outside 10-15mm from PTV-N	V40Gy < 75%* V30Gy < 95%*
Spinal cord	Dmax < 48Gy		Dmax < 48Gy	
Femoral heads	Dmax < 50Gy		Dmax < 50Gy	
Kidney	Dmean < 15Gy	Dmean < 10Gy	Dmean < 15Gy	Dmean < 10Gy
Body	Dmax < 107%		Dmax < 107% in regions outside 10-15mm from PTV-N	
Vagina (if not involved)		D _{105-2cm} < 5Gy		D _{105-2cm} < 5Gy
Conformality		1.10 (V43Gy/Volume of PTV) 1.55 (V36Gy/Volume of PTV)		1.10 (V43Gy/Volume of PTV) 1.55 (V36Gy/Volume of PTV)
Transposed ovaries	Dmean < 8 Gy	Dmean < 5 Gy	Dmean < 8 Gy	Dmean < 5 Gy
Duodenum	V55 < 15cm ³		V55 < 15cm ³	

6.2.4. Curiethérapie utérovaginale

6.2.4.1. Technique

La curiethérapie a fait l'objet de plusieurs travaux multicentriques qui ont été publiés récemment par le groupe EMBRACE (MRI based adaptive brachytherapy), permettant de mieux appréhender les résultats de la curiethérapie guidée par image en termes de contrôle local, mais également de séquelles fonctionnelles et de qualité de vie et validant la curiethérapie guidée par l'image (« Image-Guided Adaptive BrachyTherapy » = IGABT) comme le standard thérapeutique [104, 105].

6.2.4.2. Préparation

Si la planification de la curiethérapie n'est pas réalisée sur une IRM avec applicateur en place, le curiethérapeute doit disposer d'une IRM réalisée en conditions diagnostiques au cours des 8 jours qui précèdent la curiethérapie. Si une IRM de planification est réalisée avec applicateur en place, les images devront être acquises selon une séquence axiale T2. Si une scanographie de planification est réalisée avec applicateur en place, les images doivent être acquises en coupes fines (3 mm) avec ou sans injection de produit de contraste selon les habitudes des équipes.

6.2.4.3. Délinéation des volumes d'intérêt

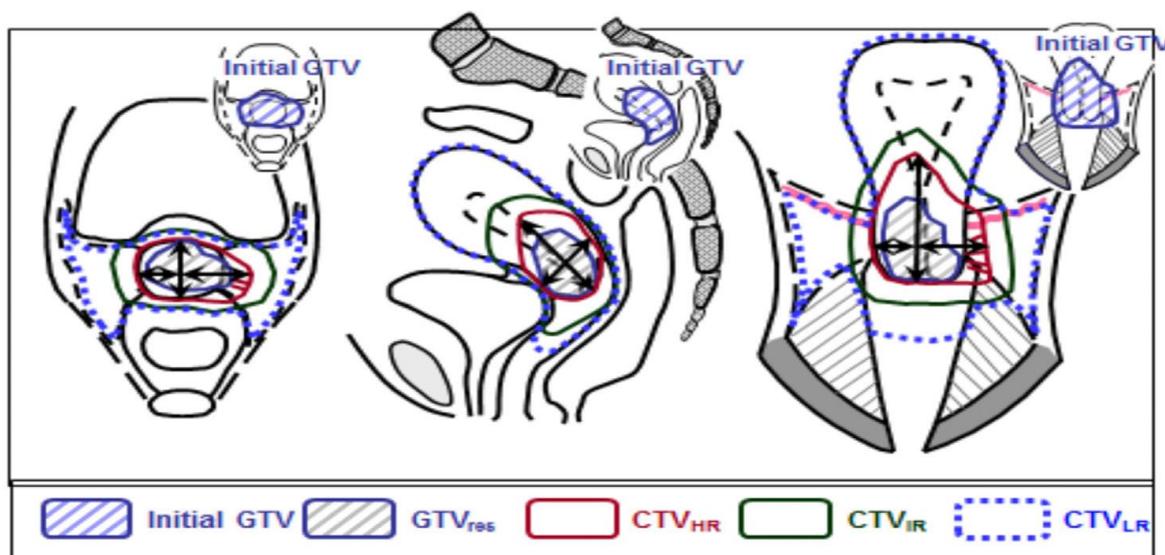
La délinéation des tissus cibles repose sur des recommandations publiées par le Groupe Européen de Curiothérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) (figure 15). Elles recommandent de délinéer le GTV résiduel (=GTVres), au moment de la curiethérapie, mais aussi deux CTV, auxquels correspondent les deux niveaux de dose à atteindre [106] : le CTV à haut risque, qui comprend au minimum l'ensemble du col, les extensions tumorales résiduelles en dehors du col et les « zones grises » situées en particuliers dans les paramètres. Celles-ci sont visibles uniquement sur les coupes d'IRM en séquence T2, et bien que leur signification reste incertaine, elles sont à considérer comme des reliquats tumoraux ; le CTV à risque intermédiaire, qui correspond au minimum au GTV au moment du diagnostic et qui inclut le CTV à haut risque avec des marges de 1 à 2 cm dans l'axe tête-pieds (dans l'utérus et le vagin), 1 cm dans les paramètres et 0,5 cm en avant vers la vessie et en arrière vers le rectum. Ce volume prend donc en compte le volume tumoral initial ainsi que la réponse à la CRT initiale.

Pour la délinéation des organes à risque, les recommandations décrites pour l'irradiation externe sont applicables à la curiethérapie.

6.2.4.4. Dose et fractionnement

La dose délivrée lors de la curiethérapie utérovaginale des cancers du col utérin est une D90eq2Gy (dose à 90 % du volume pondérée à 2 Gy par fraction) supérieure à 85 Gy dans le CTV à haut risque en tenant compte de la contribution de l'irradiation externe, en une ou plusieurs séances en fonction de la technique utilisée. La D90eq2Gy doit être maintenue à au moins 60 Gy dans le CTV à risque intermédiaire.

Figure 15 : volumes cibles en curiethérapie



Les doses au niveau des organes à risque à ne pas dépasser sont, pour le rectum et le sigmoïde, une $D_{2cm^3} eq2Gy=75Gy$, pour la vessie, une $D_{2cm^3} eq2Gy=85Gy$ [3].

Le protocole EMBRACE II a également publié des objectifs de dose pour les volumes cibles (GTVres, CTV HR, CTV IR) et les OAR ainsi que la dose au point recto-vaginal (figure 16). Les contraintes strictes doivent être respectées pour 80 à 90 % des patientes, et les contraintes acceptables doivent être respectées aussi souvent que possible [80].

Figure 16 : tableau des contraintes de dose en curiethérapie du protocole EMBRACE II

Target	D90 CTV _{HR} EQD _{2,10}	D98 CTV _{HR} EQD _{2,10}	D98 GTV _{res} EQD _{2,10}	D98 CTV _{IR} EQD _{2,10}	Point A EQD _{2,10}
Planning Aims	>90 Gy <95 Gy	>75 Gy	>95 Gy	>60 Gy	>65 Gy
Limits for Prescribed Dose	>85 Gy	-	>90 Gy	-	-
OAR	Bladder D _{2cm³} EQD _{2,3}	Rectum D _{2cm³} EQD _{2,3}	Recto-vaginal point EQD _{2,3}	Sigmoid D _{2cm³} EQD _{2,3}	Bowel D _{2cm³} EQD _{2,3}
Planning Aims	<80 Gy	<65 Gy	<65 Gy	<70 Gy*	<70 Gy*
Limits for Prescribed Dose	<90 Gy	<75 Gy	<75 Gy	<75 Gy*	<75 Gy*

La dose vaginale doit être réduite en diminuant autant que possible l'apport des sources vaginales, sans compromettre la dose aux volumes cibles (figure 17).

Figure 17 : tableau des contraintes de dose en curiethérapie du protocole EMBRACE II

	Aim	Priority
ICRU recto-vaginal point dose	<65 Gy EQD2 (EBRT + brachytherapy)	Primary
The ratio of vaginal TRAK and total TRAK	<30-40%	Secondary
Vaginal lateral dose points at 5 mm	<85 Gy EQD2 (EBRT + brachytherapy)	Secondary
Visual inspection of the 140% isodose	Intruding as little as possible into vaginal tissue, and preferentially located within the applicator	Secondary
PIBS - 2 cm	When vagina is not involved: $D_{PIBS-2cm} < 5 Gy$	Secondary

Une avancée importante des dernières années a été l'évaluation de la curiethérapie interstitielle dans le contexte de l'IGABT. Il a été ainsi montré dans cette cohorte retro-EMBRACE que l'utilisation systématique de la curiethérapie interstitielle permettait d'augmenter la D90 du CTV HR de 83 ± 14 Gy à 92 ± 13 Gy ($p < 0.01$), sans différence en termes de dose dans les organes à risque. Il était rapporté une amélioration significative de 10% du taux de contrôle local si le volume cible anatomoclinique à haut risque était d'au moins 30 cm³, mais pas d'effet s'il était inférieur à 30 cm³. Ces données montrent l'intérêt de la curiethérapie interstitielle entre les mains d'équipes expérimentées et pour des patientes sélectionnées [107]. Selon le protocole EMBRACE II, pour respecter les objectifs de dose aux volumes cibles et aux OAR, la curiethérapie interstitielle doit être utilisée chez au moins 20 % des patientes (compte tenu d'une répartition typique par stade de 20 % IB, 50 % IIB, 20 % IIIB et 10 % autres) [80].

6.2.5. Quelle place pour la chirurgie de clôture ?

L'essai randomisé du GOG 71 a évalué l'intérêt d'une hystérectomie après radiothérapie à doses curatives. Cette étude, se focalisant sur des tumeurs de stade T1b2, comparait une radiothérapie délivrant une dose totale de 80 Gy (incluant la contribution de la curiethérapie) et une radiothérapie délivrant 75 Gy (incluant la curiethérapie) associée à une hystérectomie de clôture [68]. Malgré une tendance à l'amélioration du taux de contrôle local dans le bras trithérapie (62 % contre 53 % à 5 ans, $p = 0.09$), il n'était pas montré de bénéfice en termes de survie globale. En outre, la méthodologie de l'étude a été critiquée devant le faible niveau de dose prescrit dans le bras radiothérapie seule, l'étalement long du schéma de radiothérapie et enfin l'absence de chimiothérapie concomitante. Un autre essai de phase III a posé la question de la chirurgie de clôture pour des cancers du col utérin évolués de stade IB3 en réponse clinique et iconographique complète à six-huit semaines de la fin de la curiethérapie utérovaginale. Les patientes étaient randomisées soit dans le bras hystérectomie de clôture, soit dans le bras observation. Malheureusement, l'essai a été fermé précocement pour défaut d'inclusion. Au total, les données de 61 patientes ont pu être analysées. Après trois ans, la probabilité de survie sans progression était de 72 % dans le bras chirurgie contre 89 % dans le bras observation [108]. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs du fait de la faible puissance de l'étude, on peut en conclure qu'un traitement exclusif associant une chimioradiothérapie et un boost en curiethérapie permet un très bon niveau de taux de contrôle local tout en minimisant le risque de complication sévère. En effet, une série rétrospective portant sur 164 patientes prises en charge par chimioradiothérapie et curiethérapie \pm hystérectomie a montré un taux de complications tardives sévères (de grade 3 ou plus) de 14,8 % pour les patientes ayant été opérées contre 2,9 % dans le cas contraire ($p = 0,005$) [70]. Une méta-analyse de la Cochrane a récemment étudié l'intérêt de la chirurgie de clôture après une radiothérapie ou une chimioradiothérapie associée à la curiethérapie à visée curative pour les tumeurs évoluées. Sept essais cliniques randomisés ont été inclus dans l'analyse. Au final, il n'a pas été montré d'amélioration significative de la survie globale et de la survie sans récurrence avec une chirurgie complémentaire [71].

Ainsi, l'hystérectomie de clôture n'est pas recommandée après une chimioradiothérapie suivie d'une escalade de dose par curiethérapie.

6.2.6.Traitements systémiques

6.2.6.1. Données actuelles

Avec l'implémentation en routine de la curiethérapie guidée par image, le risque de rechute locale isolée est devenu faible, inférieur à 10%. Le pronostic est à présent grevé par la survenue de métastases, en particulier lombo-aortiques et pulmonaires.

La justification de la chimioradiothérapie à base de cisplatine est basée sur l'observation que la radiosensibilité des tumeurs peut être améliorée par la formation d'adduits ADN-platine, empêchant la réparation des dommages sublétaux causés par les rayons X et synchronisant les cellules à la phase radiosensible du cycle cellulaire [109]. La chimiothérapie concomitante peut également éradiquer la maladie métastatique à distance infraclinique.

Cinq essais randomisés de phase III sur la chimioradiothérapie concomitante étudiant le cisplatine, le fluorouracile et l'hydroxyurée ont démontré une réduction du risque de récurrence (locale et distante) allant jusqu'à 50 % chez les patientes présentant une maladie localement avancée et chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque après une hystérectomie radicale [59, 110-113]. Les essais ont retrouvé un degré de bénéfice similaire conféré par la chimiothérapie pour chacun des quatre essais qui ont étudié la chimioradiothérapie comme traitement de première intention [59, 110-113]. Les patientes recevant une chimiothérapie ont cependant présenté des effets indésirables hématologiques et gastro-intestinaux de grade 3-4 significativement plus élevés. Ces résultats ont changé le standard thérapeutique à partir de 1999. Ainsi, plusieurs schémas à base de platine et sans platine ont été étudiés, aucune preuve ne permet de conclure à la supériorité d'un schéma par rapport à un autre.

Le rôle du fluorouracile en tant que radiosensibilisateur ayant été remis en question par la suite, le cisplatine en monothérapie à la dose de 40 mg/m² par semaine est devenu le gold standard en routine clinique et pour les essais thérapeutiques [114, 115]. Il est administré le premier ou le deuxième jour de chaque semaine de la RTE [109]. En cas d'insuffisance rénale, une association 5FU-mitomycine est possible car validée dans un essai de phase III [116]. Il est possible de remplacer le 5FU par de la capécitabine [117]. Le carboplatine est également une alternative au cisplatine bien qu'aucune donnée de phase III ne soit disponible [118, 119] et qu'une récente méta-analyse regroupant 12 études (1 698 patients) a suggéré une tendance à une moins bonne réponse tumorale et une moins bonne survie en cas de substitution du cisplatine par du carboplatine hebdomadaire [120]. On limitera donc le carboplatine aux cas de contre-indications au cisplatine.

Le nombre total de cycles reçus pendant le traitement semble jouer un rôle important dans le contrôle systémique chez les patients à haut risque [121]. Une première analyse de l'étude EMBRACE réalisée sur 753 patientes montre un nombre significativement plus élevé de rechutes systémiques chez les patientes de stade avancé avec envahissement ganglionnaire ayant reçu 4 cycles et moins de chimiothérapie par rapport aux patientes ayant reçu 5 cycles de chimiothérapie ou plus [77]. En effet, à 24 mois, ces patientes avaient un contrôle systémique de 63 % contre 88 % si elles avaient reçu 4 cycles et moins contre 5 cycles et plus, respectivement. Dans une étude monocentrique rétrospective récente ayant inclus 209 patientes, Escande *et al* ont retrouvé une amélioration du contrôle local lors de l'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie de 4 à 5. L'administration d'un cycle supplémentaire au moment de la curiethérapie n'a pas augmenté la

morbidity et a permis d'augmenter l'intensité de la dose de chimiothérapie [122]. Ces résultats suggèrent que l'administration de 5 ou 6 cycles de chimiothérapie à dose complète permettrait de réduire le risque de métastases à distance, en particulier chez les patientes présentant une maladie localement avancé.

6.2.6.2. Résultats récents et perspectives

Un essai randomisé de phase III compare une chimioradiothérapie avec du cisplatine à hauteur de 6 cycles à la dose de 40mg/m² une fois par semaine par rapport à 3 cycles toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m² (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT01561586). En effet, ce dernier mode d'administration permettrait une augmentation du pic de concentration et de réaliser un cycle pendant la curiethérapie [123].

Une chimiothérapie néoadjuvante a été proposée pour améliorer le contrôle de la maladie et réduire la toxicité. Dans ce cadre, un essai monocentrique randomisé de phase III a comparé chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie radicale à une chimioradiothérapie chez des femmes atteintes d'un carcinome épidermoïde de stade IB2, IIA ou IIB. En raison d'une inclusion plus faible que prévue sur une période de 10 ans, l'étude a été clôturée à 87% de l'effectif initialement prévu. Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était inférieur dans le groupe expérimental (69,3 % contre 76,7 % ; HR= 1.38 ; IC 95 % [1.02 à 1.87] ; p = 0.038), les taux de survie globale à 5 ans correspondants étaient équivalents (HR= 1.025) [76]. L'EORTC considère que la chimiothérapie néoadjuvante ne présente aucun avantage au vu des résultats de son essai de phase III comparant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie à une chimioradiothérapie pour les stades (FIGO 2009) IB2, IIA de plus de 4 cm et IIB (EORTC 55994 ; ClinicalTrials.gov : NCT00039338) [124]. Un essai de phase III randomisé étudiant l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par carboplatine plus paclitaxel en plus de la chimioradiothérapie standard est actuellement en cours au Royaume-Uni (INTERLACE, ClinicalTrials.gov : NCT01566240). Cet essai s'appuie sur les résultats antérieurs obtenus avec la chimiothérapie néoadjuvante [76, 125], mais sans intervention chirurgicale.

Actuellement, le traitement d'entretien est étudié dans le cadre de trois essais randomisés de phase III. Le groupe d'oncologie gynécologique australo-néo-zélandais étudie l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par 4 cycles de carboplatine plus paclitaxel administrés tous les 21 jours en plus de la chimioradiothérapie (OUTBACK) (ANZGOG 0902/GOG-0724 ; ClinicalTrials.gov : NCT01414608) chez les patientes prises en charge pour un cancer localement évolué, à l'exclusion des cancers de stade IIIA et ceux de stade IVB (lombo-aortique) avec atteinte au-delà du niveau L3/L4, dont l'objectif principal est la survie globale. Le choix d'avoir exclu les patientes en cas d'atteinte lombo-aortique est discutable, compte tenu du fait que ces patientes sont probablement les plus à même de bénéficier d'une intensification des traitements systémiques. Cette étude est close aux inclusions, mais les résultats ne sont pas encore publiés [126].

Il existe un fort rationnel à associer à la radiothérapie un traitement immuno-modulateur. En effet, la réponse du système immunitaire aux antigènes viraux et tumoraux dépend de la présentation des peptides antigéniques aux cellules T spécifiques de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les cellules T sont donc essentielles à l'élimination des infections virales et à la prévention des tumeurs virales qui en résultent.

En situation métastatique ou de rechute non éligible à un traitement curatif, l'étude KEYNOTE-028 a étudié l'activité et la toxicité d'un traitement par anticorps monoclonal anti PD-1 (programmed

death-1) dans différentes cohortes de patientes prises en charge pour des tumeurs surexprimant le récepteur PD-1.

Dans une cohorte de 24 patientes, le pembrolizumab était délivré à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à 24 mois. L'objectif principal était l'étude du taux de réponse globale, qui était de 17 % (IC95 % [5–37 %]). Quatre patientes étaient en situation de réponse partielle confirmée, et trois avaient une maladie stable. La plupart des effets secondaires étaient modérés, cinq patientes ayant souffert d'une toxicité de grade 3 [127]. Cette étude montre une activité anti-tumorale du pembrolizumab, mais les résultats en monothérapie demeurent insuffisants.

Dans une étude prospective non comparative chez des patientes en situation de poursuite évolutive ou de progression après cisplatine, 42 patientes atteintes d'un cancer du col utérin induit par HPV ont reçu un traitement par ipilimumab, un agent anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) qui permet de rétablir la réponse immunitaire cellulaire T, avec pour objectif l'évaluation de la toxicité et les taux de réponse. Sur un total de 34 patientes pour lesquelles la réponse tumorale était évaluable, il a été observé une seule réponse partielle et dix patientes avec une maladie stable. Il était observé des modifications immunologiques induites par l'inhibition de CTLA-4, mais sans corrélation avec l'activité clinique et modérées en monothérapie [128].

Compte tenu des nombreuses données précliniques et cliniques montrant que la radiothérapie exerce une activité immunomodulatrice, il existe un rationnel à poursuivre les évaluations d'agents pharmacologiques immuno-modulateurs en association à une irradiation, en situation métastatique ou plus en amont lors de la prise en charge initiale de tumeurs localement évoluées. Ainsi, l'immunothérapie en entretien est également étudiée dans le cadre de 2 essais, utilisant soit le Axalimogene filolisbac (ADXS-HPV), un vaccin thérapeutique vivant et atténué du *Listeria monocytogenes* (Lm), dirigé contre le HPV 16 E7 (GOG-3009 ; ClinicalTrials.gov : NCT02853604), soit l'inhibiteur du ligand de la mort cellulaire programmée 1 (PD-L1), le durvalumab (Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA) ; ClinicalTrials.gov : NCT03830866). Un essai randomisé de phase II évaluant l'agent anti-PD-L1, l'atézolizumab, administré pendant la chimioradiothérapie puis poursuivi en maintenance (ATEZOLACC) (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03612791) est également en cours d'inclusion.

Par ailleurs, un essai randomisé de phase II de chimioradiothérapie à base de platine avec ou sans triapine concomitante (un inhibiteur de la ribonucléotide réductase nécessaire à la synthèse de l'ADN) est en cours (NRG-GY006 ; ClinicalTrials.gov : NCT02466971). Le critère principal d'évaluation est la survie sans progression, et les patientes incluables sont celles présentant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 (> 5 cm), II, IIIB ou IVA (FIGO 2009) sans atteinte ganglionnaire paraaortique à la 18F-FDG TEP/TDM.

Une autre stratégie possible est l'approche théranostique, en cours d'évaluation dans une phase I conduite à Gustave-Roussy où la prise en charge standard par chimioradiothérapie/curiethérapie est associée à l'administration concomitante intraveineuse de nano-particules à base de gadolinium et de polysiloxane (étude Nanocol). Le rationnel est d'entraîner une radiosensibilisation par accumulation préférentielle des nanoparticules dans la tumeur en rapport avec une perméabilité accrue des vaisseaux tumoraux. Ces nanoparticules interagissent avec les rayonnements ionisants en générant du rayonnement secondaire, et donc en augmentant très localement la dose délivrée aux cellules tumorales. Cette stratégie pourrait également permettre une meilleure visualisation des volumes cibles tumoraux, voire de modifier la délimitation des volumes cibles anatomocliniques. Cette étude est en cours d'inclusion, l'objectif principal est la détermination de la dose maximale

tolérée et les objectifs secondaires incluent l'étude des taux de réponse et la possibilité à déterminer des volumes fonctionnels tumoraux.

Comme nous l'avons vu, l'oncogenèse de 90% des cancers du col utérin fait intervenir le HPV, ainsi l'utilisation d'antiviraux pourrait être intéressante. L'antiviral cidofovir est un analogue nucléosidique qui a montré dans des modèles précliniques un effet radiosensibilisant associé à une activité antiangiogénique. Le cidofovir a montré des effets antiprolifératifs significatifs envers des cellules infectées par l'HPV et cet effet est associé à une inhibition des oncoprotéines virales. Le cidofovir a été testé en association à une chimioradiothérapie concomitante à base de carboplatine dans les cancers du col utérin localement évolué dans une phase I chez 15 patientes. Une réponse complète a été observée chez huit patientes évaluables pour ce critère sur neuf et les études translationnelles réalisées suggéraient une diminution de l'expression des marqueurs de l'infection par l'HPV. L'étude a été interrompue pour faute de recrutement et cette stratégie ne sera probablement pas évaluée en phase II [129].

7. Résultats thérapeutiques

Dans cette partie, nous parlerons uniquement de la chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par l'image. Des résultats de l'étude rétro-EMBRACE ont été récemment publiés, portant sur 731 patientes traitées puis avec un suivi médian 43 mois [104].

7.1. Efficacité

	RetroEMBRACE 3/5 ans	EMBRACE I 3 ans
Contrôle local		
Global	91%/89%	91%
≤30 cm ³ CTV HR	96%	96%
≥30 cm ³ CTV HR	87%	88%
Stades IB, IIA	98%/98%	95%
Stades IIB	93%/91%	90%
Stades III	79%/75%	88%
Stade IVA	76%/76%	87%
Contrôle ganglionnaire (avec les para-aortiques)		
Global	88%	84%
N0 et stades I et II	93%	91%
N1 et stades III et IVA	83%	79%
Contrôle ganglionnaire pelvien		
Global	94%	89%
Contrôle pelvien (local et ganglionnaire)		
Global	87%/84%	NA
Contrôle systémique (excluant les rechutes para-aortiques)		
Global	83%/79%	83%
N0 et stades I et II	90%	89%
N1 et stades III et IVA	74%	79%
Survie spécifique		
Globale	81%/74%	NA
N0 et stades I et II	90%/87%	NA
N1 et stades III et IVA	69%/57%	NA
Survie globale		
Globale	77%/67%	NA
N0 et stades I et II	87%/82%	NA
N1 et stades III et IVA	64%/49%	NA

7.2.Toxicité

La morbidité associée à la radiothérapie externe et à la curiethérapie comprend des effets secondaires gastro-intestinaux, génito-urinaires et vaginaux. En outre, des symptômes plus généraux tels que les symptômes de la ménopause, la fatigue, l'insomnie, un lymphoedème, la douleur, la fibrose des tissus mous, la neuropathie et les lésions vasculaires peuvent également être associés à la radiothérapie, ainsi qu'à la chimiothérapie. La morbidité provient de divers processus se produisant dans les tissus sains après la radiothérapie, tels que les lésions de l'endothélium vasculaire, les lésions des cellules parenchymateuses et les lésions des fibroblastes.

Dans RetroEMBRACE, le taux de morbidité sévère (grade 3–5) à 5 ans, était de 5% pour les complications urinaires, 7% pour les complications gastro-intestinales et 5% pour les complications vaginales [104]. L'étude prospective EMBRACE a permis par sa méthodologie de mieux étudier les résultats fonctionnels.

Les symptômes gastro-intestinaux après radiothérapie sont causés par des processus multifactoriels impliquant les systèmes immunitaire, enzymatique et hormonal, ainsi que les fonctions musculaires et neurologiques. Les changements inflammatoires, notamment l'activation de cytokines, l'œdème, la perte de cellules souches et l'endartérite oblitérante, peuvent entraîner une ischémie, une nécrose et une fibrose progressive [130, 131]. Les troubles affectant l'intestin grêle et le gros intestin comprennent la diarrhée, les flatulences, les ballonnements, les douleurs abdominales et les crampes, qui peuvent se présenter sous la forme de symptômes isolés ou révéler un état sous-jacent d'entérite/colite. La diarrhée est l'un des symptômes gastro-intestinaux tardifs les plus fréquents ($\geq G2$; 10%) [132]. Les sténoses peuvent se produire dans l'intestin grêle ($\geq G3$; 1%), le côlon ($\geq G3$; 0,3%), le sigmoïde ($\geq G3$; 0,8%) ou au niveau anorectal ($\geq G3$; 0,3%). Les symptômes anorectaux tels que la proctite ($\geq G2$; 4,5 %), l'incontinence anale ($\geq G2$; 3,2 %) [133] sont liés à la paroi anorectale, à la musculature environnante et à l'innervation [134]. Les autres symptômes comprennent les saignements (le plus souvent anorectaux : $\geq G2$; 4,7 %) et les fistules impliquant le rectum ($\geq G3$; 0,8 %) ou le sigmoïde, le colon et l'intestin grêle ($\geq G3$; 1,1 %) [132].

Les données cliniques randomisées concernant le bénéfice clinique de la RCMI sont cependant peu nombreuses. Pour des patientes avec tumeur en place, un essai randomisé publié en 2013 comparant la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la RCMI à la dose de 50,4Gy, avec administration concomitante de cisplatine, a mis en évidence une diminution de la toxicité digestive aiguë et tardive, sans effet sur le risque de rechute et sur la survie globale [33, 88]. En situation postopératoire, un essai randomisé indien a inclus 240 patientes prises en charge par chimioradiothérapie concomitante pelvienne de 50Gy avec ou sans modulation d'intensité et montré que la toxicité digestive tardive de grade 3 ou plus était réduite de 17,6% à 3,2% avec la RCMI ($p = 0,02$) [135].

Des corrélations dose/effet significatives (cumul des doses de la RTE et de la curiethérapie) ont été mises en évidence entre la D2cm3 (dose dans 2 cm3) du rectum et la probabilité de complication rectale. Les courbes d'isoeffet montrent que la D2cc associée à un risque de 10 % de probabilité de complication rectale de grade ≥ 2 était de 69,5 Gy ($p < 0,0001$). Le risque de fistule rectovaginale à 3 ans était estimé à 12,5 % lorsque la D2cm3 rectum était ≥ 75 Gy [136].

La fonction urinaire est régulée par un système complexe composé de : 1) un muscle lisse élastique responsable de la compli­ance vésicale ; 2) le système nerveux involontaire (sympathique et parasymphatique) qui inhibe ou active le réflexe de vidange ; 3) le système nerveux volontaire (somatique) qui active le réflexe de vidange ; 4) et l'urètre qui assure la fermeture lors du remplissage de la vessie et la relaxation pendant la vidange. Les dommages radio-induits aux différentes sous-structures des voies urinaires inférieures peuvent entraîner différents dysfonctionnements. Les effets secondaires urinaires les plus fréquents sont : l'urgenteurie, l'incontinence, la cystite, les saignements et les fistules, dont les incidences ($\geq G2$) sont respectivement de 14%, 12%, 9,4%, 2,8% et 1,8% [137]. La sténose urétérale ($\geq G3$) est rare chez les patients atteints d'une maladie de stade I et II (1%), tandis que l'infiltration paramétriale dans la paroi pelvienne ou l'hydronéphrose au moment du diagnostic en augmente l'incidence à 4% et 11%, respectivement [138]. Les patientes présentant une infiltration tumorale vésicale au moment du diagnostic ont une incidence significativement plus élevée de morbidité urinaire [137], qui peut être un effet combiné de la régression de la maladie et de volumes vésicaux plus importants traités à des doses plus élevées.

Plusieurs travaux institutionnels ont montré que le risque de complication urinaire était corrélé avec la dose délivrée à la vessie (D2cm3, point de l'ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements) et que le risque de complication significative augmentait avec une D2cc supérieure à 80GyEQD2. Dans une étude ayant inclus 297 patientes récemment publiée avec un suivi médian de 4,9 années, la probabilité de toxicité de grade 3 ou plus était de 16,7% en cas de D2cm3 > 80Gy, contre 1,6% en cas de D2cm3 \leq 80 Gy (p = 0,039). Au sein du sous-groupe de patientes avec une D2cm3 < 80Gy, la dose médiane à la sous-structure du trigone semblait également associée au risque de complication urinaire sévère, permettant d'affiner l'estimation du risque. Ces paramètres dose/volume doivent être validés prospectivement [139]. Certains facteurs cliniques, notamment les comorbidités, l'âge ou la chimiothérapie, semblent également influencer sur le risque [140].

La paroi du vagin est constituée de 4 couches : (1) la muqueuse sur la face interne de la cavité vaginale ; (2) la lamina propria, constituée de tissu conjonctif lâche avec des vaisseaux sanguins et du tissu lymphatique ; (3) une couche de muscles lisses, et (4) l'adventice, constituée d'une couche dense de tissu conjonctif avec des vaisseaux sanguins, du tissu lymphatique et des nerfs. La muqueuse vaginale et les glandes de Bartholin facilitent la lubrification. Ces différentes parties du vagin et les tissus environnants recevront inévitablement une forte dose d'irradiation, en particulier dans la partie supérieure du vagin, ce qui peut entraîner une morbidité vaginale et des problèmes sexuels. Les symptômes vaginaux tardifs sont fréquents, avec une incidence de 29% pour les toxicités de grade ≥ 2 [141]. Il a été montré dans cette publication portant sur 588 patientes que la majorité des effets secondaires survenaient dans les six premiers mois [141]. La sténose, causée par une occlusion des adhérences ou une fibrose du tissu conjonctif, est la toxicité la plus fréquemment observée, suivie par la sécheresse vaginale causée par la destruction de l'épithélium et une diminution de la lubrification [141]. Les saignements vaginaux sont en général des effets secondaires tardifs légers, mais ils peuvent être graves, surtout lorsqu'une grande partie du vagin est irradiée à une forte dose. En outre, bien que des preuves solides manquent, les lésions des petits nerfs de la paroi vaginale et du gros nerf clitoridien peuvent provoquer une diminution de la sensibilité. Enfin, dans certains cas, une radionécrose grave, probablement causée par des dommages irréversibles aux vaisseaux, peut entraîner un ulcère ou une fistule.

Des facteurs de risque de survenue d'une sténose vaginale ont été mis en évidence, avec notamment la réalisation d'une radiothérapie pelvienne de plus de 45 Gy et le degré d'extension vaginale. Une corrélation a également été mise en évidence entre la dose au point de référence recto-vaginal et la survenue de sténoses, et par conséquent une dose inférieure ou égale à 65 Gy est proposée pour limiter la survenue de cette complication [142]. Par ailleurs, la prédiction du risque de complication pourrait être affinée par l'étude de la dose délivrée au niveau de points vaginaux (point postéro-inférieur en bordure de la symphyse, 2 cm au-dessus et 2 cm en dessous) reflétant la dose aux parties moyenne et inférieure du vagin [143].

L'utilisation de la RCMI permet également de réduire la toxicité médullaire [144] en réalisant une RT avec épargne de la moelle osseuse pelvienne [145].

Pour ce qui est de la qualité de vie, nous disposons également de données prospectives qui ont étudié la survenue de lymphœdèmes (favorisée par l'obésité et la réalisation d'un curage) ainsi que la fatigue, les troubles du sommeil qui sont les plus souvent préexistants et en relation avec la pathologie néoplasique traitée, mais dont l'intensité varie au cours du traitement et du suivi post-thérapeutique, ainsi que les symptômes climatiques, qui eux augmentent très significativement en prévalence dans les suites du traitement [146, 147].

8. Facteurs pronostiques et biomarqueurs

8.1. Facteurs pronostiques

Une voie de recherche importante est l'identification de facteurs pronostiques tumoraux susceptibles de guider la prise en charge des cancers du col utérin localement évolués.

Les premiers facteurs pronostiques à avoir été mis en évidence sont la présence d'embolies vasculaires, le type histologique, et l'envahissement ganglionnaire [148]. Ce dernier est le facteur pronostique le plus important dans la majorité des études [148]. En effet, en cas de maladie de stades précoces (stade I/II), il est rapporté des taux de survie à 5 ans supérieurs à 90 % chez les patientes sans atteinte ganglionnaire, alors que les patientes avec une atteinte ganglionnaire pelvienne (de 50% à 60%) ou para-aortiques (de 20% à 45%) ont des taux de survie inférieurs [148]. La diminution des taux de survie à 5 ans est associée au nombre de ganglions pelviens envahis.

Plus récemment, Bae *et al* [149], dans une étude portant sur 397 patientes traitées par CRT ont mis en évidence les facteurs suivants pour le contrôle local et la survie : taille tumorale (> 5 cm), l'âge (≤ 40 ans), l'histologie, l'atteinte ganglionnaire à l'IRM et le stade FIGO (III-IV). Ils ont défini le groupe à haut risque selon les critères suivants : (1) taille de la tumeur supérieure à 5 cm et au moins un autre facteur de risque ou (2) taille de la tumeur inférieure ou égale à 5 cm et au moins trois autres facteurs de risque.

L'infection par le HPV affecte également le contrôle local et la survie. En effet, les génotypes de HPV entraînent des pronostics différents même après ajustement en fonction du stade, de la taille et du grade de la tumeur [150, 151].

Les premiers résultats de RetroEMBRACE ont montré que le volume du CTV HR, en plus des facteurs pronostiques connus, avait aussi un impact sur la survie globale [104].

Des analyses complémentaires de l'étude RetroEMBRACE sur les relations dose/effet portant sur 488 patientes, ont été publiées avec un suivi médian de 46 mois. La D90 médiane délivrée au CTV HR était significativement corrélée avec la probabilité de contrôle local. Alors que l'augmentation du volume du CTV HR et l'allongement du temps total de traitement étaient des facteurs péjoratifs pour le contrôle local. Il n'était pas observé d'effet significatif de l'histologie, de l'administration d'une chimiothérapie concomitante (nombre de cycles), ou du débit de dose. L'étude a permis de montrer que pour des tumeurs plus évoluées, la dose devait être majorée pour un taux de contrôle local satisfaisant [105].

Cependant, il reste nécessaire d'avoir à disposition des biomarqueurs plus sensibles, au moment de la prise en charge initiale au stade localement avancé, permettant de mieux identifier les patientes qui bénéficieront le plus des stratégies d'escalade de la dose, ou au contraire celles qui nécessiteraient des doses plus réduites (désescalade de dose) sans compromettre la probabilité de contrôle local. Il est également important de mieux identifier les patientes à haut risque métastatique, afin de guider l'évaluation de traitements systémiques (chimiothérapie adjuvante, immunothérapie).

8.2. Biomarqueurs

Les biomarqueurs font partie des nouveaux outils utilisés en médecine ou en médecine de précision. Ils sont classés de 3 manières selon leurs applications cliniques. Ces classifications sont des biomarqueurs moléculaires, des biomarqueurs cellulaires et des biomarqueurs d'imagerie. Les trois types de marqueurs ont un rôle clinique dans la précision ou la ligne directrice des décisions de traitement et ont une sous-catégorisation comme prédictive, pronostique ou diagnostique. Les biomarqueurs diagnostiques servent à affiner les diagnostics qui peuvent être beaucoup plus spécifiques au patient.

Les biomarqueurs prédictifs (cellulaires, moléculaires ou d'imagerie) servent de méthodes pour prédire les résultats cliniques. Ils sont utilisés pour optimiser les traitements idéaux et indiquent généralement la probabilité de guérison pour une thérapie spécifique. Un biomarqueur pronostique fournit des informations sur les résultats d'un patient indépendamment de la thérapie [152].

8.2.1. Biologiques

L'anémie a été identifiée depuis longtemps comme un facteur pronostique indépendant [153]. Il a été également retrouvé que la thrombocytose, et la lymphopénie, étaient des facteurs de mauvais pronostic chez les patientes traitées par chimioradiothérapie concomitante [154-157]. L'anémie et la lymphopénie pendant la chimioradiothérapie et la lymphopénie à 2 mois après le début de la chimioradiothérapie étaient associées à un risque accru de progression et à une plus faible survie [156, 158, 159].

La leucocytose tumorale (tumor-related leukocytosis : TLR) est un syndrome paranéoplasique rapporté dans plusieurs types de tumeurs solides évoluées. Il a été récemment montré que la neutrophilie était associée à un pronostic défavorable en termes de survie globale chez des patientes traitées pour un cancer du col utérin localement évolué en primo-traitement ou récidivant, mais ces données ont été obtenues à partir de cohortes de patientes ayant reçu des traitements très hétérogènes, en particulier chirurgicaux. L'expression du G-CSF (granulocyte-colony stimulating

factor) pourrait être l'un des mécanismes sous-jacents à cette valeur pronostique défavorable de l'expression du G-CSF, via l'activation de voies autocrines qui mènent à l'accumulation intratumorale de cellules myéloïdes immunosuppressives dérivées de la moelle. Ces cellules sont impliquées dans la progression tumorale par une activation de l'oncogenèse, du processus métastatique et de l'immunosuppression. Des données expérimentales sur modèles murins ont montré que les cellules myéloïdes immunosuppressives dérivées de la moelle étaient également associées à une résistance accrue à la radiothérapie [160]. La valeur pronostique des modifications leucocytaires sur la survie et le contrôle local a été étudiée dans une cohorte de patientes prises en charge de manière homogène par chimioradiothérapie puis curiethérapie dans le cadre d'une étude prospective académique de 113 patientes prises en charge par chimioradiothérapie concomitante pelvienne, étendue à la région para-aortique chez 13 patientes en présence d'une atteinte ganglionnaire lomboaortique. La neutrophilie était un facteur pronostique défavorable en analyse unifactorielle, en termes de survie sans rechute locale ($p < 0.001$), de même que la taille tumorale, le volume cible anatomoclinique à haut risque, et la présence d'une anémie au moment du diagnostic. En analyse multifactorielle, le volume cible anatomoclinique à haut risque ($p = 0.026$) et une concentration de neutrophiles de plus de 7.5 G/L ($p = 0.018$) étaient des facteurs indépendants de survie sans rechute locale, avec un hazard ratio à 3,1 [161].

Ainsi, en raison de l'inflammation causée par le cancer du col de l'utérus, les paramètres biologiques au moment du diagnostic (comprenant les taux de neutrophiles, leucocytes, plaquettes et la protéine C réactive) seraient des facteurs pronostiques [161-163].

Récemment, Maulard *et al.* ont déterminé un score pronostique simple de la survie sans récurrence et de la survie globale reposant sur les taux i) d'Hb (cut-off 12g/dl), ii) de leucocytes (cut-off 10 000/ μ L) et iii) de plaquettes (cut off 300 $\times 10^9$ /L) [164].

8.2.2. Anatomopathologiques

De nombreuses publications ont suggéré l'implication de la voie du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans le cancer du col de l'utérus via la surexpression ou l'amplification de l'EGFR, souvent en association avec d'autres membres de la famille EGFR, comme les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER) 2, 3 et 4. La surexpression de l'EGFR ou de HER3 dans le cancer du col de l'utérus localement avancé est corrélée à un mauvais pronostic [165-169]. De nouveaux éléments indiquent que la surexpression de HER3 contribue à la résistance acquise au traitement ciblé sur l'EGFR et HER2 en activant les voies en aval [170, 171] et également à la survie des cellules cancéreuses après irradiation [172, 173]. Bourillon *et al.*, ont confirmé la valeur pronostique de la coexpression EGFR-HER3 chez 72 patientes avec un cancer du col de stade IVB [174].

La galectine-1 est une protéine de liaison au galactose régulée par l'hypoxie [175, 176]. Il est intéressant de noter que la galectine 1 interagit avec H-ras et augmente l'activation de H-ras [177, 178], et que H-ras peut induire HIF-1 α [179] pour réguler l'expression de la galectine 1 [176, 180]. Elle a d'abord été identifiée comme un marqueur pronostique pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou [181] puis comme un marqueur de radiorésistance des cellules du cancer du col de l'utérus [176, 180] par son interaction avec H-ras [182]. Huang *et al.*, a mis en évidence la valeur pronostique de la galectine 1 en terme de contrôle local et de survie spécifique chez 154 patientes de stade I-II [183].

Un autre marqueur intéressant serait la protéine d'adhésion cellulaire L1 (L1CAM) [184]. La L1CAM a été signalée pour la première fois comme un facteur pronostique important pour le risque de métastases dans le mélanome [185]. Une récente méta-analyse, incluant 37 études, s'est intéressée à l'association entre l'expression de la L1CAM et les paramètres de survie [186]. La L1CAM s'est révélée être un facteur pronostique pour la survie globale et la survie sans récurrence dans de nombreux cancers (colorectal, ovaires, rein, poumon non à petites cellules, endomètre...). La valeur seuil était une expression positive de la L1CAM par au moins 10% des cellules tumorales déterminée par immunohistochimie [186].

Schrevel *et al* ont montré chez 372 patientes l'impact pronostique de l'expression de la L1CAM (>10% des cellules tumorales) sur le pronostic en terme de survie sans récurrence loco-régionale [187].

Un mécanisme suggéré par lequel la L1CAM pourrait influencer la progression tumorale et l'extension métastatique serait la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) [188]. Pendant ce processus, les cellules épithéliales perdent leurs jonctions entre cellules et leur polarité apico-basale, ce qui se traduit par un phénotype de type mésenchymateux, migratoire et invasif [184].

8.2.3. Imagerie

La taille de la tumeur primitive à l'IRM est connue pour être un facteur pronostic dans les cancers du col de l'utérus [189, 190]. Il a été retrouvé qu'une taille > 30 mm prédit l'invasion paramétriale [189]. L'imagerie multimodalité est susceptible de permettre de mieux prédire le devenir des patientes. Dans une cohorte rétrospective récemment publiée portant sur 244 patientes prises en charge par chimioradiothérapie et curiethérapie de haut débit de dose, il a été montré que la réponse métabolique à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM post- thérapeutique était associée à une meilleure probabilité de survie globale à 2 ans (94% contre 62,4%, $p < 0,001$). Le taux de rechute locale était de 32% chez les patientes en situation de réponse métabolique incomplète. Parmi les patientes pour lesquelles la ¹⁸F-FDG TEP/TDM post-thérapeutique montrait une réponse métabolique incomplète ($n = 50$), 27 avaient également réalisé une IRM de diffusion. Le taux de rechute locale était de près de 82% (9/11) chez les patientes pour lesquelles l'interprétation de l'IRM de diffusion évoquait une maladie résiduelle. Ces données suggèrent que l'IRM multiparamétrique, couplée à la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, pourrait permettre d'affiner l'évaluation de la maladie résiduelle [191].

D'autres études ont montré l'intérêt de l'IRM de diffusion pré-thérapeutique. En effet, elles ont retrouvé une corrélation entre une faible valeur de l'ADC de la tumeur et une faible valeur de l'ADC minimum et un grade élevé, une invasion paramétriale et une moins bonne survie [192-195]. De plus, une augmentation précoce de l'ADC de la tumeur pendant la chimioradiothérapie est associée à une réduction de la taille de la tumeur et à une réponse thérapeutique. Ainsi, l'ADC de la tumeur peut représenter un biomarqueur potentiellement utile de la réponse précoce au traitement [196-198].

L'IRM de perfusion (DCE-IRM) est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant l'évaluation quantitative de la perfusion tissulaire et de la perméabilité vasculaire, et ainsi de caractériser la microvascularisation tumorale et le profil angiogénique des tissus tumoraux *in vivo* [199]. L'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance et peut donc jouer un rôle dans la progression tumorale et métastatique [200, 201]. Il a été montré que les données de l'IRM de perfusion étaient corrélées avec la signature génomique tumorale pour ce qui est des gènes impliqués dans l'hypoxie et à une surexpression de HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) et que ce phénotype tumoral était associé à un risque de rechute accru. Ces données suggèrent que l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle pourrait

permettre d'affiner la prédiction du risque de rechute, laissant ainsi envisager des stratégies d'escalade de dose plus ciblées sur des critères pronostiques ou prédictifs péjoratifs [202]. Une autre étude a montré qu'un faible débit plasmatique (Fp) tumoral était associé à un mauvais pronostic [203].

La spectroscopie IRM in vivo (MRS) permet d'obtenir des informations biochimiques de manière non invasive à partir d'un volume d'intérêt sélectionné, typiquement la tumeur. La MRS a depuis longtemps été établie comme un complément précieux aux séquences conventionnelles de l'IRM dans l'évaluation, par exemple, des tumeurs cérébrales, de la prostate, et du sein [204]. La MRS sur une IRM 3T a montré qu'une résonance lipidique tumorale élevée était prédictif d'un mauvais pronostic et d'une maladie persistante après chimioradiothérapie [205].

Depuis quelques années, l'analyse dite radiomique se développe. Nous aborderons ce point dans notre premier chapitre.

9. Surveillance

La surveillance profitera idéalement aux patientes atteintes d'une récurrence localisée à qui l'on peut proposer des options de traitement potentiellement curatives. Généralement, plus des trois quarts des récurrences se produisent dans les deux ou trois premières années suivant le traitement initial, ce qui suggère l'intérêt d'une surveillance accrue pendant cette période [206, 207].

9.1. Clinique

Bien que les patientes soient souvent examinées tous les 3-4 mois pendant les 2 premières années, la récurrence n'est diagnostiquée lors d'un examen de suivi de routine que dans quelques cas (26 à 36% des cas) [207]. La présence de symptômes est fréquente, allant de 46 à 95 % des patientes [208-211]. Ces symptômes comprennent souvent des douleurs abdominales et pelviennes, des douleurs ou un lymphoedème au niveau des jambes, des saignements ou des pertes vaginales, des symptômes urinaires, une toux et une perte de poids [206]. En outre, la présence de symptômes ou la suspicion de récurrence a conduit à un diagnostic de rechute lors d'une évaluation non programmée chez environ 40 % des patientes [209, 210]. Ainsi, informer les patientes sur les signes et les symptômes reste une partie importante du suivi. L'examen physique a représenté le taux de détection le plus élevé par rapport à l'évaluation cytologique et aux modalités d'imagerie [206, 209]. L'évaluation doit comprendre une évaluation complète des zones sensibles au papillomavirus humain et un examen complet au spéculum, bimanuel et rectovaginal. Pour détecter les patientes présentant une récurrence vaginale/locale, une surveillance par examen cytologique a été utilisée [207, 212]. Bien que les preuves soient insuffisantes en matière de surveillance du cancer, la cytologie pourrait aider à détecter d'autres maladies du tractus génital inférieur. Cependant, des études rétrospectives ont montré que l'évaluation cytologique était finalement peu efficace, avec des taux de détection de récurrence allant de 0 à 17 % [206]. Chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ayant été traitées par radiothérapie, l'incidence d'un test cytologique anormal varie de 6 % à 34 %, avec des cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) comme anomalie la plus fréquente retrouvée [213, 214]. Dans une analyse récente, il a été montré que réaliser une colposcopie pour une cytologie post-thérapeutique montrant des changements inférieurs à des lésions de hauts grades était inefficace pour détecter la récurrence [215]. Ainsi, la réduction des

évaluations cytologiques et colposcopiques systématiques semble raisonnable tout en maintenant la qualité des soins chez ces patientes [206, 208]. Il a également été montré que la persistance d'un HPV à haut risque pourrait être un facteur de risque de rechute de la maladie, mais le rôle du test HPV n'a pas encore été suffisamment bien étudié pour être utilisé en routine clinique dans le suivi post-traitement [216].

Sur ces données, les recommandations du NCCN préconisent un suivi clinique tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant les trois années suivantes [212]. Ce suivi doit également évaluer les toxicités éventuelles du traitement, au niveau urinaire, gastro-intestinal et sexuel [212].

9.2. Paraclinique

La radiographie pulmonaire ne permet qu'une détection dans 10 à 47% des cas [206]. Concernant, la TDM, l'IRM et l'échographie pelvienne les taux de détection sont également faibles [206]. La 18F-FDG TEP/TDM, en cas de suspicion de récurrence, a montré dans une première étude une sensibilité (86 %) et une spécificité (87 %) élevées [209]. Dans ce contexte, l'imagerie multimodalité semble la meilleure des options afin de mieux prédire le devenir des patientes.

Les recommandations sont de réaliser un bilan par 18F-FDG TEP/TDM et IRM 2 - 3 mois après la fin du traitement [217]. Pour la suite, la fréquence de réalisation des examens est guidée par la clinique et le stade initial du cancer [212].

10. Traitement à la rechute

En cas de rechute, celle-ci doit être, si possible, prouvée histologiquement.

Si elle est localisée (au niveau pelvien ou oligométastatique), un nouveau traitement local à visée curatif doit être envisagé, soit par RT plus ou moins chimiothérapie soit par chirurgie [218, 219].

Cependant, le pronostic après une rechute après radiochimiothérapie demeure particulièrement mauvais. En 2014, une étude randomisée a évalué l'intérêt du ciblage du VEGF (vascular endothelial growth factor) en situation de rechute locale, de maladie persistante ou de cancer du col utérin métastatique, en comparant l'association cisplatine/paclitaxel ou topotécan/paclitaxel. L'adjonction de bévacizumab améliorait la probabilité de survie globale de 13,3 mois à 17 mois ($p= 0.004$) et les taux de réponse (48 % contre 36 %, $p= 0.008$) [220]. Il s'agit d'une amélioration significative, avec des réponses sur des sites anatomiques préalablement irradiés, mais le bénéfice absolu en terme de survie (3,7 mois) a été jugé insuffisant et bien que le bévacizumab conserve une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, il a perdu son remboursement en 2017.

Pour les patientes en rechute ou d'emblée métastatique (stade IVB), le standard en 1^{ère} ligne est un doublet à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) \pm bévacizumab [220-224] sous réserve des contre-indications et de l'évaluation du risque de fistule. La chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à progression et/ou toxicité ; la poursuite de l'avastin en entretien peut- être discutée.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de standard en 2^{ème} ligne, de multiples monochimiothérapies sont utilisables.

Des nouveaux traitements sont à l'étude, nous pouvons citer les vaccins tumoraux avec des résultats intéressants [225, 226], les traitements basés sur les cellules T avec des essais en cours [127, 128, 227-230].

Concernant l'immunothérapie, au vu des résultats encourageants des phases précoces [231], des études de phase III sont en cours (Keytruda trial, KEYNOTE-826; ClinicalTrials.gov : NCT03635567; the frontline phase III randomized beat cervical cancer (BEATcc) (ClinicalTrials.gov : NCT03556839).

CHAPITRE 1 : Prédiction de la survie et de la récurrence

1. Introduction

Malgré la mise en œuvre de la curiethérapie adaptative guidée par l'image (IGABT) et l'escalade de dose, les récurrences à distance restent des événements fréquents dans le cancer du col de l'utérus localement avancé, arrivant chez 30 à 40 % des patientes et atténuant partiellement l'effet bénéfique de l'IGABT en terme de contrôle local [70, 232, 233]. De plus, les facteurs pronostiques connus (la taille de la tumeur au moment du diagnostic, le stade FIGO, les métastases ganglionnaires et l'importance du volume du CTV HR [121, 232]) ne permettent pas de suffisamment bien stratifier les patientes en fonction de leur risque de récurrence et la majorité des patientes vont finalement bénéficier du même protocole de traitement par chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie.

Depuis quelques années, il y a un réel intérêt à essayer de trouver des biomarqueurs pronostiques des cancers du col de l'utérus localement avancés qui permettrait de mieux personnaliser le traitement.

Les patientes bénéficient d'un bilan d'imagerie préthérapeutique comprenant une IRM multiparamétrique et une 18F-FDG TEP/TDM. Dans ce contexte, de nombreuses études se sont intéressées à mieux exploiter ces imageries.

Concernant l'IRM, en routine clinique les séquences anatomiques (T2 et T1) sont exploitées uniquement d'un point de vue qualitatif (taille tumorale, extension locorégionale). Concernant les séquences fonctionnelles (diffusion et perfusion), non réalisées de façon systématique, vont permettre des mesures semi-quantitatives. Par exemple, la valeur moyenne de l'ADC [234] ou réalisation d'une cartographie de la perfusion permettant d'évaluer le volume et la fraction tumorale hypoxique, ceux-ci étant corrélés au pronostic des patientes et à l'agressivité tumorale [202, 235].

Concernant la 18F-FDG TEP/TDM, les paramètres semi-quantitatifs simples mesurés (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) ont montré des résultats contradictoires sur la prédiction de la réponse au traitement ou sur le pronostic des patientes [37, 236].

Ainsi actuellement, la quantification est, donc, encore limitée et la majorité des décisions cliniques reposent sur une évaluation visuelle ou au mieux semi-quantitative à l'aide d'indices simples. Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont étudié les techniques de diagnostic assistées par ordinateur pour automatiser le flux de travail et améliorer la précision diagnostique [237-239].

Dans ce contexte, on a constaté un intérêt croissant pour l'extraction à haut débit d'informations quantitatives à partir d'images médicales (en particulier la tomographie par émission de positrons, la résonance magnétique et les images de tomographie par émission de positrons), connues sous le nom de radiomique (radiomics), un terme introduit en 2012 [240, 241]. La radiomique permet de décrire l'hétérogénéité structurale des tissus, en particulier de la tumeur, en utilisant des indices quantitatifs dérivés de modèles statistiques et mathématiques appliqués aux images. L'intérêt pour ce type d'analyse découle de la nécessité de caractériser l'hétérogénéité tumorale, connue pour être un facteur majeur dans le pronostic tumoral, à l'aide d'outils non invasifs. Il a déjà été rapporté dans plusieurs études que l'hétérogénéité mise en évidence par les images médicales pourrait être corrélée à celle observée au niveau histopathologique, protéomique et génétique, et serait liée aux propriétés intra-tumorales telles que la cellularité, l'angiogenèse et la présence de nécrose [242]. De plus, n'étant peut-être pas complètement liée au profil génomique, la radiomique peut apporter des informations complémentaires et indépendantes et fournir des paramètres permettant la

construction de nouveaux modèles diagnostiques ou pronostiques plus robustes guidant une médecine de plus en plus personnalisée [240, 243].

Les paramètres de radiomique peuvent être divisés en différentes catégories : 1) les paramètres basés sur la forme géométrique 3D, 2) les paramètres statistiques de premier ordre correspondant à des mesures statistiques simples, fondées sur l'analyse de l'histogramme des intensités des voxels [244] 3) les paramètres de 2^e et 3^e ordres correspondant à l'analyse de texture (AT) . Il existe également d'autres métriques comme l'analyse fractale ou l'analyse de texture des décompositions spatio-fréquentielles (ondelettes). L'analyse de texture consiste à quantifier les relations spatiales et/ou d'intensité entre les voxels. Contrairement aux méthodes évoquées auparavant, l'analyse de texture permet une prise en compte de la distribution spatiale des voxels dans l'image, et permet donc de quantifier des motifs précis, là où les mesures statistiques simples ne fournissent qu'une quantification globale de l'hétérogénéité au sein de la lésion.

Plusieurs études ont été conduites sur l'analyse de texture à partir des différentes modalités d'imagerie dans le cancer du col utérin pour prédire la réponse à la chimioradiothérapie concomitante. Ces travaux ont cherché à identifier une signature radiomique basée sur les IRM ou la 18F-FDG TEP/TDM pour prédire le risque de rechute locale après chimioradiothérapie et curiethérapie guidée par l'image pour un cancer du col utérin localement évolué.

L'analyse de texture des images ¹⁸F-FDG TEP/TDM a suscité un vif intérêt ces dernières années en cancérologie, notamment dans les cancers ORL [244], de l'œsophage [245-247], du poumon [248, 249], du rectum [250] et les sarcomes [251].

Plus récemment, des études ont été menées sur différentes modalités d'imagerie dans le cancer du col utérin pour prédire la réponse à la chimioradiothérapie concomitante. Ces travaux ont cherché à identifier une signature radiomique basée sur les IRM ou la 18F-FDG TEP/TDM pour prédire le risque de rechute [252, 253].

KC. Ho, *et al*, dans une étude portant uniquement sur les volumineux (≥ 4 cm) cancers du col, ont mis en évidence 2 sous-groupes à risque en terme de survie globale en combinant un paramètre sur la ¹⁸F-FDG TEP/TDM pré-traitement ($GLNU_{GLRLM}$) et un paramètre utilisant les ¹⁸F-FDG TEP/TDM pré et per-traitements (ΔTLG) [252]. Cependant cette étude présente plusieurs limites retrouvées dans la majorité des études sur la radiomique. Premièrement, le faible nombre de patientes (n=44). Deuxièmement, l'absence de cohorte de validation. Troisièmement, le manque d'informations sur la ¹⁸F-FDG TEP/TDM (algorithme de reconstruction, taille des voxels...).

Chung *et al* ont étudié un seul paramètre d'hétérogénéité (le coefficient de variation) défini comme le rapport entre l'écart-type du SUV_{max} et le SUV_{mean} ce qui constitue sa principale limite [254].

Reuzé *et al* ont étudié 11 paramètres radiomiques (intensité et texture) sur 2 cohortes (chacune bénéficiant d'une ¹⁸F-FDG TEP/TDM différente) en les utilisant alternativement comme cohorte d'entraînement et de validation. Ils ont ainsi montré que 4 paramètres radiomiques permettaient de prédire avec plus de précision le risque de récurrence locale uniquement en comparaison au SUV_{max} [255].

Torheim *et al*, ont étudié les paramètres de 1^{er} et 2^e ordre en IRM dynamique (DCE-MRI), ceux de 2^e ordre ont montré une valeur prédictive similaire aux facteurs cliniques connus [256].

Guan *et al* ont étudié des paramètres d'entropie de 1^{er} et 2^{ème} ordre prenant en compte l'ensemble de la lésion sur l'ADC de l'IRM pour caractériser les cancers du col de l'utérus. Le cancer du col montre une hétérogénéité intratumorale plus élevée par rapport aux tissus cervicaux normaux. Les

paramètres d'entropie de 2^{ème} ordre étant plus performants que les paramètres d'entropie de premier ordre pour distinguer le cancer du col de l'utérus des tissus cervicaux normaux adjacents [257].

Ainsi, aucune étude n'avait utilisé l'IRM plus la ¹⁸F-FDG TEP/TDM, ni validé ses résultats sur une cohorte externe.

Notre objectif était de développer puis valider une signature radiomique multimodale à partir de plusieurs séquences de l'IRM et de la ¹⁸F-FDG TEP/TDM pour prédire le contrôle locorégional (LRC), la survie sans récurrence (DFS) chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé (LACC) (stade IB1 à IVA) et d'évaluer sa valeur ajoutée en comparaison à la stadification traditionnelle FIGO et aux autres facteurs pronostiques cliniques et pathologiques connus.

2. Resultats



External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy

François Lucia^{1,2} · Dimitris Visvikis² · Martin Vallières² · Marie-Charlotte Desseroit² · Omar Miranda¹ · Philippe Robin³ · Pietro Andrea Bonaffini⁴ · Joanne Alfieri⁵ · Ingrid Masson⁶ · Augustin Mervoyer⁶ · Caroline Reinhold⁴ · Olivier Pradier^{1,2} · Mathieu Hatt² · Ulrike Schick^{1,2}

Received: 29 August 2018 / Accepted: 27 November 2018 / Published online: 7 December 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose The aim of this study was to validate previously developed radiomics models relying on just two radiomics features from ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) images for prediction of disease free survival (DFS) and locoregional control (LRC) in locally advanced cervical cancer (LACC).

Methods Patients with LACC receiving chemoradiotherapy were enrolled in two French and one Canadian center. Pre-treatment imaging was performed for each patient. Multicentric harmonization of the two radiomics features was performed with the ComBat method. The models for DFS (using the feature from apparent diffusion coefficient (ADC) MRI) and LRC (adding one PET feature to the DFS model) were tuned using one of the French cohorts ($n = 112$) and applied to the other French ($n = 50$) and the Canadian ($n = 28$) external validation cohorts.

Results The DFS model reached an accuracy of 90% (95% CI [79–98%]) (sensitivity 92–93%, specificity 87–89%) in both the French and the Canadian cohorts. The LRC model reached an accuracy of 98% (95% CI [90–99%]) (sensitivity 86%, specificity 100%) in the French cohort and 96% (95% CI [80–99%]) (sensitivity 83%, specificity 100%) in the Canadian cohort. Accuracy was significantly lower without ComBat harmonization (82–85% and 71–86% for DFS and LRC, respectively). The best prediction using standard clinical variables was 56–60% only.

Conclusions The previously developed PET/MRI radiomics predictive models were successfully validated in two independent external cohorts. A proposed flowchart for improved management of patients based on these models should now be confirmed in future larger prospective studies.

Keywords Radiomics · Prediction · Chemoradiotherapy · Cervical cancer · External validation

Mathieu Hatt and Ulrike Schick contributed equally to this work.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4231-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ François Lucia
francois.lucia@chu-brest.fr

¹ Radiation Oncology Department, University Hospital, Brest, France

² LaTIM, INSERM, UMR 1101, University Brest, Brest, France

³ Nuclear Medicine Department, University Hospital, Brest, France

⁴ Department of Radiology, McGill University Health Centre (MUHC), Montreal, Canada

⁵ Department of Radiation Oncology, McGill University Health Centre (MUHC), Montreal, Canada

⁶ Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes, France

Springer

Introduction

Cervical cancer (CC) was the fourth most common cancer in women, and the seventh overall, with an estimated 528,000 new cases in 2012. There were an estimated 266,000 deaths worldwide, accounting for 7.5% of all female cancer deaths [1]. Most patients present with locally advanced (LACC; i.e., stage IB1 to IVA) disease at diagnosis. Chemoradiotherapy (CRT) followed by brachytherapy (BT) remains the standard of care in these patients, with expected cure rates of 30–90% depending on prognostic factors including International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, histology, and lymph node (LN) metastases. Currently, the treatment is based on these clinical parameters, namely FIGO stage and N staging, although patients with the same clinico-pathological characteristics have very different clinical outcomes, highlighting the need of novel tools to better identify patients at high risk of relapse [2].

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are essential in the initial staging, therapeutic strategy [3] and treatment response assessment [4] in CC. In the past few years, there has been a growing interest in systematically extracting more information from medical images beyond conventional metrics (such as anatomical tumor size or standardized uptake values (SUV_{max}), an approach known as radiomics [5]. Radiomics features are engineered statistical or model-based metrics used to quantify tumor characteristics such as intensity, shape, and heterogeneity, some of which can provide clinically relevant and complementary information beyond usual clinical variables in several pathologies [6], including CC [7–11]. In CC, these relevant features have been extracted from pretreatment PET/CT [7, 9, 11], diffusion-weighted MRI (DW-MRI) [10], or dynamic contrast enhancement MRI (DCE-MRI) [8]. In a previous work, we trained and internally validated in a monocentric context two simple radiomics-based models relying on two textural features: one from the ¹⁸F-FDG PET (GLN_{GLRLM}) and one from the apparent diffusion coefficient (ADC) map derived from DW-MRI ($Entropy_{GLCM}$). These models were highly accurate to predict disease-free survival (DFS) and locoregional control (LRC) in LACC patients undergoing CRT, with significantly higher prognostic power than conventional factors [12].

It has been highlighted recently that most published radiomics models are never properly validated in an external multicentric setting [13], which is one of the current main limitations of the clinical transfer of radiomics approaches [14]. Our goal was therefore to validate our previously developed radiomics models in two external cohorts.

Materials and methods

Patients

Patients with histologically proven LACC, staged IB1-IVA (FIGO 2009 definition) and treated with definitive curative CRT and subsequent BT from August 2010 to July 2017 (to ensure a minimum follow-up of 1 year) at three institutions were included in this retrospective study (Table 1). Patients with stage IB1 and IIA1 were only considered for inclusion if they had positive LN.

All patients were required to have clinical pelvic examination, PET/CT imaging, and pelvic MRI, both at diagnosis, a surgical staging with para-aortic lymph node dissection if PET/CT was negative in these areas and at least 1 year of follow-up. Exclusion criteria were history of previous chemotherapy or RT and/or distant metastatic disease.

Collected data included age and date of diagnosis, histology, FIGO stage, presence of positive LN on PET/CT, tumor size as measured on MRI, body mass index (BMI), complete blood counts (CBC) before treatment, external beam radiotherapy (EBRT) and BT doses, date and status (i.e., alive, deceased, recurrence) at last follow-up. Date and site of recurrence were also collected. Recurrences were considered as local (vaginal and/or cervical), regional (pelvic/para-aortic), or distant (upper abdominal and/or extra-abdominal) (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).

A total of 112 patients were recruited at the University Hospital of Brest (France) and were used to re-train the original models. In our previous publication, only 102 patients were exploited due to insufficient follow-up for some of them: the model was trained in the first 69 patients and internally validated in the next 33 patients [12]. Two other cohorts of patients treated at the University Hospitals of Nantes (France) ($n = 50$) and McGill (Canada) ($n = 28$) were considered as external testing cohorts. All patients provided signed permission for the use of their clinical data for scientific purposes and informed consent for the anonymous publication of data. Institutional Review Boards approved this study (29BCR18.0015).

Imaging and reconstruction protocols

Full details regarding the PET/CT and MRI acquisition and reconstruction settings are provided in the supplemental table 1.

PET/CT

In Brest, the Philips Gemini (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) was used for the first six patients and the Siemens Biograph (SIEMENS Healthineers Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) for the next 106 patients after

Table 1 Patients' characteristics

	Brest		Nantes		McGill		Difference (<i>p</i> value)
	<i>n</i> = 112	%	<i>n</i> = 50	%	<i>n</i> = 28	%	
Age median (range)	56 (29–90)		51 (23–73)		52 (26–86)		0.48
FIGO stage							
IB1	3	3	1		2	0	0.68
IB2	11	10	4		8	4	
IIA	7	6	3		6	0	
IIB	61	54	27		54	14	
IIIA	2	2	1		2	1	
IIIB	15	13	6		12	7	
IVA	13	12	6		12	2	
Histology							
Squamous	91	81	40		80	24	0.84
Adenocarcinoma	15	13	7		14	1	
Adenosquamous carcinoma	1	1	0		0	0	
Clear cell carcinoma	5	5	3		6	3	
Lymph node involvement							
Uninvolved	55	49	23		46	7	0.59
Involved	57	51	27		54	21	
Pelvic	40	70	19		70	16	
Pelvic and para-aortic	17	30	8		30	5	
CBC median (range)							
White blood cells	8.1 10 ³ /ml (4.6–25.6)		8.4 10 ³ /ml (4.5–26.1)		X		0.56
Hemoglobin	127 g/dl (71–151)		123 g/dl (67–147)		X		0.44
Platelets	257.3 10 ³ /ml (171–819)		273.9 10 ³ /ml (154–767)		X		0.34
Body-mass index median (range)	23.1 (14–42)		22.7 (13–39)		X		0.53
Treatment							
3D-CRT	59	53	2		4	4	< 0.0001
IMRT	53	47	48		96	24	
EBRT dose median (range)	45 (45–54)		45 (45–54)		45 (45–54)		1.00
BT dose median (range)	24 (21–28)		15 (15–15)		24 (24–24)		1.00
Overall treatment time (range)	49 (47–53)		48 (46–52)		50 (48–54)		0.46

FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics, CBC complete blood counts, 3D-CRT three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT external beam radiotherapy, BT brachytherapy

a scanner replacement. Patients fasted for 4 h before acquisition, and the blood glucose level had to be less than 7 mmol/l before injection of 5 MBq/kg of ¹⁸F-FDG. PET acquisitions were carried out approximately 60 min after injection. The CT consisted of a 64-slice multidetector-row spiral scanner with a transverse field of view of 700 mm. Standard CT parameters were used: a collimation of 16 × 1.2 mm², pitch 1, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 80 mA. Routine clinical image reconstruction protocols were used: for the Philips GEMINI, data were reconstructed using the RAMLA 3D (two iterations, relaxation parameter 0.05) whereas for the Siemens Biograph, images were reconstructed with Fourier rebinning (FORE) followed by OSEM (two iterations, eight

subsets). In both cases, images were corrected for attenuation using the corresponding low-dose CT, reconstructed with a 2 × 2 × 2 mm³ voxels grid and post-filtered with a 5-mm FWHM 3D Gaussian.

In Nantes, the Siemens Biograph (SIEMENS Healthineers Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) was used for all patients with the same parameters as in Brest.

In McGill, the Discovery ST (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) was used for all patients with some acquisition and reconstruction parameters differing from those of Brest and Nantes. Notably the OSEM algorithm (two iterations, eight subsets) was used to reconstruct PET images on a 3.65 × 3.65 × 3.27 mm³ voxels grid.

MRI

In Brest, all MRI studies were performed on a 1.5-T unit (Siemens Medical Solutions, Magnetom Aera, Erlangen, Germany or General Electric, Milwaukee, WI, USA) using a phased-array body coil, 2 weeks before the start of CRT with set image protocols. MRI was performed at least 10 days after cone biopsy to avoid false-positive findings due to post-biopsy inflammation. No patient had an absolute contraindication to the MRI examination. The MRI protocol included high-resolution turbo T2-weighted sequences in the sagittal, axial, and axial oblique (perpendicular to the long axis of the cervix) planes. T1-weighted and T2-weighted axial images were obtained through the pelvis and up to the level of the renal hilum to assess nodal status. The MRI protocol also included axial TSE T2-weighted fat-suppressed and axial oblique and sagittal diffusion-weighted images (DWI) (b values of 0, 400, and 1000) without slices gap. All except two allergic patients (training set) received a 0.1 mmol/kg injection of gadobenate dimeglumine (Multihance; Bracco Diagnostics, Milan, Italy). After 3 min, a T1-weighted fat-suppressed sequence (CE-MRI) in the axial and sagittal plane was acquired.

In Nantes, all MRI studies were performed with a 1.5-T unit (Philips Medical Systems, Best, Netherlands or Optima MR450w GE Healthcare, Little Chalfont, UK) in the same conditions but with some differences in protocols of sequences, as described in the supplemental table 1.

In McGill, all MRI studies were performed with a 1.5-T unit (Signa Excite; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA, or Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) in the same conditions but with some differences in the sequences protocols (supplemental table 1).

Treatment

Consortium guidelines were applied to outline the clinical target volume (CTV), the planning target volume (PTV), and organs-at-risk [15]. Treatment consisted of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) ($n = 59$, $n = 2$, and $n = 4$ in Brest, Nantes, and McGill, respectively) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ($n = 53$, $n = 48$, and $n = 24$ in Brest, Nantes, and McGill, respectively) delivered using a linear accelerator.

All patients received pelvic EBRT or extended-field RT to the para-aortic area depending on their staging work-up, using high energy photons (18 MV), at a dose of 45–50.4 Gy with standard fractionation. In patients with positive pelvic or para-aortic LN, an image-guided targeted boost was delivered to a dose of 50.4–54 Gy to the involved nodes (17, eight, and five patients in Brest, Nantes, and McGill, respectively). The week following EBRT, patients received 3–4 fractions of MRI-guided high-dose-rate (HDR) intracavitary BT every 4 days

in Brest and McGill, and 30 to 50 pulsed dose rate BT (PDR) in Nantes. The prescribed HDR and PDR doses to the high-risk CTV were 7 Gy and 15 Gy (30 to 50 cGy/h), respectively. No patient experienced RT breaks secondary to acute toxicity (median RT duration, 49 days; range, 47–53 days). All patients received 4–6 cycles of concomitant chemotherapy with weekly cisplatin (40 mg/m²) or carboplatin (AUC 2) in case of renal contraindication.

Follow-up

PET/CT was performed with the same scanner as for the diagnosis in each of the three centers, 2 to 3 months (2.6 ± 0.5) after treatment completion in order to assess therapeutic response using the PERCIST criteria: patients were classified as having complete metabolic response (CMR), partial metabolic response (PMR), stable metabolic disease (SMD), or progressive metabolic disease (PMD) [16]. Clinical follow-up consisted of physical examination every third month until 2 years after diagnosis, every sixth month up to 5 years, annually thereafter, and was done alternatively by the radiation oncologist and the gynecologist. Follow-up imaging studies consisted of MRI 3 months after treatment completion and annually until 2 years after treatment, CT every 6 months until 2 years after treatment completion and if clinically indicated after, and/or PET/CT if clinically indicated.

Original model development

We summarize in this section how the models we aim to validate were originally developed. More details are provided in our previous publication [12].

Based on the segmented tumors in each of the images (see section *Segmentation* below), 92 radiomics features (19 shape, 11 first-order, and 62 higher-order metrics) were extracted, blinded to the outcomes. Textures were computed in a single matrix considering all 13 orientations simultaneously (merging strategy) [17]. For these, three different grey-level discretization methods [18] were considered: fixed number (64) of bins (Q_L), histogram equalization (64 bins also) (Q_E) or fixed-width bins of 0.5 SUV for PET, 10 units for T2- and CE-MRI and 10 mm²/s for ADC map (Q_F). All features were implemented according to the current version of image biomarkers standardization initiative (IBSI) guidelines and values were checked against the benchmark [17]. A total of 864 image features (216 per modality), eight clinical and histopathological parameters (age, FIGO stage, N stage, BMI, histology, white blood cells, platelets, hemoglobin) and three treatment parameters (radiotherapy dose, brachytherapy dose, and overall treatment time) were included in the statistical analysis. In the original training set ($n = 69$), all parameters including usual confounding factors (e.g., volume, clinical variables, etc.) were tested using univariate Cox proportional hazards

modeling, for which statistical significance was corrected for multiple testing with the Bonferroni method to reduce the false-positive discovery rate [19]. Corrected p values below α/K ($K = 875$ and $\alpha = 0.05$, i.e., $p < 0.000057$) were therefore considered statistically significant. Cox-regression models with the stepwise method were used for multivariate analysis including only the uncorrelated parameters (Spearman rank correlation below 0.5) found significant in the univariate analysis. In addition, correlations between the parameters identified in the multivariate analysis and standard metrics (e.g., volume, FIGO stage, etc.) were checked to avoid building models that would end up being surrogates of usual variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the best cut-off values of significant parameters according to the Youden index. Our study followed the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) guidelines [20]. The resulting models were based on either a single or two textural features: Entropy_{GLCM} from the ADC map of the DWI MRI using a cut-off of 12.64 to predict DFS, and the same parameter (and same cut-off value), combined with the GLNU_{GLRLM} of the FDG PET using a cut-off of 103.71 for prediction of LRC. Entropy from the grey-level co-occurrence matrix (GLCM) calculated in the ADC map is considered a measurement of heterogeneity at a local scale (variations of intensity between each voxel and its immediate surrounding in 3D). The parameter measured in the FDG PET image on the other hand is grey-level non uniformity (GLNU), calculated in a different type of texture matrix (GLRLM, grey level run length matrix) and is considered a measurement of heterogeneity at a larger scale (i.e., groups of voxels). Entropy_{GLCM} has been shown to be quite robust to variations in most image properties [21], whereas GLNU_{GLRLM} has been described as more sensitive, especially to voxel size [22]. Although Entropy_{GLCM} calculated in the ADC map from MRI was sufficient alone to predict DFS with high accuracy, GLNU_{GLRLM} calculated in the FDG PET provided the complementary information required to predict LRC with a similar level of accuracy. Using another threshold of ADC Entropy_{GLCM} (equal to 12.7) to predict LRC led to an AUC of 0.84 only, compared to 0.94 when combining both features.

Original models re-training and external validation

The following sections describe the analysis performed in the present study.

Segmentation and extraction of radiomics features

All images in the two testing cohorts (Nantes and McGill) were processed following the same protocol as the training cohort (Brest). The ten additional patients of the Brest training cohort were also processed in the same way.

Only primary tumors, not pathological lymph nodes, were analyzed. The PET and MRI images were processed independently by a single expert radiation oncologist (F. Lucia). To reduce user-dependency of this step, robust (semi)automated methods were exploited. The metabolically active volumes on PET images were automatically delineated with the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm [23, 24]. The anatomic volumes were also delineated on (i) the ADC map derived from DWI-MRI, (ii) CE-MRI, and (iii) T2. Each sequence was segmented independently because of anatomical changes between each sequence acquisition, using a previously validated semi-automatic approach exploiting 3D Slicer™ and the Growcut algorithm [25]. This approach only requires painting strokes on the apparent foreground and background as input. Visual examples are provided in [12]. For the purpose of the present analysis, although all radiomics features were extracted from all images in an automated pipeline in exactly the same way as in our previous publication [14], only the two features required for the models were used.

Harmonization method

To pool radiomics features extracted from the three centers relying on different PET and/or MRI protocols, we used an a posteriori harmonization statistical method named ComBat, initially proposed for genomic studies to correct the so-called batch effect, and previously applied to image features from MRI [26] and PET [27]. The ComBat model [28] assumes that the value of each feature y measured in VOI j and scanner i can be written as:

$$y_{ij} = \alpha + X_{ij}\beta + \gamma_i + \delta_i + \varepsilon_{ij}$$

where α is the average value for feature y , X is a design matrix for the covariates of interest, β is the vector of regression coefficients corresponding to each covariate, γ_i is the additive effect of scanner i on features supposed to follow a normal distribution, δ_i describes the multiplicative scanner effect supposed to follow an inverse gamma distribution, and ε_{ij} is an error term (normally distributed with a zero mean) [29]. ComBat harmonization consists in estimating γ_i and δ_i using empirical Bayes estimates (noted γ_i^* and δ_i^*) [28]. The normalized value of feature y for VOI j and scanner i is then obtained as

$$y_{ij}^{ComBat} = \frac{y_{ij} - \hat{\alpha} - X_{ij}\hat{\beta} - \gamma_i^*}{\delta_i^*} + \hat{\alpha} + X_{ij} + \hat{\beta}$$

where $\hat{\alpha}$ and $\hat{\beta}$ are estimators of parameters α and β , respectively. The harmonization determines a transformation for each feature separately based on the batch (here Brest, Nantes, and McGill) effect observed on feature values. We used ComBat without accounting for any biological covariate

(i.e., $X=0$) because there was no difference between cohorts in terms of clinical or histopathological parameters. We used the “combat” R function provided at <https://github.com/Jfortin1/ComBatHarmonization>.

Statistical analysis

The updated cut-off values, before or after harmonization with ComBat, for both ADC MRI Entropy_{GLCM} and FDG PET GLNU_{GLRLM} were recomputed on the entire training cohort ($N=112$) using ROC curves and the Youden index.

The models for DFS (using only ADC MRI Entropy_{GLCM}) and LRC (using both ADC MRI Entropy_{GLCM} and FDG PET GLNU_{GLRLM}) prediction were then applied to the two testing cohorts using the radiomics features values before or after harmonization with ComBat. The two testing cohorts were also pooled as a single cohort to further assess prediction performance of the models. Accuracy, sensitivity, and specificity values for identifying patients with recurrence and lack of locoregional control were calculated. The corresponding Kaplan–Meier curves were generated and distributions of survival times were compared using the log-rank test. Adjusted hazard ratios (HRs) and the corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated. All statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015).

Results

Patient and tumor characteristics

The training and the two testing cohorts had similar clinical, treatment, and histopathological characteristics, except for EBRT modalities (more IMRT in the testing cohorts, $p < 0.0001$), which however have no impact on the effectiveness of treatment but only on its toxicity [30].

Outcome

Training cohort (Brest, with updated information with respect to [12] taking into account the ten additional patients)

After a median follow-up of 24.3 months (range, 6–83 months), 20 patients (18%) had died. Progression or disease recurrence occurred in 39 patients (35%): 20 patients (18%) had an isolated pelvic recurrence and 19 (17%) a distant recurrence (12 with isolated distant recurrence and seven with both regional and distant recurrence). Post-CRT PET/CT identified 70 CMR, 36 PMR, one SMD, and five PMD. Out of 20 patients without LRC, nine had a CMR and 11 a PMR. Out of 19 patients with distant

metastases at staging, nine had a CMR, five a PMR, and five a PMD. Overall 2-year DFS and LRC were 68% and 82%, respectively.

Testing cohorts (Nantes and McGill)

Nantes After a median follow-up of 33 months (range, 14–50 months), five patients (10%) had died. Progression or disease recurrence occurred in 15 patients (30%): seven patients (14%) had an isolated pelvic recurrence and eight (16%) a distant recurrence (five with isolated distant recurrence and three with both regional and distant recurrence). Post-CRT PET/CT identified 28 CMR, 18 PMR, one SMD, and three PMD. Out of seven patients without LRC, four had a CMR and three a PMR. Out of eight patients with distant metastases at staging, four had a CMR, three a PMR, and one a PMD. Overall 2-year DFS and LRC were 73%, and 87%, respectively.

McGill After a median follow-up of 26 months (range, 7–86 months), four patients (14%) had died. Progression or disease recurrence occurred in 13 patients (46%): six patients (21%) had an isolated pelvic recurrence and seven (25%) a distant recurrence (four with isolated distant recurrence and three with both regional and distant recurrence). Post-CRT PET/CT identified 18 CMR, eight PMR, 0 SMD, and two PMD. Out of six patients without LRC, four had a CMR and two a PMR. Out of seven patients with distant metastases at staging, four had a CMR, two a PMR, and one a PMD. Overall 2-year DFS and LRC were 65%, and 79%, respectively.

Radiomics features cut-off values: updates in the training cohort

DFS

An AUC of 0.94 was obtained for ADC Entropy_{GLCM} (Fig. 1). Optimal cut-off values were 12.64 and 14.27 before and after ComBat harmonization. The estimated 3-year DFS rates between patients with low versus high ADC Entropy_{GLCM} were 92% and 9%, respectively, with a HR of 26.6 (95% CI [12.8–55.0]) (supplemental figure 1).

LRC

AUCs of 0.83, 0.86 and 0.94 were obtained for ADC Entropy_{GLCM}, PET GLNU_{GLRLM} and their combination respectively (Fig. 2). Optimal cut-off values were 103.71 and 92.27 for PET GLNU_{GLRLM} before and after ComBat harmonization. The estimated 3-year LRC rates between patients with low versus high PET GLNU_{GLRLM-QE} were

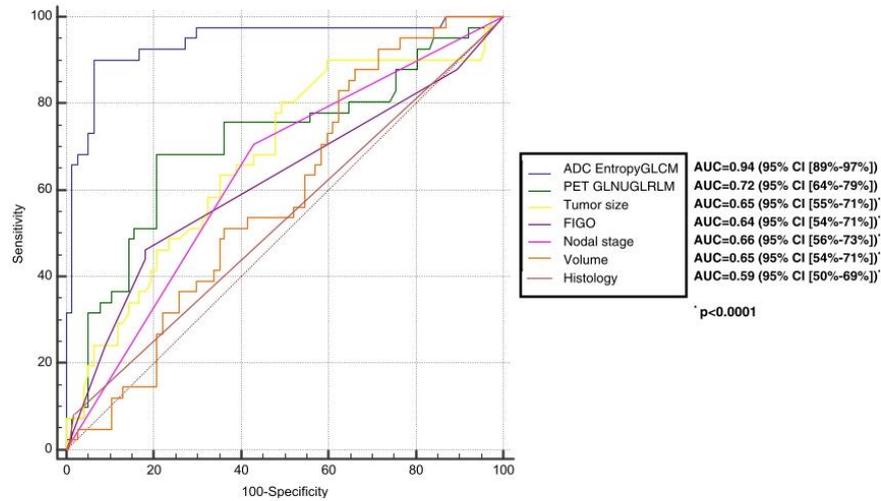


Fig. 1 DFS prediction in training cohort ($N = 112$). **a** Comparison of ROC curves for MRI ADC Entropy_{GLCM} and PET GLNU_{GLRLM} in comparison with clinico-pathological features

97% and 37% (HR = 28.9 (95% CI [10.3–81.0])). Using ADC Entropy_{GLCM} for which the same cut-off values as for DFS were determined, 3-year LRC rates were 97% and 44% (HR = 22.1 (95% CI [8.4–58.1])). Finally, the combination of these 2 features (with the same cut-off values) provided an even better predictive model for LRC (97% vs. 7%, HR of 66.9 (95% CI [17.3–159.8])) (supplemental figure 2).

Radiomics models evaluation in the testing cohorts

Nantes

DFS Before ComBat harmonization, ADC Entropy_{GLCM} (cut-off 12.64) reached an accuracy of 82% (sensitivity 93%, specificity 77%) to predict recurrence with a HR of 24.0 (95% CI [8.4–68.6], $p < 0.0001$). After ComBat harmonization (cut-off

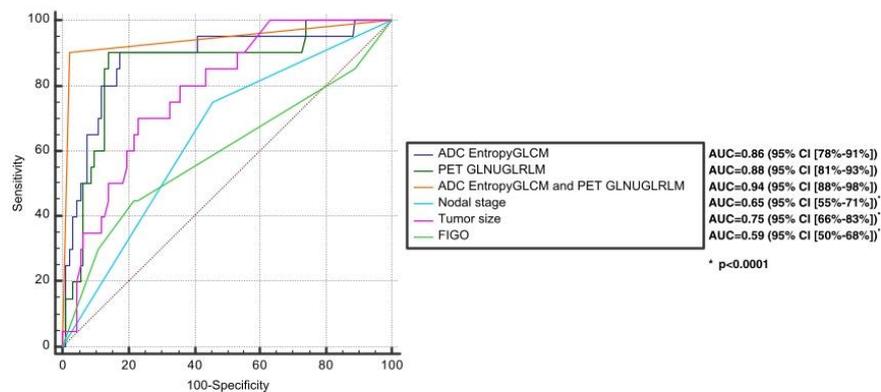


Fig. 2 LRC prediction in training cohort ($N = 112$). **a** Comparison of ROC curves for MRI ADC Entropy_{GLCM}, PET GLNU_{GLRLM} and their combination, in comparison with clinico-pathological features

14.27), the accuracy improved to 90%, with the same sensitivity (93%) but with an improved specificity of 89%. This led to an HR of 39.8 (95% CI [12.6–126.1], $p < 0.0001$) (supplemental figure 3). By comparison, the best accuracy obtained using standard clinical factors was 61% (Fig. 3).

LRC Before ComBat harmonization, the model combining PET $GLNU_{GLRLM}$ (cut-off 103.71) and ADC Entropy $_{GLCM}$ (cut-off 12.64) reached an accuracy of 86% (sensitivity 86%, specificity 86%) to predict LRC with a HR of 29.2 (95% CI [4.1–109.5], $p < 0.0001$). After ComBat harmonization (cut-off 92.27 and 14.27), the accuracy improved to 98% with the same sensitivity of 86% but with an improved specificity of 100%. This led to an improved HR of 71.8 (95% CI [4.5–357.7], $p < 0.0001$) (supplemental figures 5 and 6). By comparison, the accuracy obtained using standard clinical factors was 57% at best (Fig. 4).

McGill

DFS Before ComBat harmonization, ADC Entropy $_{GLCM}$ reached an accuracy of 85% (sensitivity 100%, specificity

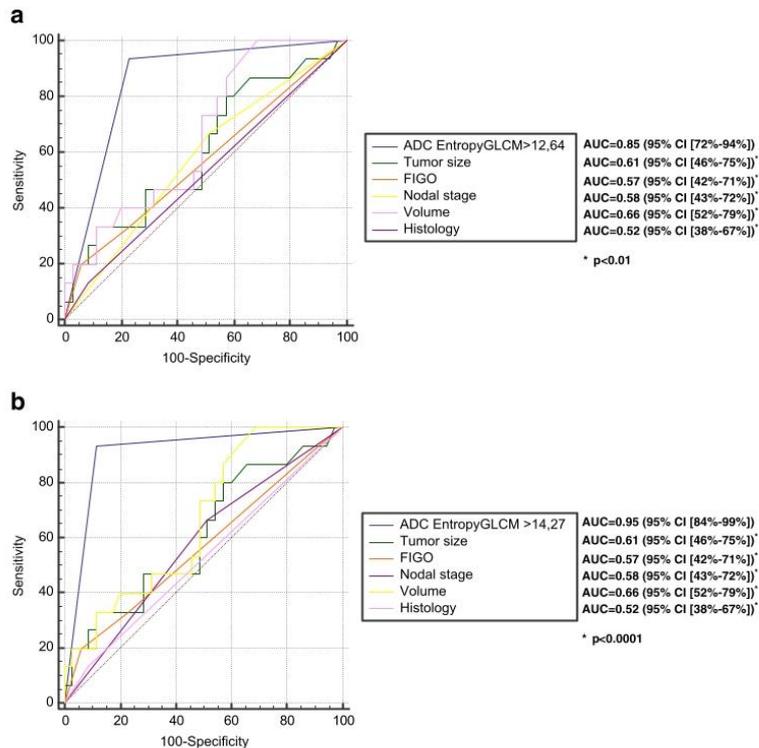
73%) to predict recurrence with an undefined HR ($p = 0.008$). After ComBat harmonization, the accuracy improved to 90% at the cost of a slightly lower sensitivity (92%) but with a higher specificity of 87%. This led to an HR of 16.3 (95% CI [5.4–48.8], $p < 0.0001$) (supplemental figure 3). The best accuracy obtained using standard clinical factors was 59% only (Fig. 3).

LRC Before ComBat harmonization, the model combining PET $GLNU_{GLRLM}$ and ADC Entropy $_{GLCM}$ reached a limited accuracy of 71% (sensitivity 83%, specificity 68%) to predict LRC with an HR of 10.2 (95% CI [1.9–56.2], $p = 0.007$). After ComBat harmonization, however, the model accuracy was improved to 96% with the same sensitivity of 83% but an improved specificity of 100%, which led to an improved HR of 27.2 (95% CI [3.0–146.0], $p < 0.0001$) (supplemental figures 5 and 6). By comparison, the best accuracy obtained using standard clinical factors was 58% (Fig. 4).

Nantes and McGill pooled

DFS Before ComBat harmonization, ADC Entropy $_{GLCM}$ reached an accuracy of 76% (sensitivity 100%, specificity

Fig. 3 DFS prediction in testing cohorts from Nantes ($N = 50$) and McGill ($N = 28$). Comparison of ROC curves for (a, b) Nantes and (c, d) McGill according to MRI ADC Entropy $_{GLCM}$ in comparison with clinicopathological features before (a–c) and after (b–d) ComBat harmonization



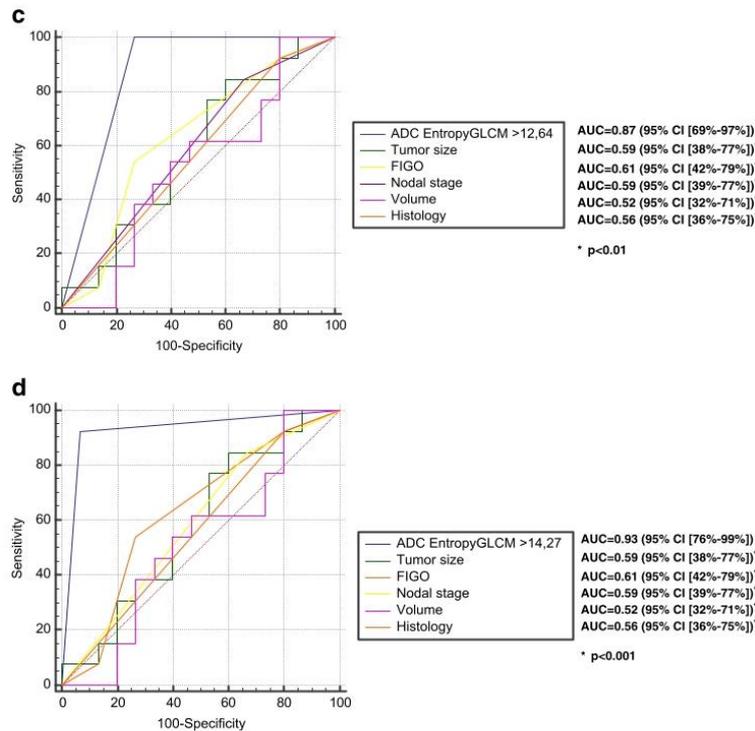


Fig. 3 (continued)

62%) to predict recurrence with an HR undefined ($p = 0.002$). After ComBat harmonization, the accuracy improved to 90% at the cost of a slightly reduced sensitivity (93%) but with improved specificity (88%). This led to an HR of 29.0 (95% CI [13.0–64.5], $p < 0.0001$). Again, by comparison, the best accuracy reached by standard clinical factors was 60% only (supplemental figure 7).

LRC Before ComBat harmonization, the model combining PET $GLNU_{GLRLM}$ and ADC $Entropy_{GLCM}$ reached an accuracy of 81% (sensitivity 85%, specificity 80%) with an HR of 19.6 (95% CI [5.3–72.7], $p = 0.0004$). After ComBat harmonization, the accuracy increased to 97% with the same sensitivity of 85% but a specificity increased to 100%. This led to a HR of 50.9 (95% CI [8.1–218.3], $p < 0.0001$). By comparison, the best accuracy obtained using standard clinical factors was only 58% (supplemental material, figure 8).

Figure 5 shows how the previously proposed flowchart for personalized treatment management of LACC patients based on these two image features [12] could be implemented.

Discussion

Our previous study suggested that two textural features, namely $GLNU_{GLRLM}$ extracted from FDG PET and $Entropy_{GLCM}$ from ADC maps calculated relying on DWI MRI, are powerful predictors of the efficacy of CRT before treatment of LACC with higher accuracy than standard post-treatment metabolic response assessment [12]. Higher values of these radiomics features were indeed associated with worse outcome, confirming that more heterogeneous tumors have a poorer prognosis. From these findings, we derived a flowchart that could be relied upon to tailor treatment (Fig. 5). Accordingly, more aggressive loco-regional treatment could be offered to patients with a high risk of an isolated loco-regional relapse, whereas for patients with high risk of distant relapse, a systemic adjuvant treatment would be more beneficial. It can be observed that some patients with high ADC $entropy_{GLCM}$ and low PET $GLNU_{GLRLM}$ would receive unnecessary treatment (Fig. 5). An alternative could be to recommend more intensive surveillance for the patients classified in this subgroup.

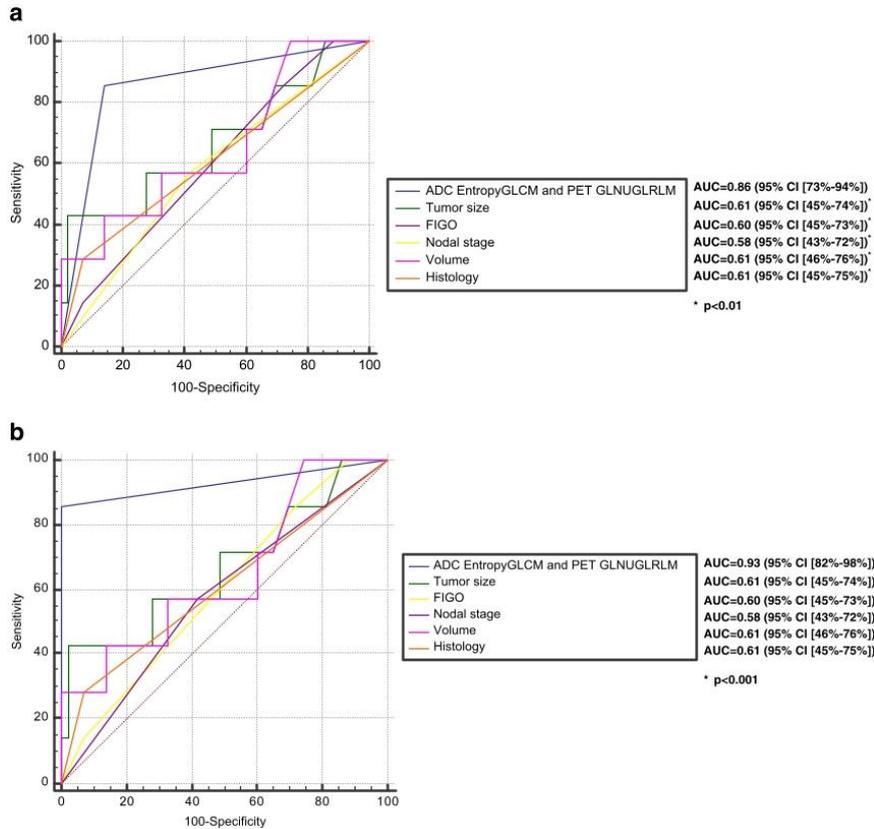


Fig. 4 LRC prediction in testing cohort from Nantes ($N = 50$) and McGill ($N = 28$). Comparison of ROC curves for **(a, b)** Nantes and **(c, d)** McGill according to the combination of MRI ADC Entropy_{GLCM} and PET

GLNU_{GLRLM} in comparison with clinico-pathological features before **(a–c)** and after **(b–d)** ComBat Harmonization

Our results are in line with other studies in CC relying on PET or MRI. High pretreatment PET GLNU_{GLRLM} was associated with poorer prognosis [7] and ¹⁸F-FDG PET/CT features could predict local recurrence of LACC better than SUV_{max} [11]. DCE-MRI second-order textures were able to predict treatment outcome [8]. Another recent study developed an ADC MRI-based prognostic model including T and M stages [31]. However, the majority of patients were 1b and some were metastatic, which is different from our cohorts. In our study, only the radiomics features remained significant after correction for multiple testing and led to much higher predictive power than all clinical variables. Even though our study was the first to demonstrate the complementary prognostic value of radiomics features from both PET/CT and MRI images in patients with LACC, the developed models were only trained and internally validated in a single monocentric

cohort. Although many features in both MRI and PET were significantly associated with both LRC and DFS, we selected the smallest subsets of features available to achieve high accuracy for each clinical endpoint. As a result, a single MRI feature (without the need for the PET feature) was sufficient to predict DFS, whereas the addition of a PET feature was necessary to reach the best accuracy to predict LRC. Our goal for the present study was thus to further validate these models in external cohorts.

One of the main challenges in validating radiomics-based models in cohorts from different centers is the need to pool imaging data generated with different imaging and reconstruction protocols, as it has been shown that radiomics features are often very sensitive to the acquisition and reconstruction parameters, amongst other factors [22, 32]. As a result of this variability of radiomics features, a radiomics-based model

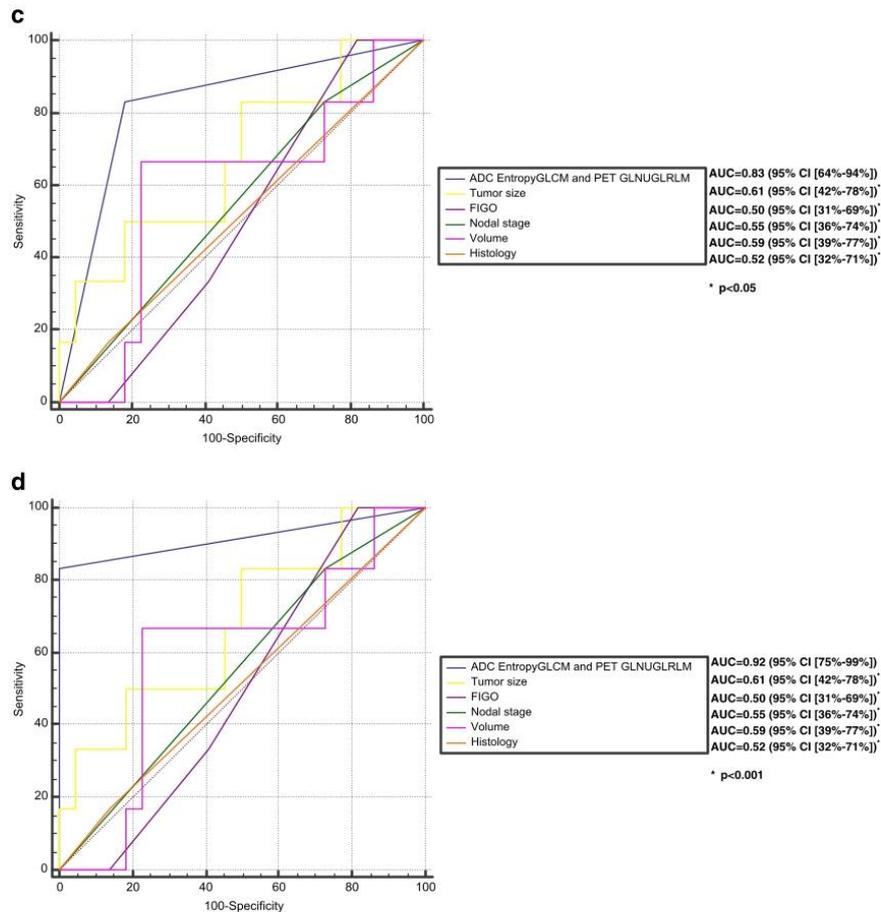
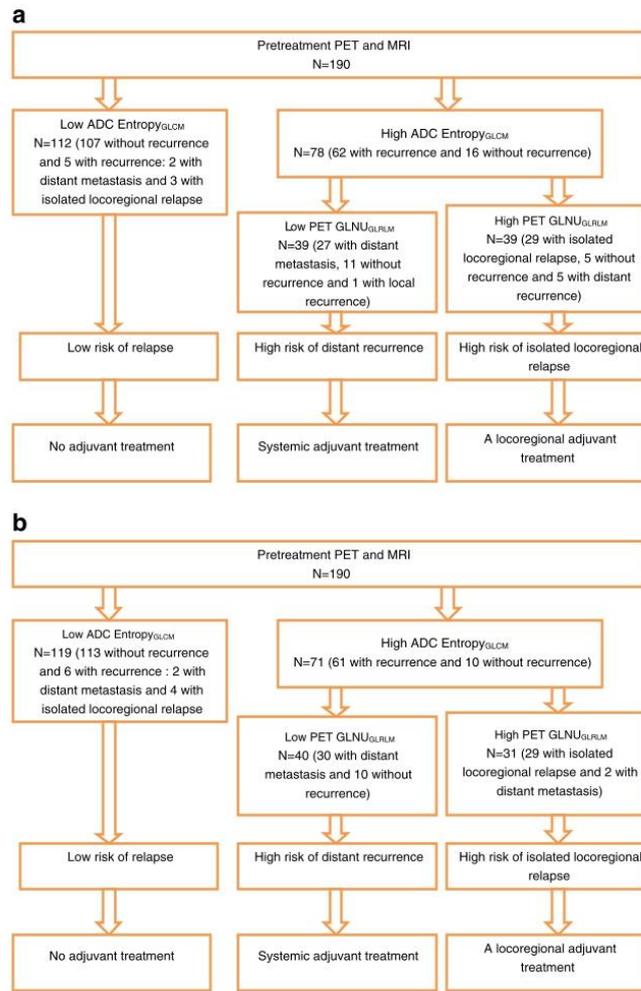


Fig. 4 (continued)

trained on data from a given clinical centre using a specific scanner and associated acquisition/reconstruction protocol, might not be directly applicable to data from another scanner, as recently demonstrated for FDG PET in CC [11]. This is a severe limitation for a broader transfer of radiomics to clinical practice. The genomics field faced a similar problem called "batch effect", where batch refers to the settings used to acquire the data, and hence is identical to the imaging protocol effect in radiomics. The ComBat harmonization method is now widely used in genomics, and has the advantage over other methods to provide satisfactory results even for small datasets with a limited number of features [33]. The ComBat method was also recently used to harmonize features from histopathological images for cancer diagnosis [34] or the

cortical thickness measurements from MRI [26]. Regarding radiomics, a recent study showed that the ComBat method could successfully harmonize radiomics features extracted from PET images with different acquisition and reconstruction properties [27]. The ComBat method is fast and also easy to use. It only requires features extracted from patient data acquired in different departments, without requiring any phantom experiment, which makes it suitable for the analysis of retrospective data. Alternative methods have been considered previously to deal with the variability of radiomics features according to different reconstruction and/or acquisition settings, such as interpolating images to harmonize voxel sizes [35], or restrict the statistical analysis to the most robust subset of features [36]. Harmonizing acquisition and reconstruction

Fig. 5 Flow diagram of risk-stratification strategy based on pretreatment FDG PET and DWI MRI illustrated in the pooled set before (a) and after (b) ComBat harmonization. The first step separates patients into two groups: low (first group) and high risk of relapse thanks to ADC Entropy_{GLCM} from DWI MRI. The second step further discriminates within the high-risk group between metastatic (second group) or pelvic (third group) relapse. The first group would not require additional treatment. The second group could benefit from a complementary systemic treatment or intensified surveillance, and the third group could be treated with an additional locoregional treatment (like surgery or additional boost in brachytherapy)



protocols is only possible for prospective data collection, and is also limited since different centers can use different devices and may be reluctant to change their workflows. The use of the ComBat method is the most efficient way of addressing this issue with retrospectively collected images. Harmonizing voxel sizes by interpolating images before radiomics computation or restricting the analysis to the most robust features are only incomplete solutions.

Our results, obtained in two different external cohorts (one French, one Canadian), seem to strongly support the validity of the previously developed models. Indeed, even without the use of the harmonization method, the predictive performance

was good in both training cohorts, with accuracy of 76–81%, suggesting the selected radiomics features are relatively robust to differences in acquisition and reconstruction settings. Using the ComBat method to harmonize radiomics features allowed the accuracies to improve to 81–97%. Even though the differences in PET and MRI protocols were not necessarily very important (for instance, the PET/CT scanner model and the imaging/reconstruction protocols were the same in Brest and Nantes), we demonstrated an important improvement of the models performance after ComBat harmonization. This simple additional statistical step allowed for instance specificity of the models in the testing cohorts to increase from 62 to 88%

for DFS prediction and from 80 to 100% for LRC prediction (when pooling the two testing cohorts). These results further confirm the potential value of the ComBat method to pool cohorts from different centers in radiomics studies, thus facilitating the training and validation of radiomics-based models in a larger multicentric context, whether the data are collected retrospectively or prospectively.

Our study has limitations. It was retrospective, which is however the case of most radiomics studies up to date [6], including those for CC [7–11]. Large confidence intervals were observed for most HR reported, which is explained by the relatively small size of the cohorts and the limited number of events. However, we would like to emphasize that even the lowest values of these interval remain high and clinically relevant. In the future, we intend to further validate our findings in a larger multicentric context including additional cohorts for a much larger number of patients. All images were analyzed and processed by a single expert using a single radiomics pipeline for segmentation and features calculation. The use of semi-automatic segmentation tools should reduce the user-dependency. Another analysis setting where the data would be processed in each center using different pipelines could lead to more variability and less robust models. The fact that radiomics features were calculated according to IBSI guidelines and validated with respect to the consensus obtained in that international standardization initiative should facilitate the reproducibility of our results by others if they adhere to the same guidelines.

Conclusions

Previously developed radiomics-based models relying on $GLNU_{GLRLM}$ from ^{18}F -FDG PET and $Entropy_{GLCM}$ from ADC maps derived from DW-MRI were validated in two independent external cohorts of patients. Prediction of recurrence and local regional control in LACC patients undergoing CRT could be achieved with almost perfect accuracy especially after statistical harmonization through the ComBat method, and with definitely higher predictive power than usual clinical factors such as the FIGO stage, or even the post-treatment metabolic response evaluation. The identification of high-risk patients at diagnosis can therefore allow for tailored treatment strategies involving higher doses of radiation boost, consolidation chemotherapy, and/or adjuvant hysterectomy, when indicated. This newly proposed management of patients based on these validated radiomics models should now be confirmed in future prospective studies, which, as was demonstrated in the present work, could be multicentric in nature thanks to the ability to perform a posteriori harmonization of radiomics features.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Authors François Lucia, Dimitris Visvikis, Martin Vallières, Marie-Charlotte Desseroit, Omar Miranda, Philippe Robin, Pietro Andrea Bonaffini, Joanne Alfieri, Ingrid Masson, Augustin Mervoyer, Caroline Reinhold, Olivier Pradier, Mathieu Hatt, Ulrike Schick declare that they have no conflict of interest.

No financial support was received for this work.

There are no potential conflicts of interest to disclose.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Statement of translational relevance describing how the results might be applied to the future practice of cancer medicine Our findings have a direct impact on patient management in clinical practice. A flowchart demonstrates how to exploit the two radiomics features necessary to guide and personalize treatment: the textural feature ($Entropy_{GLCM}$) extracted from ADC maps derived from DWI-MRI acquisitions can identify patients with low risk of recurrence, for which it could be advised to avoid adjuvant treatment. Among the patients with a higher risk of recurrence, the second textural feature ($GLNU_{GLRLM}$) extracted from the FDG PET can differentiate between patients with a risk of distant recurrence, for which a systemic adjuvant treatment or more intensive surveillance could be recommended, and those with locoregional relapse, for which a locoregional adjuvant treatment might be more beneficial. Both MRI and PET images are routinely acquired for LACC patients, and the radiomics features have standardized definition with the IBSI guidelines, therefore anyone could easily evaluate our models in their data.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. Moore KN, Java JJ, Slaughter KN, Rose PG, Lanciano R, DiSilvestro PA, et al. Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG oncology/gynecologic oncology group ancillary data analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):294–301.
3. Herrera FG, Prior JO. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol*. 2013;3:34.
4. Choi J, Kim HJ, Jeong YH, Lee JH, Cho A, Yun M, et al. The role of (18) F-FDG PET/CT in assessing therapy response in cervix cancer after concurrent chemoradiation therapy. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48(2):130–6.
5. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–6.
6. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016;61(13):R150–66.
7. Ho KC, Fang YH, Chung HW, Yen TC, Ho TY, Chou HH, et al. A preliminary investigation into textural features of intratumoral metabolic heterogeneity in (18)F-FDG PET for overall survival

- prognosis in patients with bulky cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6(3):166–75.
8. Torheim T, Groendahl AR, Andersen EK, Lyng H, Malinen E, Kvaal K, et al. Cluster analysis of dynamic contrast enhanced MRI reveals tumor subregions related to locoregional relapse for cervical cancer patients. *Acta Oncol*. 2016;55(11):1294–8.
 9. Chung HH, Kang SY, Ha S, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e15.
 10. Guan Y, Li W, Jiang Z, Chen Y, Liu S, He J, et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient-based entropy-related parameters for characterizing cervical cancers: initial findings. *Acad Radiol*. 2016;23(12):1559–67.
 11. Reuze S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*. 2017;8(26):43169–79.
 12. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, Miranda O, Malhaire JP, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment (18)F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):768–86.
 13. Zwanenburg A, Lock S. Why validation of prognostic models matters? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;127(3):370–3.
 14. Vallières M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Responsible radiomics research for faster clinical translation. *J Nucl Med*. 2018;59(2):189–93.
 15. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):348–55.
 16. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122S–50S.
 17. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative - feature definitions. 2017.
 18. Desseroit MC, et al. Comparison of three quantization methods for the calculation of textural features in PET/CT images: impact on prognostic models in non-small cell lung cancer. *IEEE Nucl Sci Symp Med Imaging Conf* 2016. 2016.
 19. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124165.
 20. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(2):204–14.
 21. Yang F, Dogan N, Stoyanova R, Ford JC. Evaluation of radiomic texture feature error due to MRI acquisition and reconstruction: a simulation study utilizing ground truth. *Phys Med Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys*. 2018;50:26–36.
 22. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, et al. Impact of image reconstruction settings on texture features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1667–73.
 23. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(6):881–93.
 24. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, Dekker A, De Ruysscher D, Oellers M, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(1):301–8.
 25. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, Fennessy FM, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-slicer. *Sci Rep*. 2013;3:3529.
 26. Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, Taylor WD, Aselcioglu I, Cook PA, et al. Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *Neuroimage*. 2018;167:104–20.
 27. Orhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, Soussan M, Frouin F, Frouin V, Buvat I. A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med*. 2018.
 28. Johnson WE, Li C, Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*. 2007;8(1):118–27.
 29. Fortin JP, Parker D, Tunc B, Watanabe T, Elliott MA, Ruparel K, et al. Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *NeuroImage*. 2017;161:149–70.
 30. Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: a randomized prospective study. *Cancer Radiother J de la Societe Francaise de Radiother Oncol*. 2016;20(5):370–6.
 31. Lin G, Yang LY, Lin YC, Huang YT, Liu FY, Wang CC, Lu HY, Chiang HJ, Chen YR, Wu RC, et al. Prognostic model based on magnetic resonance imaging, whole-tumour apparent diffusion coefficient values and HPV genotyping for stage IB-IV cervical cancer patients following chemoradiotherapy. *Eur Radiol*. 2018.
 32. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*. 2010;49(7):1012–6.
 33. Goh WWB, Wang W, Wong L. Why batch effects matter in omics data, and how to avoid them. *Trends Biotechnol*. 2017;35(6):498–507.
 34. Kothari S, Phan JH, Stokes TH, Osunkoya AO, Young AN, Wang MD. Removing batch effects from histopathological images for enhanced cancer diagnosis. *IEEE J Biomed Health Inf*. 2014;18(3):765–72.
 35. Mackin D, Fave X, Zhang L, Yang J, Jones AK, Ng CS, et al. Harmonizing the pixel size in retrospective computed tomography radiomics studies. *PLoS One*. 2017;12(9):e0178524.
 36. Wu J, Aguilera T, Shultz D, Gudur M, Rubin DL, Loo BW Jr, et al. Early-stage non-small cell lung cancer: quantitative imaging characteristics of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT allow prediction of distant metastasis. *Radiology*. 2016;281(1):270–8.

Annexe

Table 1: PET/CT and MRI protocols in Brest (A), Nantes (B), and McGill (C)

A.

	Preparation	Technical characteristics
PET	<p>Patients fasted for 4h before acquisition The blood glucose level had to be less than 7 mmol/L Injection of 5 MBq/kg of ¹⁸F-FDG PET acquisitions were carried out approximately 60min after injection</p>	<p>Routine clinical image reconstruction protocols were used: for the Philips GEMINI, data were reconstructed using the RAMLA 3D (2 iterations, relaxation parameter 0.05) whereas for the Siemens Biograph, images were reconstructed with Fourier rebinning (FORE) followed by OSEM (2 iterations, 8 subsets). In both cases images were corrected for attenuation using the corresponding CT, reconstructed with a 2×2×2 mm³ voxels grid and post-filtered with a 5-mm FWHM 3D Gaussian.</p>
CT	N/A (acquired with the PET/CT acquisition)	<p>The CT consisted of a 64-slice multidetector-row spiral scanner with a transverse field of view of 700 mm. Standard CT parameters were used: a collimation of 16×1.2 mm², pitch 1, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 80 mA.</p>

Sequences	Plane	Technical characteristics
T2-w	Axial (renal hilum-pubis)	<p>Axial: TR=3425ms, TE=110ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 340×350, FOV: 38, AT=3.30 min</p>
	Sagittal	<p>Sagittal: TR=3425ms, TE=110ms NSA: 3, ST/G: 3.5/1.2, matrix: 348×276, FOV: 25, AT=3.36 min</p>
T1-w	Axial oblique (perpendicular to cervical axis or/and along with endometrial cavity axis)	<p>Axial oblique: TR=3425ms, TE=110ms, NSA: 6, ST/G: 4/0.4, matrix: 256/176, FOV: 18, AT=3.30 min</p>
	Axial (renal hilum-pubis)	<p>TR=575ms, TE=7.7 to 17ms, NSA: 1, ST/G: 6/2, matrix: 300×205, FOV: 36, AT=2.16 min</p>
T1-FS+CE	<p>Axial and sagittal All except two allergic patients (training set) received a 0.1mmol/kg injection of</p>	<p>TR=540ms, TE=10 to 12ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 360×252, FOV: 38, AT=3.28 min</p>

gadobenate dimeglumine (Multihance; Bracco Diagnostics, Milan, Italy).

Axial oblique and sagittal, b value=(0, 400, 1000) s/mm²

DWI	ADC maps creation: For each acquisition, the ADC was computed voxel by voxel as the slope of the linear regression of the logarithm of the DWI exponential signal decay on the three b-values.	TR=3900ms, TE=80ms NSA: 12, ST/G: 6/0 matrix: 124×174, FOV: 35, AT=3.40 min
-----	--	---

Abbreviations: T2-W: T2-weighted, T1-W: T1-weighted, T1-FS+CE: T1 fat-suppressed with contrast enhancement, DWI: diffusion-weighted imaging, AT: acquisition time, TR: repetition time, TE: echo time, NSA: number of signal acquisition, ST (mm): slice thickness, G (mm): gap, FOV (cm): field of view (right to left).

B.

	Preparation	Technical characteristics
PET	Patients fasted for 4h before acquisition The blood glucose level had to be less than 7 mmol/L Injection of 5 MBq/kg of ¹⁸ F-FDG PET acquisitions were carried out approximately 60min after injection	Routine clinical image reconstruction protocols were used: for the Siemens Biograph, images were reconstructed with Fourier rebinning (FORE) followed by OSEM (2 iterations, 8 subsets). Images were corrected for attenuation using the corresponding CT, reconstructed with a 2×2×2 mm ³ voxels grid and post-filtered with a 5-mm FWHM 3D Gaussian.
CT	N/A (acquired with the PET/CT acquisition)	The CT consisted of a 64-slice multidetector-row spiral scanner with a transverse field of view of 700 mm. Standard CT parameters were used: a collimation of 16×1.2 mm ² , pitch 1, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 80 mA.

Sequences	Plane	Technical characteristics
T2-w	Axial (renal hilum-pubis)	Axial: TR=3445ms, TE=105ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 384x384, FOV: 38, AT=3.25 min
	Sagittal	Sagittal: TR=3425ms, TE=110ms NSA: 3, ST/G: 3.5/1.2, matrix: 348x276, FOV: 25, AT=3.25 min
	Axial oblique (perpendicular to cervical axis or/and along with endometrial cavity axis)	Axial oblique: TR=3445ms, TE=105ms, NSA: 6, ST/G: 4/0.4, matrix: 276x194, FOV: 18, AT=3.25 min
T1-w	Axial (renal hilum-pubis)	TR=575ms, TE=8.5 to 16ms, NSA: 1, ST/G: 6/2, matrix: 320x240, FOV: 36, AT=2.16 min
T1-FS+CE	Axial and sagittal	TR=560ms, TE=10 to 12ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 320x240, FOV: 38, AT=3.22 min
	All except two allergic patients (training set) received a 0.1mmol/kg injection of gadolinium chelate (gadoteric acid; Dotarem Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France). Axial oblique and sagittal, b value=(0, 400, 1000) s/mm ²	
DWI	ADC maps creation: For each acquisition, the ADC was computed voxel by voxel as the slope of the linear regression of the logarithm of the DWI exponential signal decay on the three b-values.	TR=3800ms, TE=80ms NSA: 12, ST/G: 6/0 matrix: 148x192, FOV: 35, AT=3.30 min

Protocole 1

Abbreviations: T2-W: T2-weighted, T1-W: T1-weighted, T1-FS+CE: T1 fat-suppressed with contrast enhancement, DWI: diffusion-weighted imaging,
AT: acquisition time, TR: repetition time, TE: echo time, NSA: number of signal acquisition, ST (mm): slice thickness, G (mm): gap, FOV (cm): field of view (right to left).

Sequences	Plane	Technical characteristics
T2-w	Axial (renal hilum-pubis)	Axial: TR=3435ms, TE=105ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 384x384, FOV: 38, AT=3.30 min
	Sagittal	Sagittal: TR=3435ms, TE=110ms NSA: 3, ST/G: 3.5/1.2, matrix: 348x276, FOV: 25, AT=3.35 min
	Axial oblique (perpendicular to cervical axis or/and along with endometrial cavity axis)	Axial oblique: TR=3435ms, TE=105ms, NSA: 6, ST/G: 4/0.4, matrix: 256x194, FOV: 18, AT=3.25 min
T1-w	Axial (renal hilum-pubis)	TR=575ms, TE=9 to 15ms, NSA: 1, ST/G: 6/2, matrix: 320x240, FOV: 36, AT=2.16 min
T1-FS+CE	Axial and sagittal	TR=550ms, TE=10 to 12ms, NSA: 2, ST/G: 4.5/1, matrix: 320x256, FOV: 38, AT=3.22 min
	All except two allergic patients (training set) received a 0.1mmol/kg injection of gadolinium chelate (gadoteric acid; Dotarem Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France). Axial oblique and sagittal, b value=(0, 400, 1000) s/mm ²	
DWI	ADC maps creation: For each acquisition, the ADC was computed voxel by voxel as the slope of the linear regression of the logarithm of the DWI exponential signal decay on the three b-values.	TR=3750ms, TE=80ms NSA: 12, ST/G: 6/0 matrix: 156x196, FOV: 35, AT=3.30 min

Protocole 2

Abbreviations: T2-W: T2-weighted, T1-W: T1-weighted, T1-FS+CE: T1 fat-suppressed with contrast enhancement, DWI: diffusion-weighted imaging, AT: acquisition time, TR: repetition time, TE: echo time, NSA: number of signal acquisition, ST (mm): slice thickness, G (mm): gap, FOV (cm): field of view (right to left).

C.

	Preparation	Technical characteristics
PET	<p>Patients fasted for 4h before acquisition The blood glucose level had to be less than 7 mmol/L Injection of 8.14 MBq/kg of ¹⁸F-FDG PET acquisitions were carried out approximately 60min after injection</p>	<p>Routine clinical image reconstruction protocols were used: for the Discovery ST, images were reconstructed with OSEM (2 iterations, 8 subsets). Images were corrected for attenuation using the corresponding CT, reconstructed with a 3.65×3.65×3.27 mm³ voxels grid and post-filtered with a 5-mm FWHM 3D Gaussian.</p>
CT	N/A (acquired with the PET/CT acquisition)	<p>The CT consisted of a 16-slice multidetector-row spiral scanner with a transverse field of view of 700 mm. Standard CT parameters were used: a collimation of 16×1.2 mm², pitch 1, tube voltage of 140 kV, and effective tube current of 90 mA.</p>

Sequences	Plane	Technical characteristics
T2-w	Axial (renal hilum-pubis)	Axial: TR=4575ms, TE=100ms, NSA: 4, ST/G: 4/0, matrix: 512×256, FOV: 24, AT=3.25 min
	Sagittal	Sagittal: TR=4575ms, TE=100ms, NSA: 4, ST/G: 4/0, matrix: 512×256, FOV: 24, AT=3.25 min
	Axial oblique (perpendicular to cervical axis or/and along with endometrial cavity axis)	Axial oblique: TR=4000ms, TE=100ms, NSA: 4, ST/G: 4/0, matrix: 512×256, FOV: 24, AT=3.25 min
T1-w	Axial (renal hilum-pubis)	TR=565ms, TE=9 to 11ms, NSA: 1, ST/G: 4/0, matrix: 320×192, FOV: 26, AT=3.26 min
T1-FS+CE	Axial and sagittal	
	All received a 0.1mmol/kg injection of gadolinium chelate (Gadovist; Bayer, Canada).	TR=3.6ms, TE=1.75ms, NSA: 1, ST/G: 4/0, matrix: 320×192, FOV: 26, AT=3.26 min

Axial oblique and sagittal, b value=(0, 500,
1000) s/mm²

DWI ADC maps creation: For each acquisition, the TR=5000ms, TE=69ms NSA: 8, ST/G: 6/0
ADC was computed voxel by voxel as the matrix: 128×256, FOV: 32, AT=3.35 min
slope of the linear regression of the logarithm
of the DWI exponential signal decay on the
three b-values.

Abbreviations: T2-W: T2-weighted, T1-W: T1-weighted, T1-FS+CE: T1 fat-suppressed with contrast
enhancement, DWI: diffusion-weighted imaging,
AT: acquisition time, TR: repetition time, TE: echo time, NSA: number of signal acquisition, ST (mm):
slice thickness, G (mm): gap, FOV (cm): field of view (right to left).

TRIPOD Checklist: Prediction Model Development and Validation

Section/Topic	Checklist Item			Page
Title and abstract				
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	1
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	3
Introduction				
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	4
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	4
Methods				
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	4-5
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	4-5
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	4-5
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.	4-5
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.	6
Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	6-7
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	N/A
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	7
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	N/A
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.	4-5
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	N/A
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.	8
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	8
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.	8
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	8
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	N/A
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.	5
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	8
Results				
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	5
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	8 and table 1
	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).	8 and table 1
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	8-9
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	N/A
Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	9-10, Supplemental material
	15b	D	Explain how to use the prediction model.	9-10, figure 5
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	9-10, figures 2-4
Model-updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).	9
Discussion				
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	11-12
Interpretation	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.	11-12

	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	11-12
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	12 and figure 5
Other information				
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	11-12 and Supplemental material
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	N/A

*Items relevant only to the development of a prediction model are denoted by D, items relating solely to a validation of a prediction model are denoted by V, and items relating to both are denoted D;V.

Table 2: Univariate and multivariate analysis for disease-free survival (training cohort)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Histology (SCC vs. no SCC)	1.67	0.70-4.00	0.17	-	-	-
FIGO stage (I-II vs. III-IV)	2.82	1.32-6.07	0.0012	-	-	-
Tumor size (≤ 4.8 cm vs. > 4.8 cm)	2.15	1.14-4.06	0.017	-	-	-
Nodal stage (N1 vs. N0)	2.57	1.37-4.81	0.0048	-	-	-
Post-treatment metabolic response (CMR vs. no CMR)	3.64	1.84-7.21	0.0001	-	-	-
ADC Entropy _{GLCM}	26.58	12.84-54.98	<0.00001	29.91	8.63-117.62	<0.00001
PET GLNU _{GLRLM}	5.15	2.56-10.37	<0.00001	-	-	-

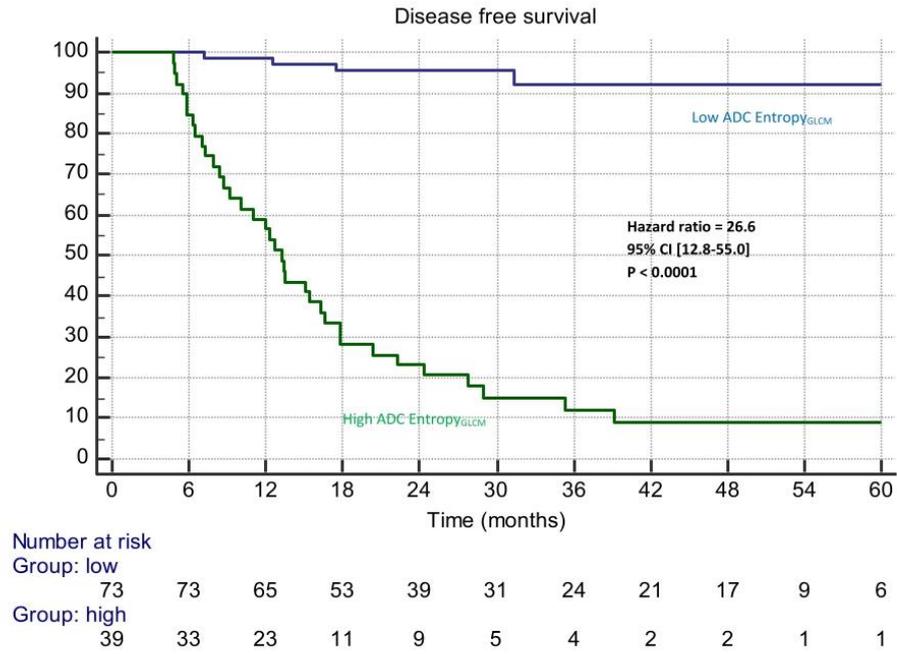
Table 3: Univariate and multivariate analysis for loco-regional control (training cohort)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	P
Histology (SCC vs. non SCC)	1.79	0.54-5.99	0.25	-	-	-
FIGO stage (I-II vs. III-IV)	2.74	1.07-7.77	0.019	-	-	-
Tumor size (≤ 4.8 cm vs. > 4.8 cm)	5.18	2.14-12.55	0.0011	-	-	-
Nodal stage (N1 vs. N0)	3.02	1.26-7.26	0.024	-	-	-
Post-treatment metabolic response (CMR vs. no CMR)	6.52	2.54-16.73	0.0001	-	-	-
ADC Entropy _{GLCM}	22.11	8.41-58.12	<0.00001	14.37	3.87-86.75	<0.0001
PET GLNU _{GLRLM}	28.91	10.32-81.00	<0.00001	20.92	3.73-106.87	<0.0001

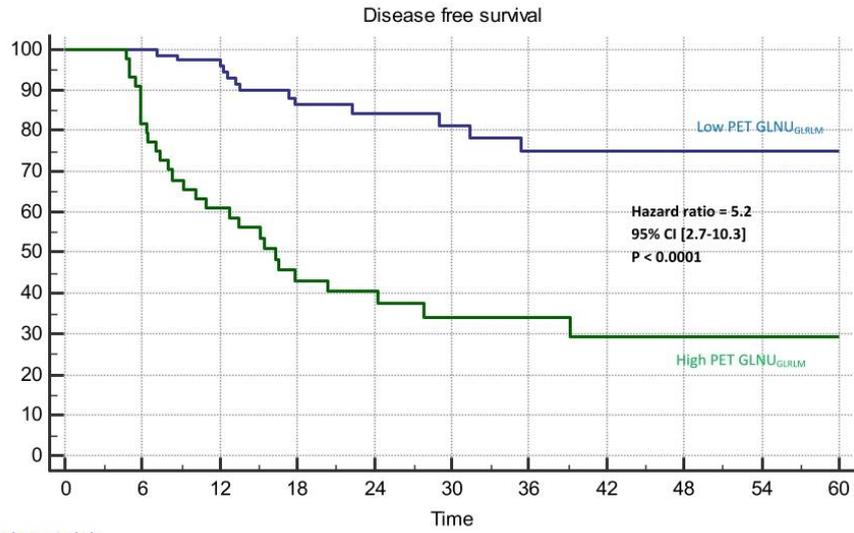
Abbreviations: FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics, SCC= Squamous cell carcinoma, CMR=Complete metabolic response, GLCM=Grey-level Co-occurrence Matrix, GLRLM= Grey-level Run-Length matrix, GLSZM= Grey-level Size Zone matrix, RLVAR=Run Length Variance, GLNU=Grey-level non-uniformity, LZLGE= Large Zone Low Grey-Level Emphasis, vs= versus, HR=Hazard ratio, CI=Confidence Interval, MRI= magnetic resonance imaging, CE-MRI=contrast enhancement magnetic resonance imaging, PET= positron emission tomography, ADC=Apparent Diffusion Coefficient

Figure 1: DFS prediction in training cohort (N=112). (A-F) Kaplan-Meier estimates of DFS according to (A) ADC Entropy_{GLCM}, (B) PET GLNU_{GLRLM} (C) FIGO stage, (D) tumor size, (E) N stage and (F) metabolic response from PET/CT assessed 2 to 3 months after treatment completion.

A.

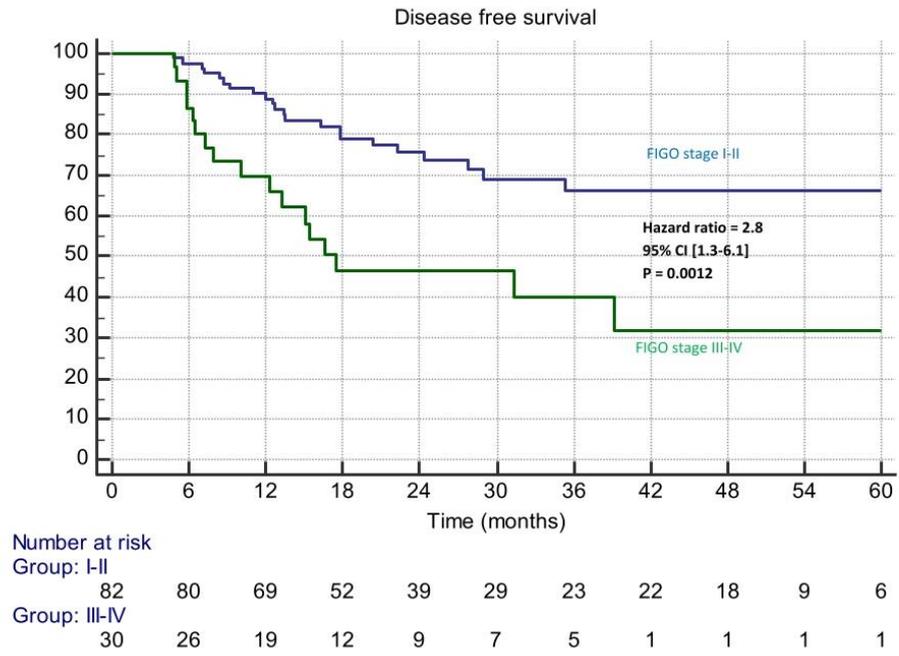


B.

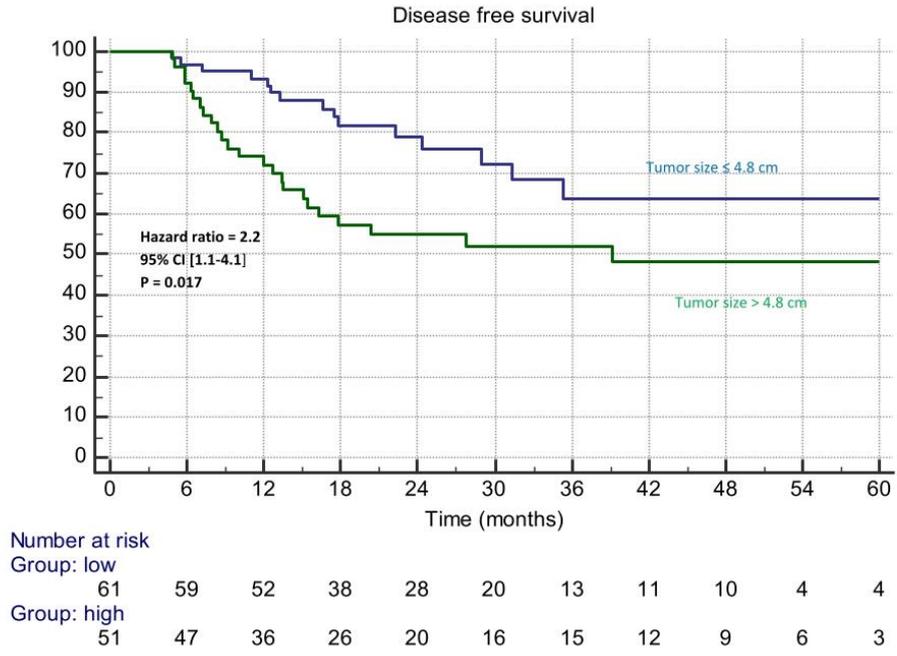


Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low		74	74	66	50	36	28	21	18	15	7	5
Group: high		44	36	26	16	13	8	7	5	4	3	2

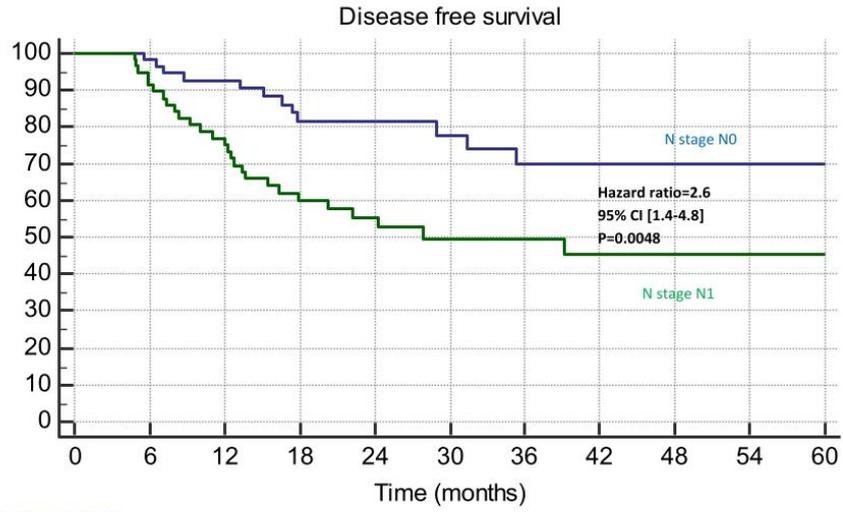
C.



D.



E.



Number at risk

Group: 0

55 54 46 35 27 21 16 15 12 5 2

Group: 1

57 52 42 29 21 15 12 8 7 5 5

F.

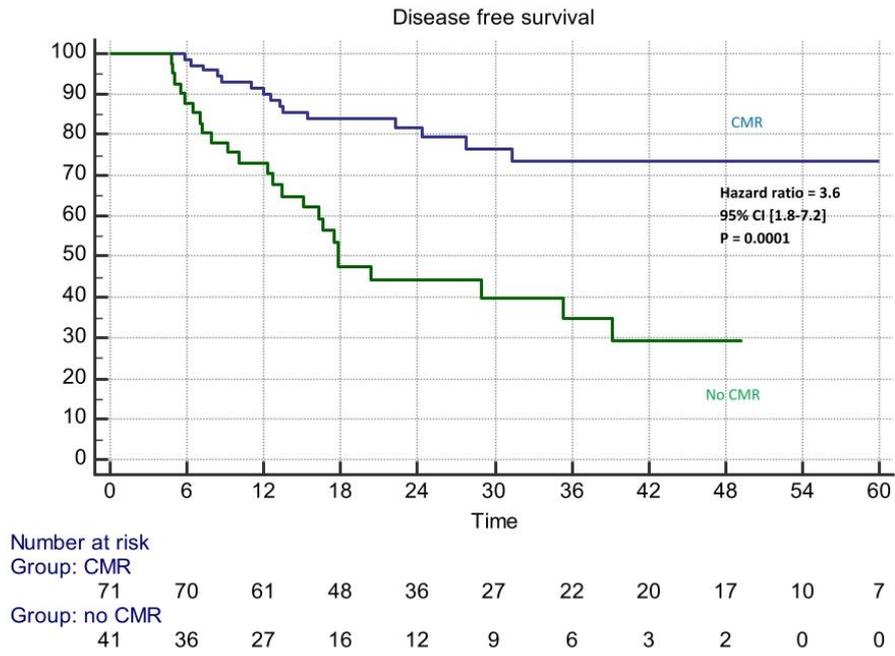
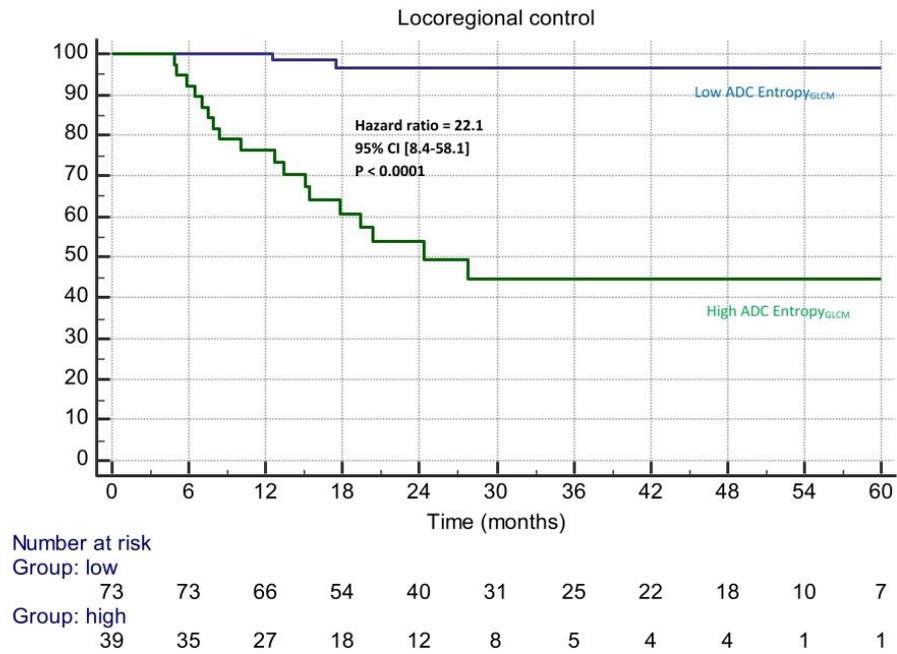
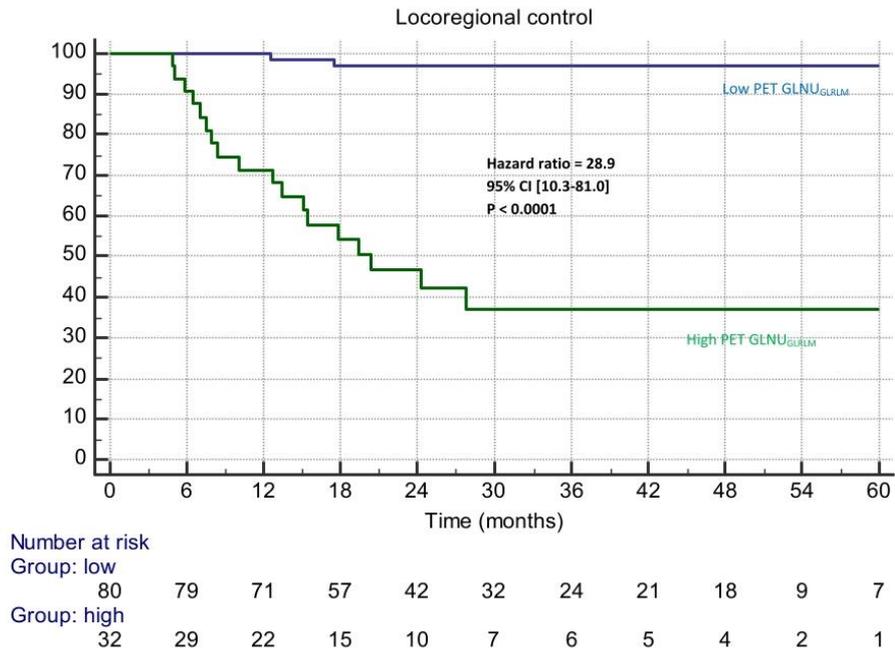


Figure 2: LRC prediction in training cohort (N=112). (A-G) Kaplan-Meier estimates of LRC according to (A) MRI ADC Entropy_{GLCM}, (B) PET GLNU_{GLRLM}, (C) combination of MRI ADC Entropy_{GLCM} and PET GLNU_{GLRLM}, (D) FIGO stage, (E) tumor size, (F) N stage and (G) metabolic response from PET/CT assessed 2 to 3 months after treatment completion.

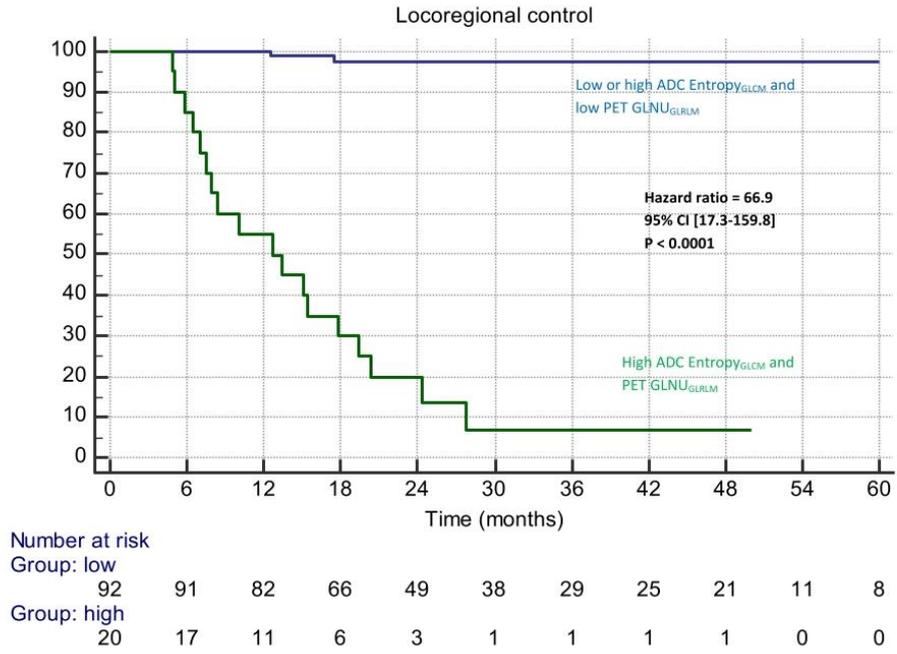
A.



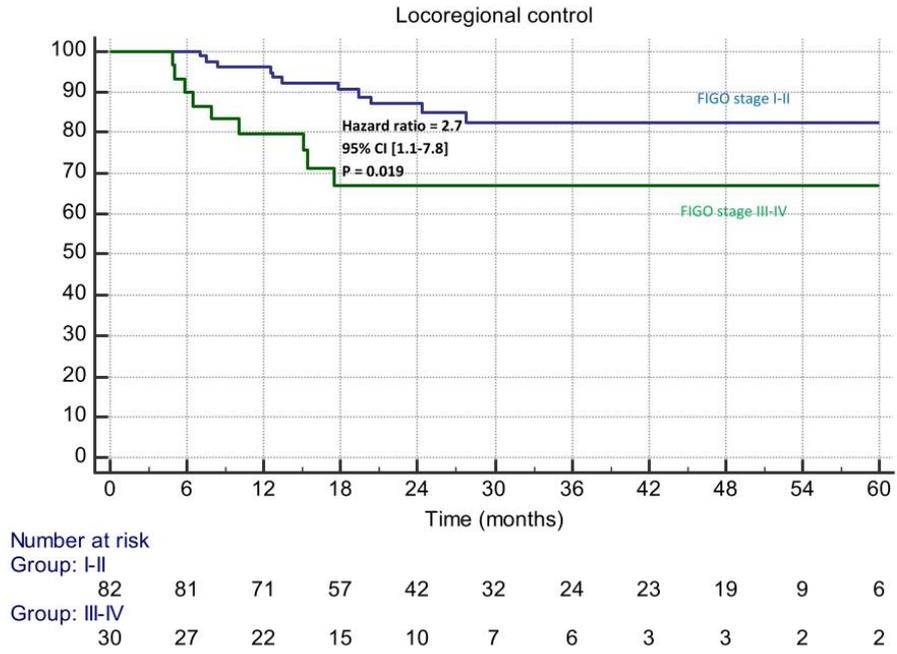
B.



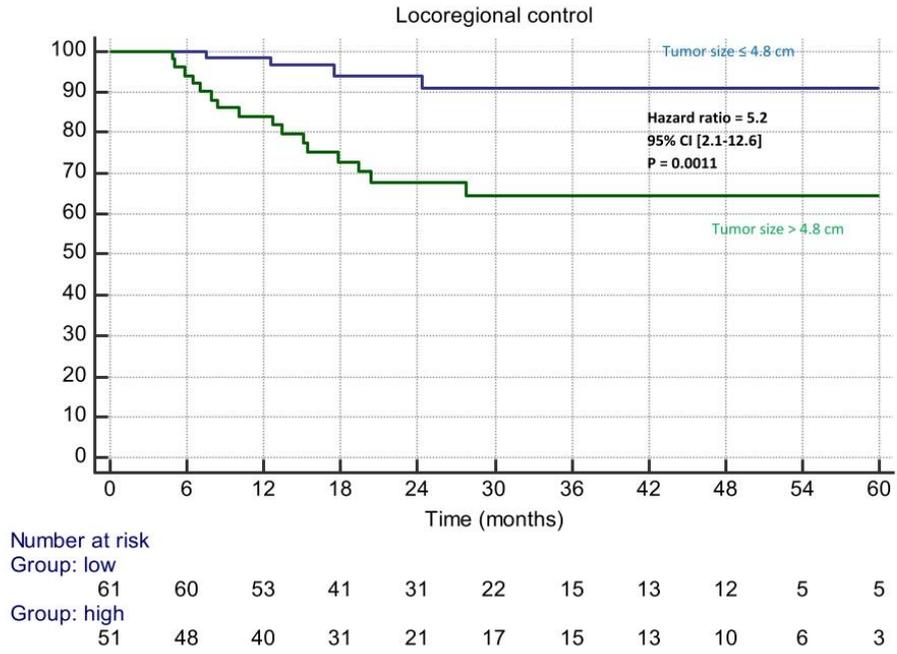
c.



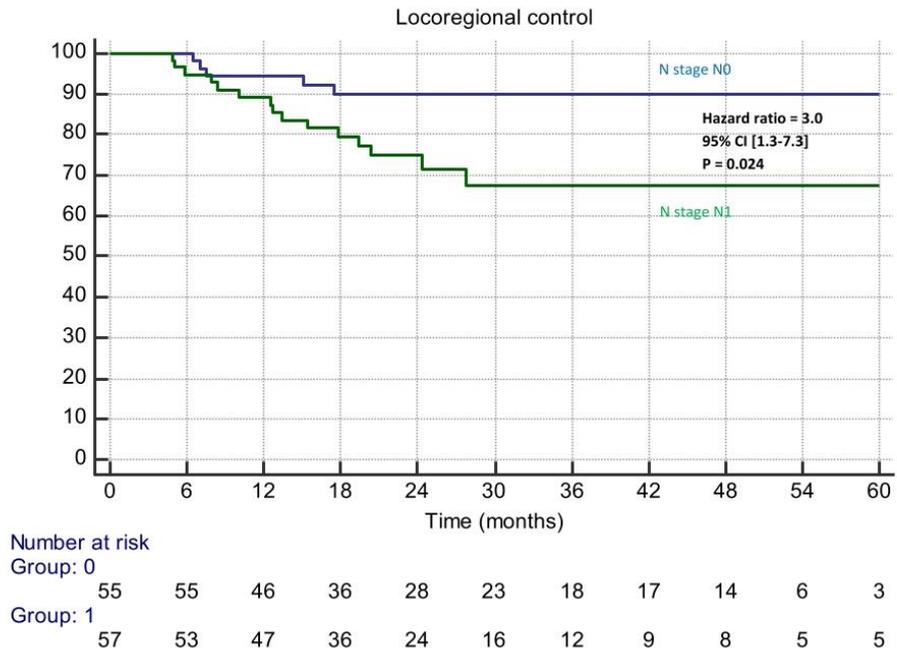
D.



E.



F.



G.

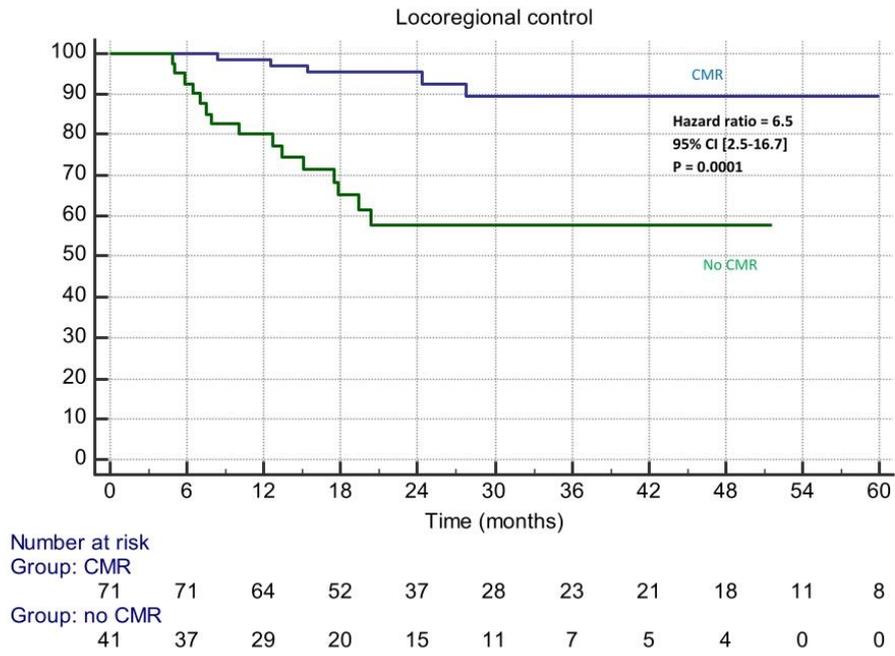
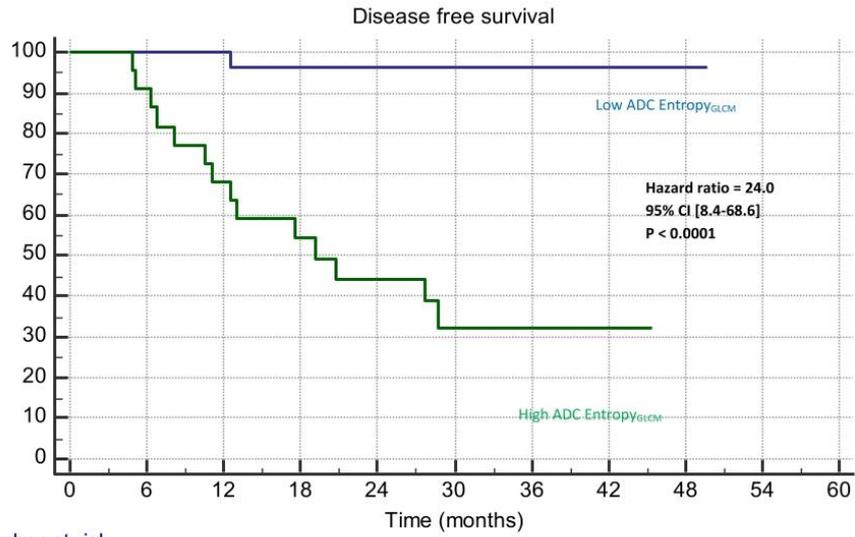


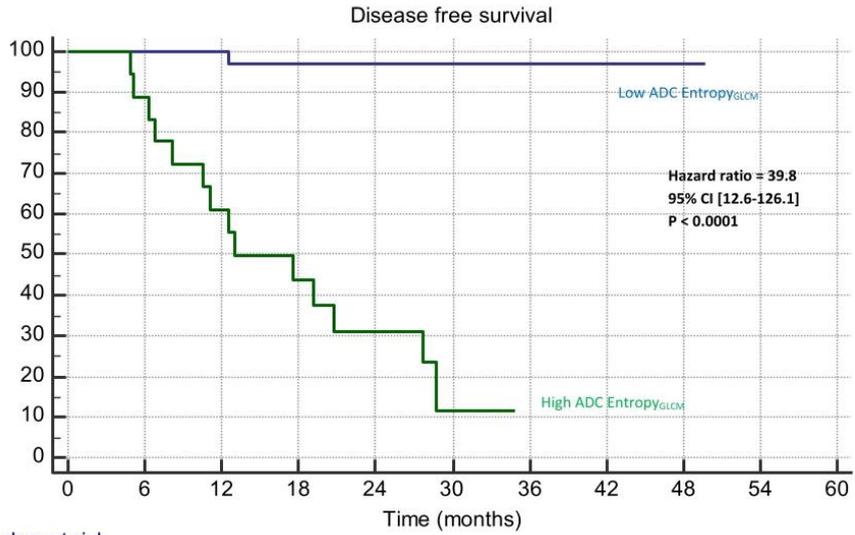
Figure 3: DFS prediction in testing cohorts from Nantes (N=50) and McGill (N=28). Kaplan-Meier estimates according to MRI ADC Entropy_{GLCM} (A,C) before and (B,D) after Combat Harmonization in Nantes (A,B) and McGill (C,D).

A.



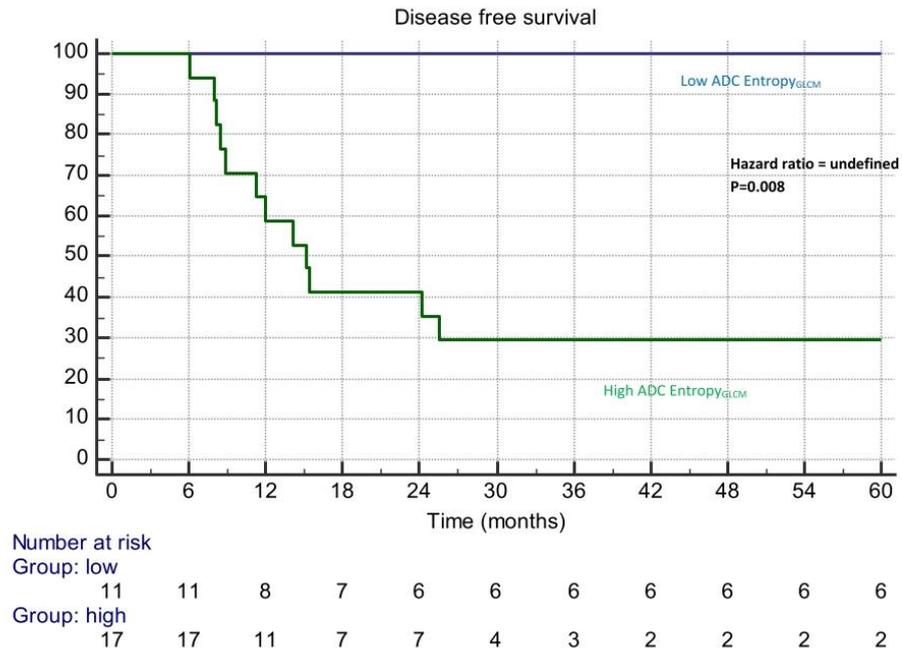
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	
Group: low		28	28	28	22	17	14	11	6	2	0
Group: high		22	20	15	11	9	5	4	2	0	0

B.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	32	32	32	26	21	18	15	8	2	0		
Group: high	18	16	11	7	5	1	0	0	0	0		

C.



D.

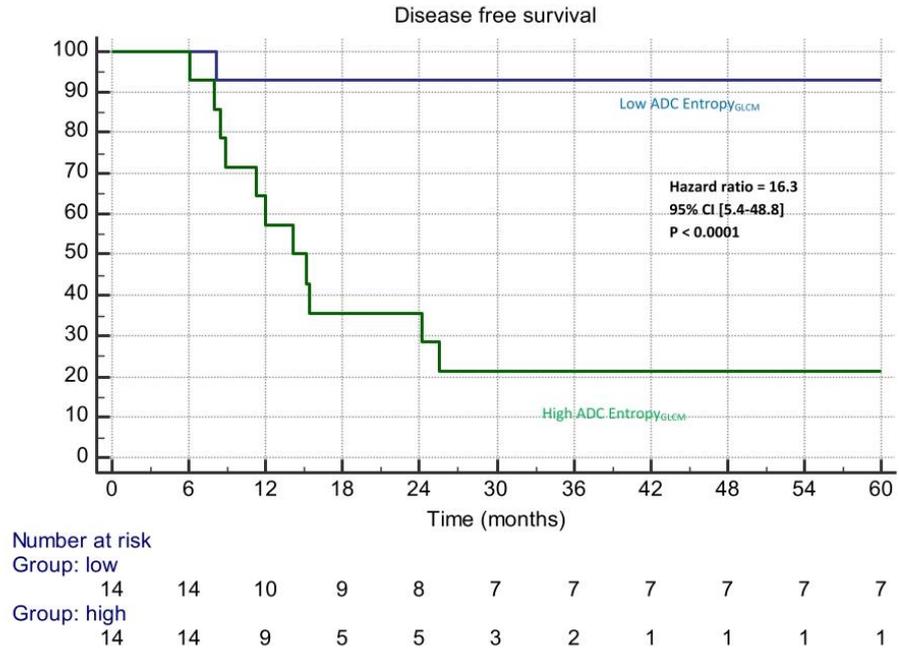
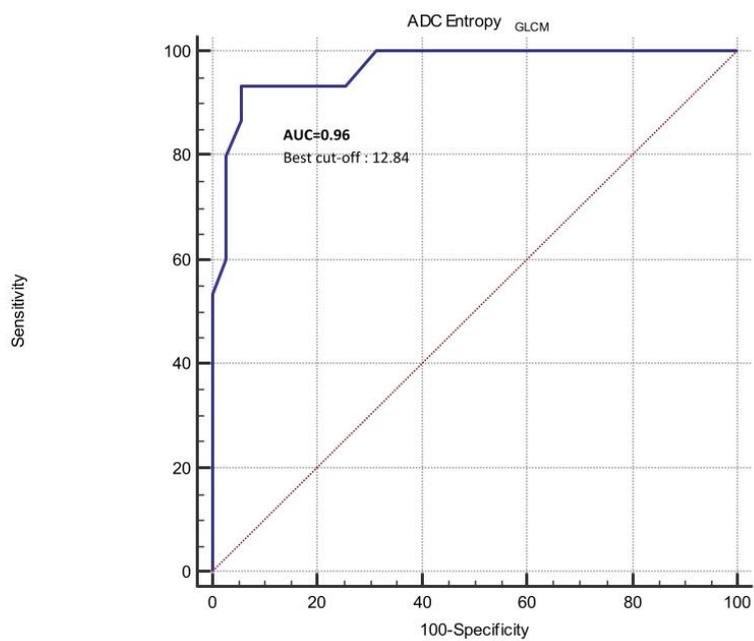


Figure 4: Prediction of disease-free survival (A, B) in the Nantes (A) and McGill (B) cohort according to ADC Entropy_{GLCM} with ROC curves

A.



B.

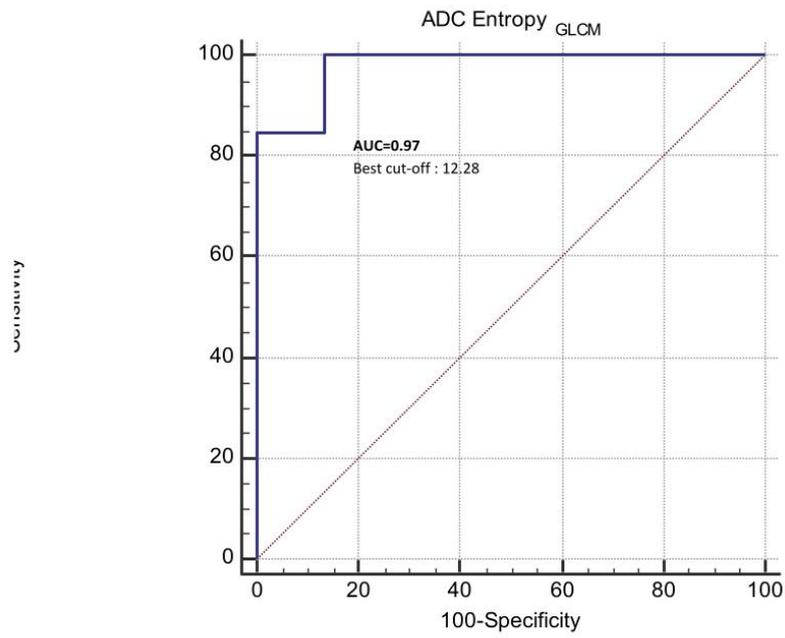
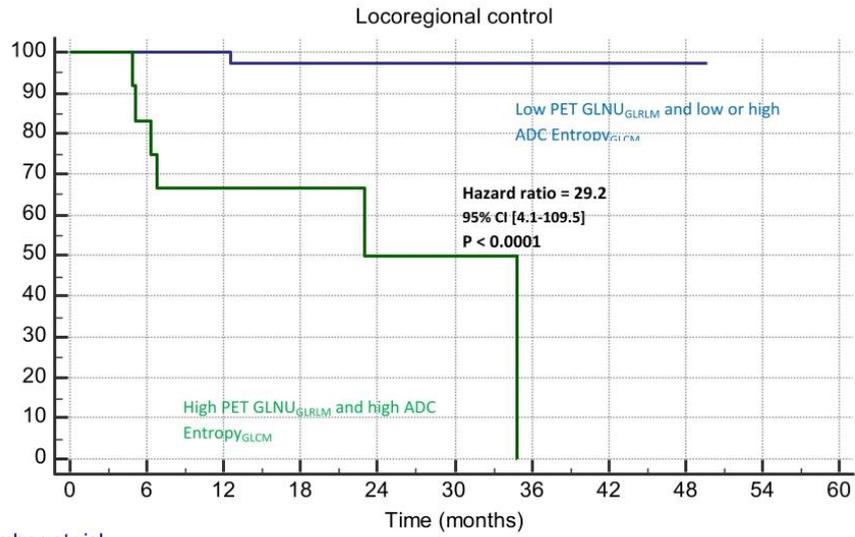


Figure 5: LRC prediction in testing cohort from Nantes (N=50) and McGill (N=28). Kaplan-Meier estimates according to the combination of MRI ADC Entropy_{GLCM} and PET GLNU_{GLRLM} (A, C) before and (B, D) after Combat Harmonization in Nantes (A, B) and McGill (C, D).

A.



Number at risk

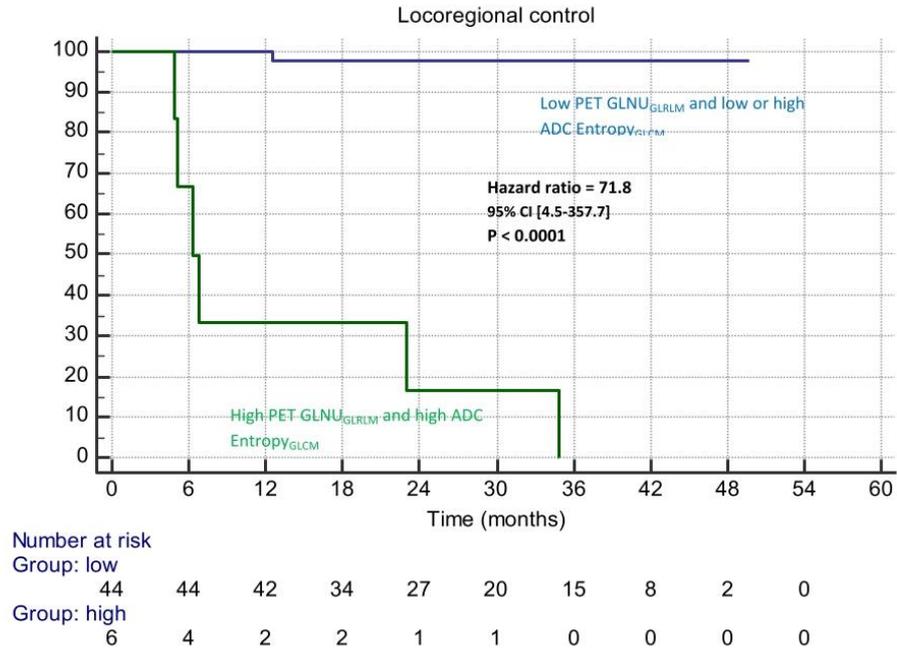
Group: low

38 38 32 25 19 15 8 2 0

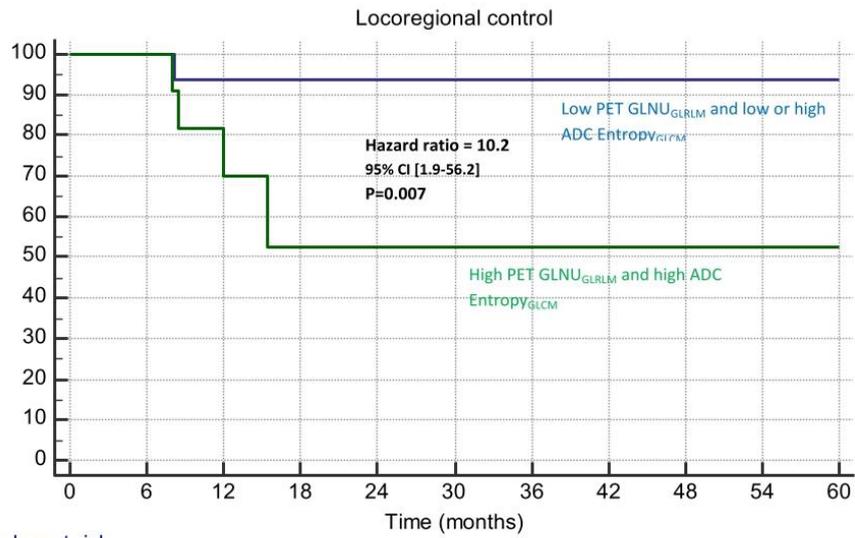
Group: high

12 10 6 4 3 2 0 0 0 0

B.



C.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	16	16	12	11	10	9	8	7	7	7	7	7
Group: high	12	12	7	3	3	1	1	1	1	1	1	1

D.

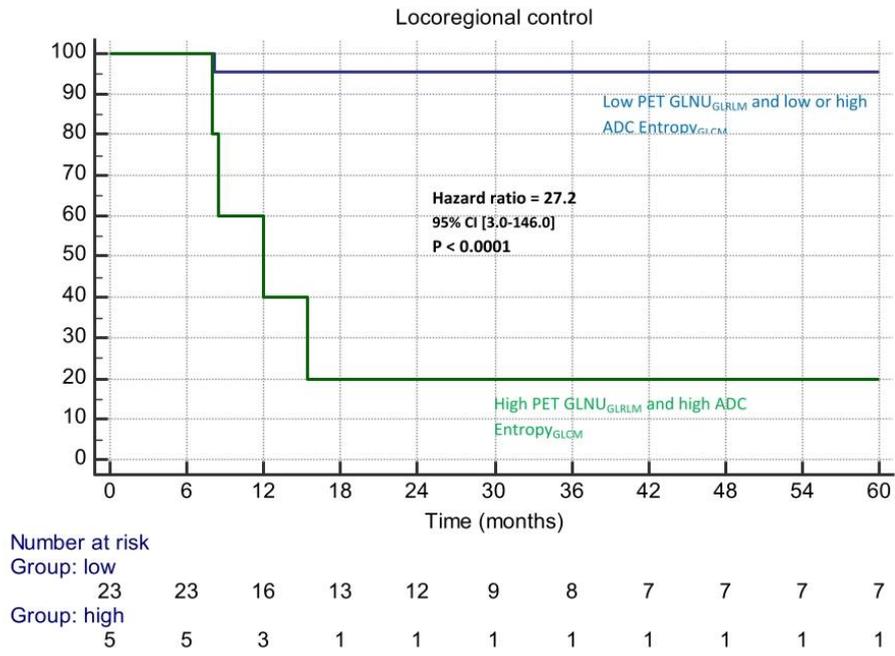
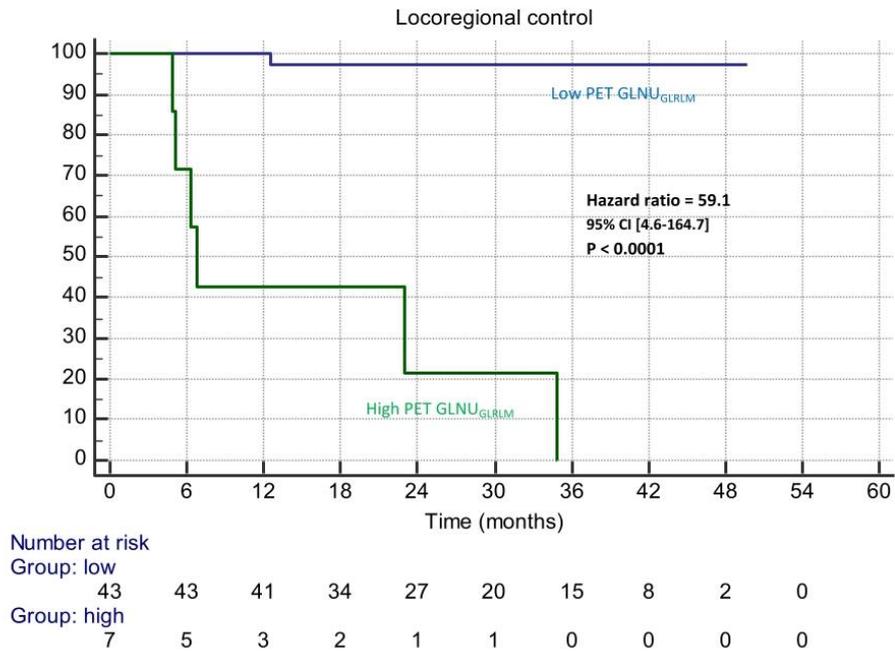
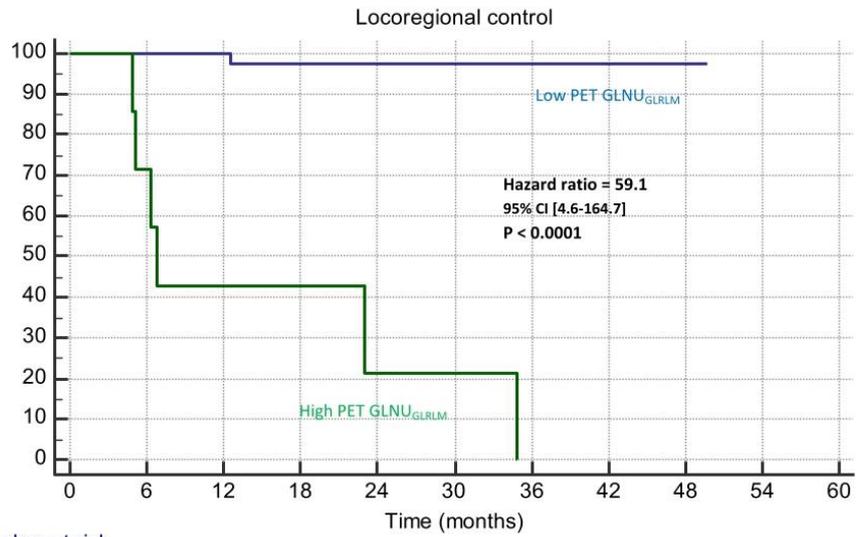


Figure 6: Prediction of locoregional control in the Nantes cohort (A-D) and in the McGill cohort (E-H) according to (A, B and E, F) PET GLNU_{GLRLM} alone or to (C, D and G, H) ADC Entropy_{GLCM} alone with Kaplan-Meier curves before (A, C and E, G) Combat harmonization and (B, D and F, H) after Combat harmonization.

A.

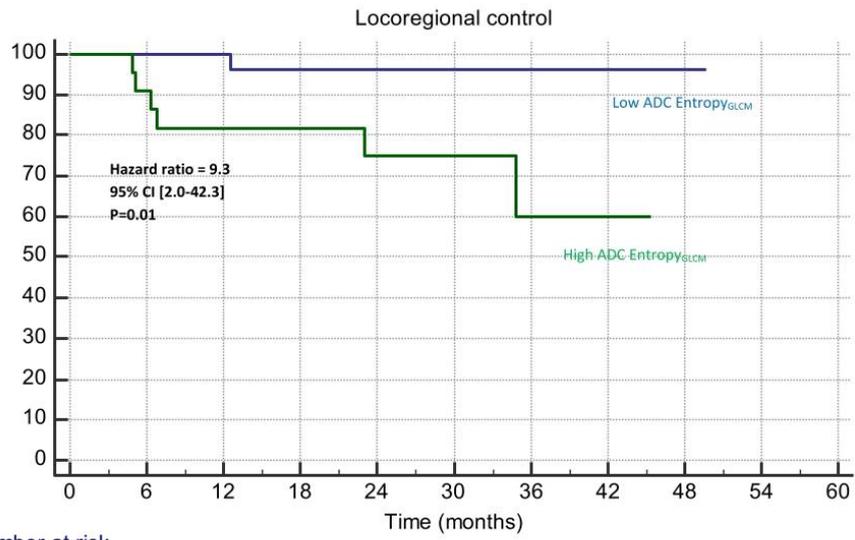


B.



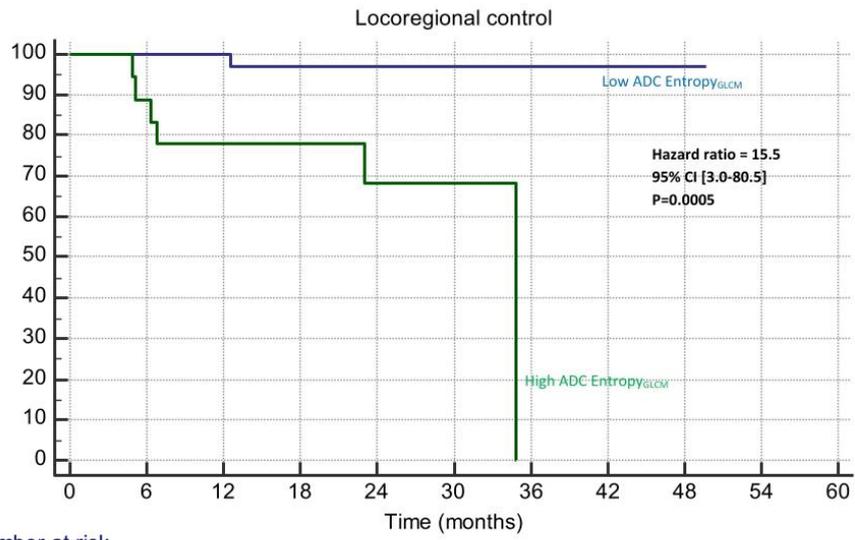
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	43	43	41	34	27	20	15	8	2	0		
Group: high	7	5	3	2	1	1	0	0	0	0		

C.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	28	28	28	22	17	14	11	6	2	0		
Group: high	22	20	16	14	11	7	4	2	0	0		

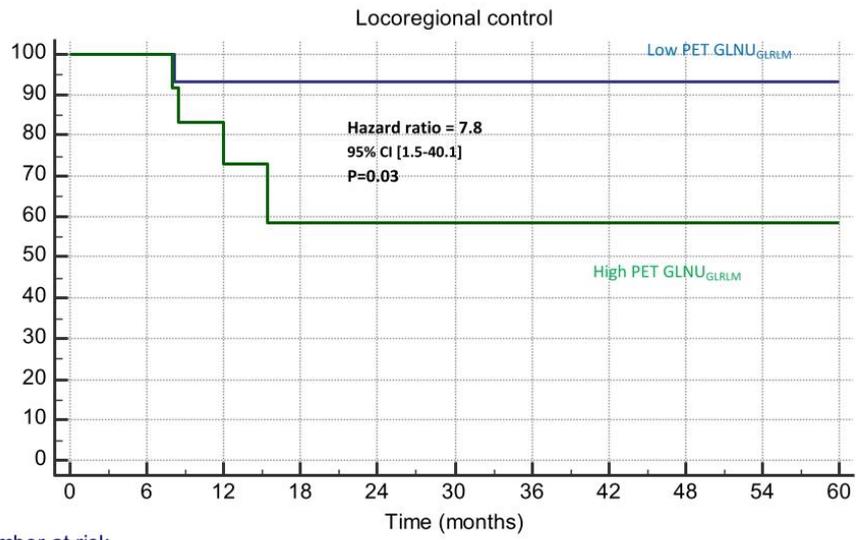
D.



Number at risk

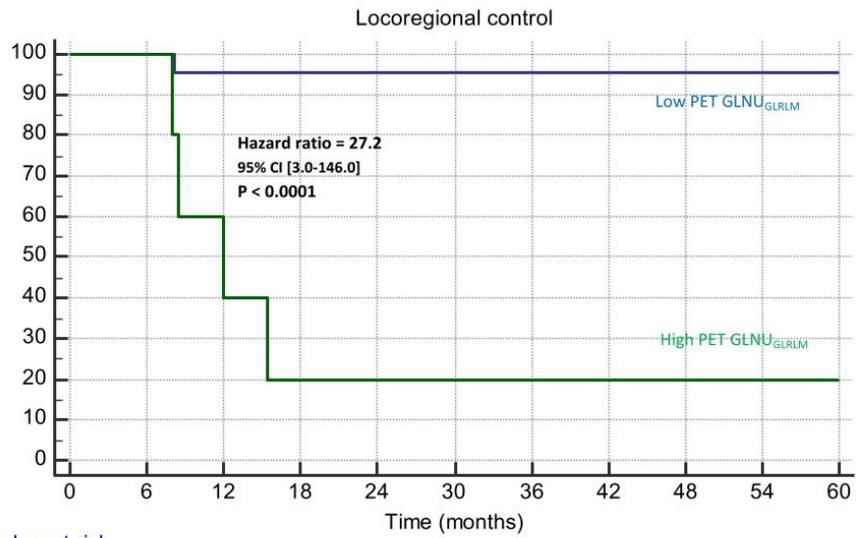
Group: low	32	32	26	21	18	15	8	2	0
Group: high	18	16	12	10	7	3	0	0	0

E.



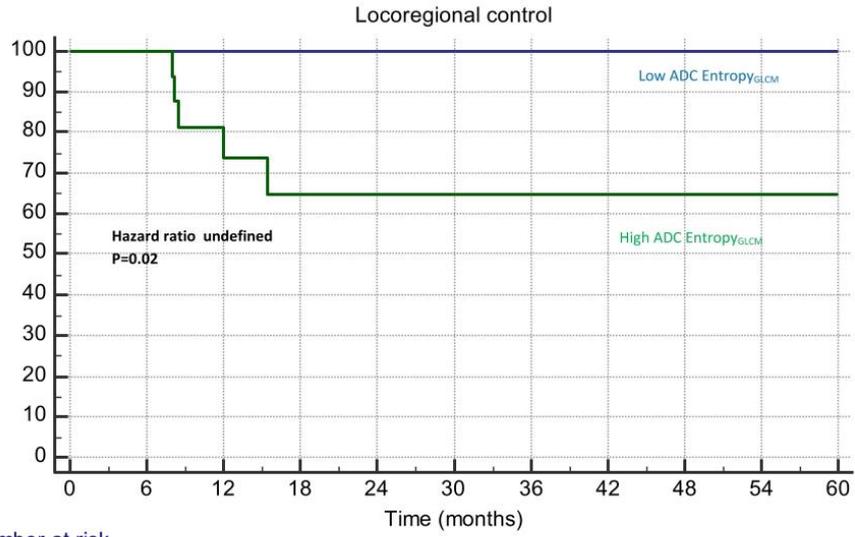
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	15	15	11	10	9	8	7	6	6	6	6	6
Group: high	13	13	8	4	4	2	2	2	2	2	2	2

F.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	23	23	16	13	12	9	8	7	7	7	7	7
Group: high	5	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1

G.



Number at risk

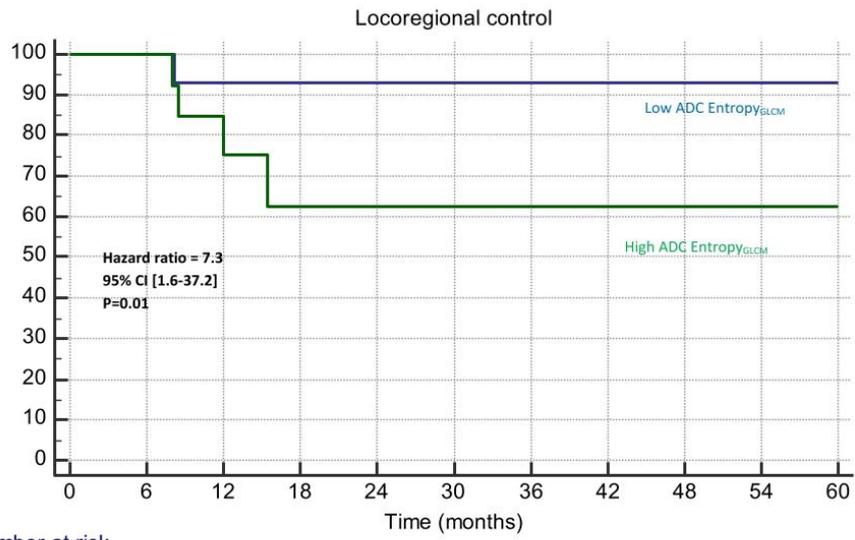
Group: low

11 11 8 7 6 6 6 6 6 6 6

Group: high

17 17 11 7 7 4 3 2 2 2 2

H.



Number at risk

Group: low

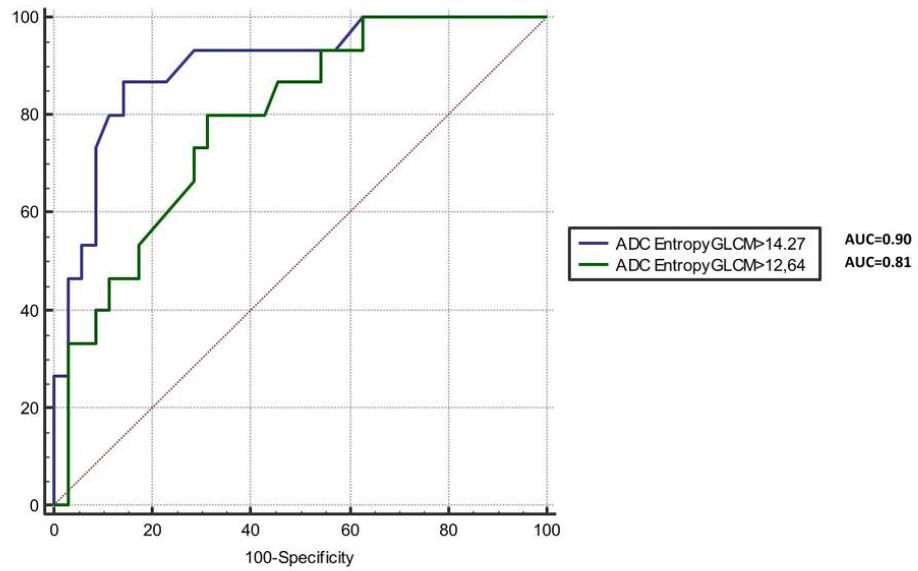
14 14 10 9 8 7 7 7 7 7 7

Group: high

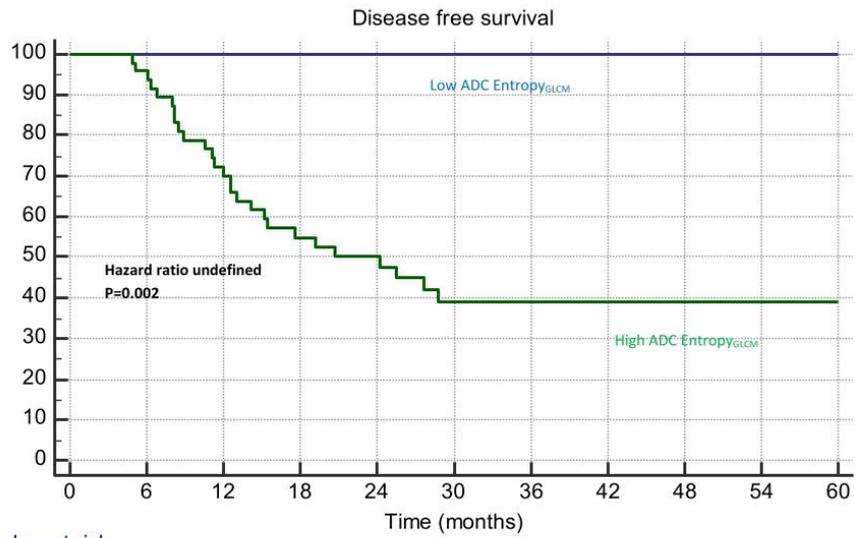
14 14 9 5 5 3 2 1 1 1 1

Figure 7: Prediction of disease-free survival in the pooled cohort according to ADC Entropy_{GLCM} with (A) ROC curves before and after Combat Harmonization and (B-C) resulting Kaplan-Meier curves.

A.

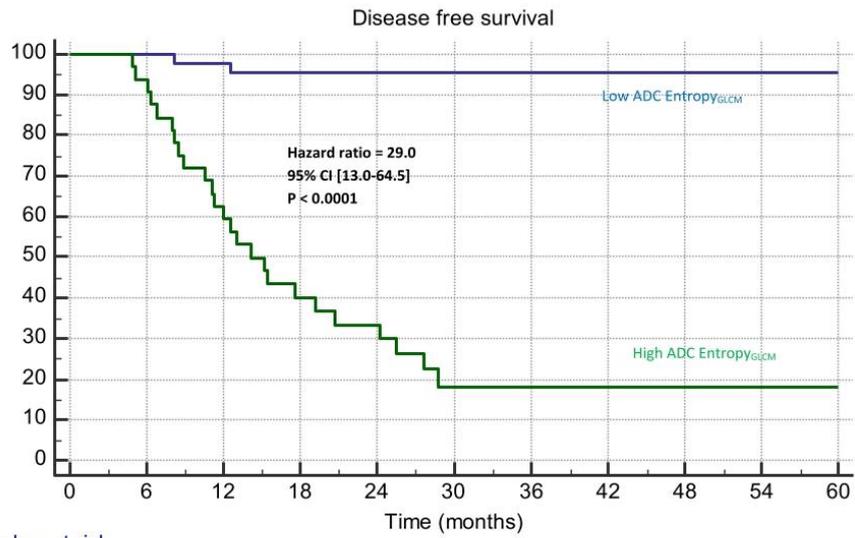


B.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	31	31	28	24	19	17	15	12	8	6	6	6
Group: high	47	45	34	23	20	12	9	4	2	2	2	2

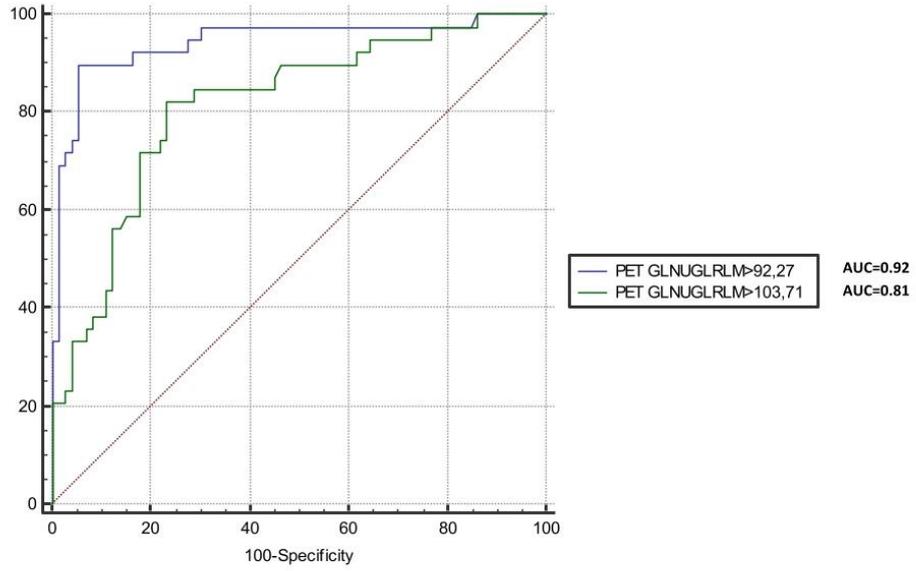
C.



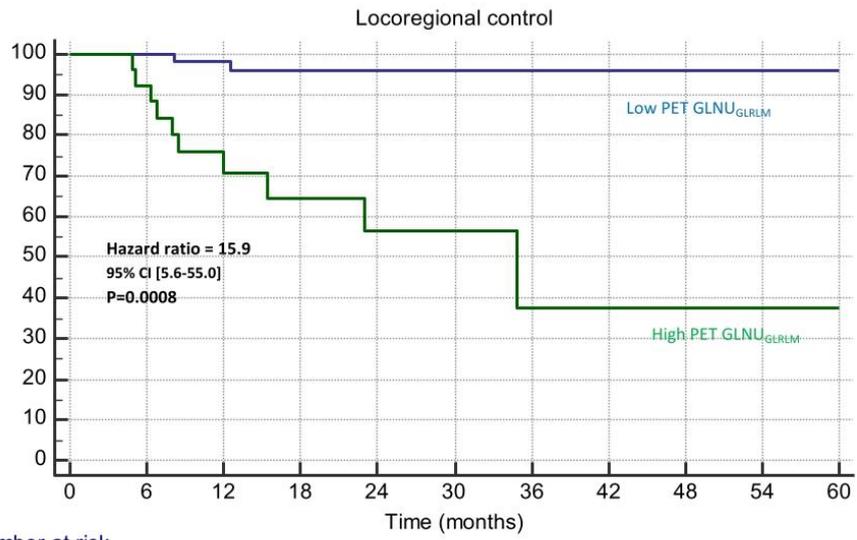
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	46	46	42	35	29	25	22	15	9	7	7	7
Group: high	32	30	20	12	10	4	2	1	1	1	1	1

Figure 8: Prediction of locoregional control in the pooled cohort according to (A-C) PET GLNU_{GLRLM} alone or to (D-F) its combination with ADC Entropy_{GLCM} with (A, D) ROC curves before Combat harmonization and after harmonization, and (B, E) the resulting Kaplan-Meier curves before Combat harmonization (C, F) after Combat harmonization.

A.

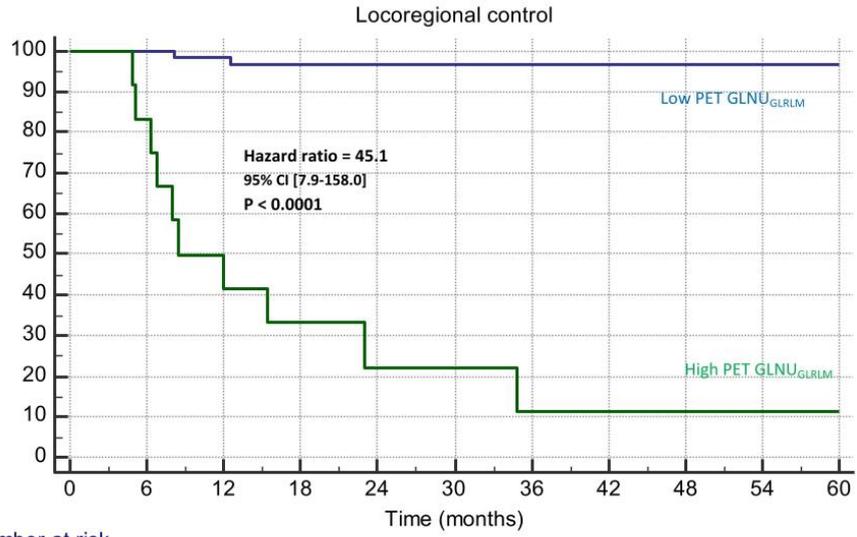


B.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	52	52	48	41	34	27	22	14	8	6	6	6
Group: high	26	26	24	15	9	7	4	2	2	2	2	2

C.



Number at risk

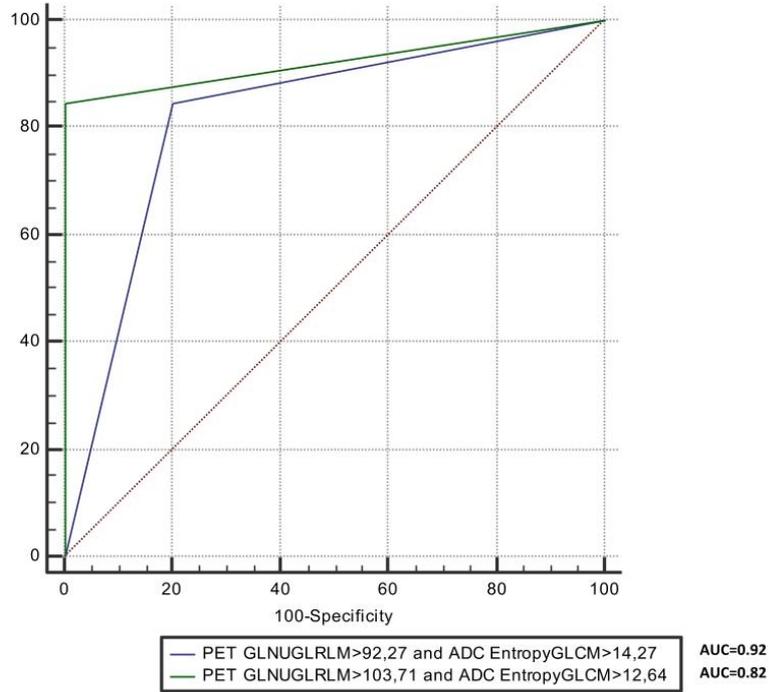
Group: low

66 57 47 39 29 23 15 9 7 7

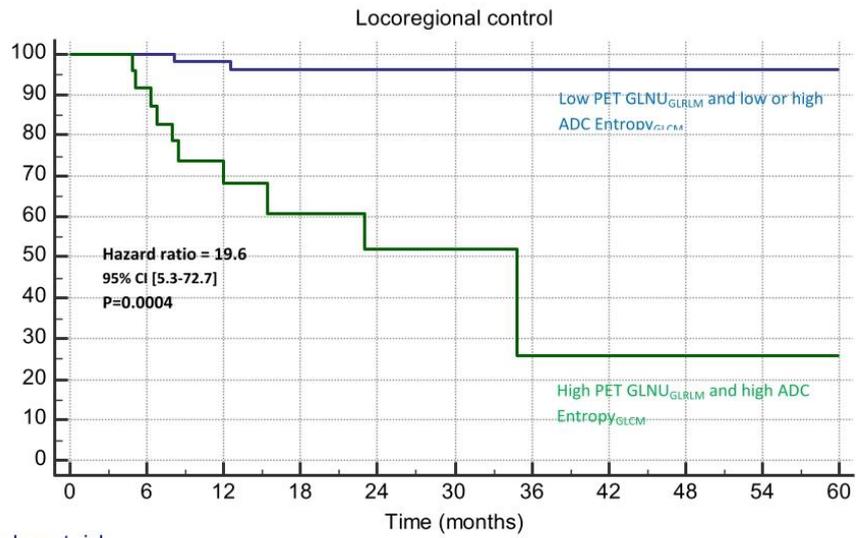
Group: high

12 10 6 3 2 2 1 1 1 1

D.

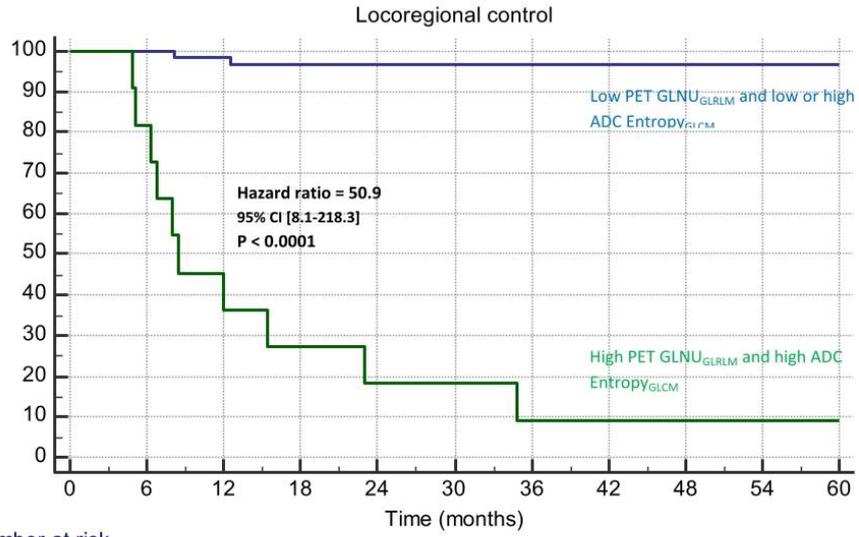


E.



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Group: low	54	54	50	43	35	28	23	15	9	7	7	7
Group: high	24	24	22	13	7	6	3	1	1	1	1	1

F.



Number at risk

Group: low

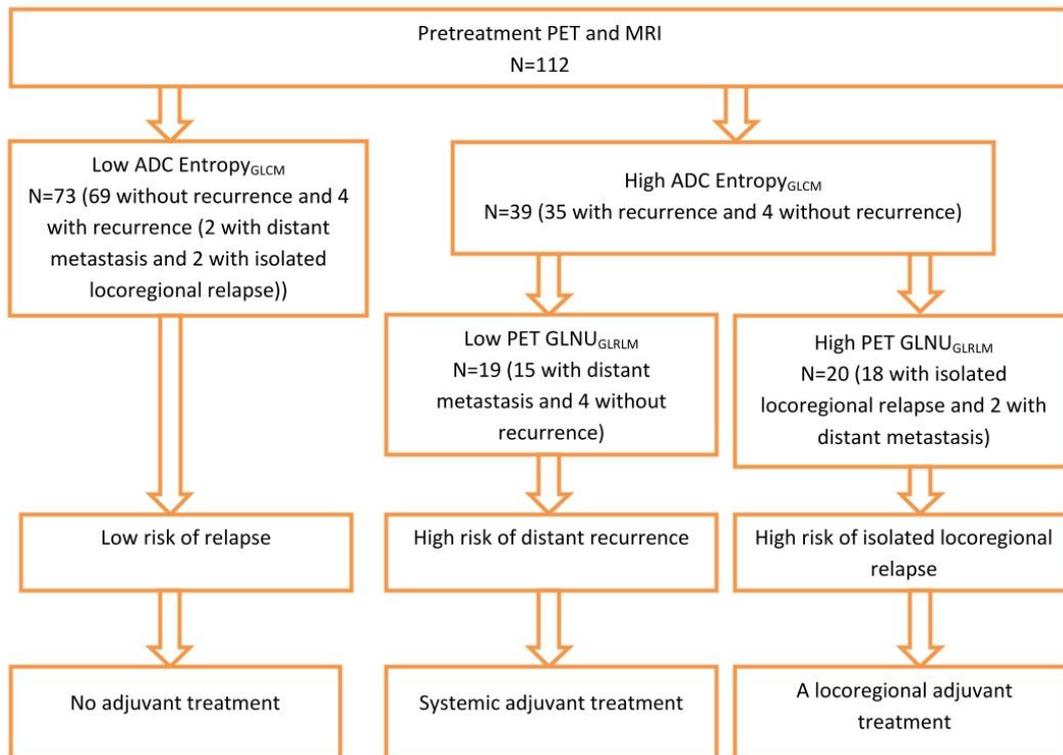
67 67 58 47 39 29 23 15 9 7 7

Group: high

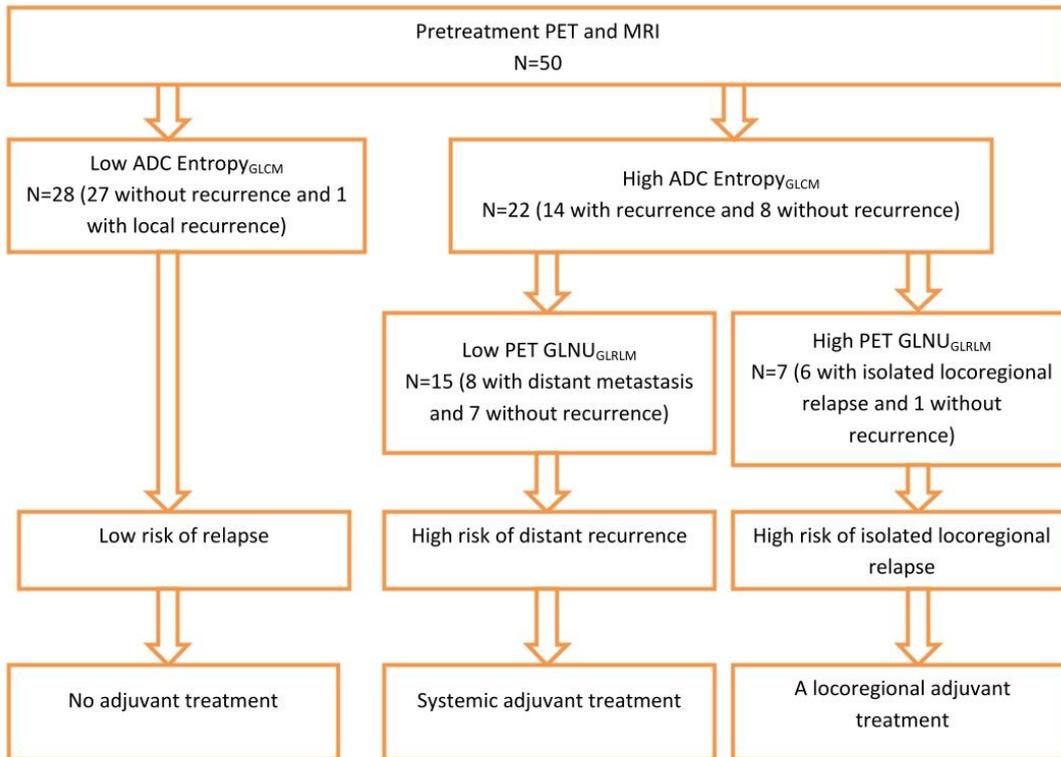
11 9 5 3 2 2 1 1 1 1 1

Figure 9: Flow diagram of risk-stratification strategy based on pretreatment FDG PET and DWI MRI illustrated in (A) the training set and (B-G) the testing sets of Nantes (B-C), McGill (D-E) and in the pooled testing set (F-G), before (B, D, F) and after (C, E, G) Combat harmonization. The first step separates patients into two groups: low (first group) and high risk of relapse thanks to ADC Entropy_{GLCM} from DWI MRI. The second step further discriminates within the high-risk group between metastatic (second group) or pelvic (third group) relapse. The first group would not require additional treatment. The second group could benefit from a complementary systemic treatment, and the third group could be treated with an additional locoregional treatment (like surgery or additional boost in brachytherapy).

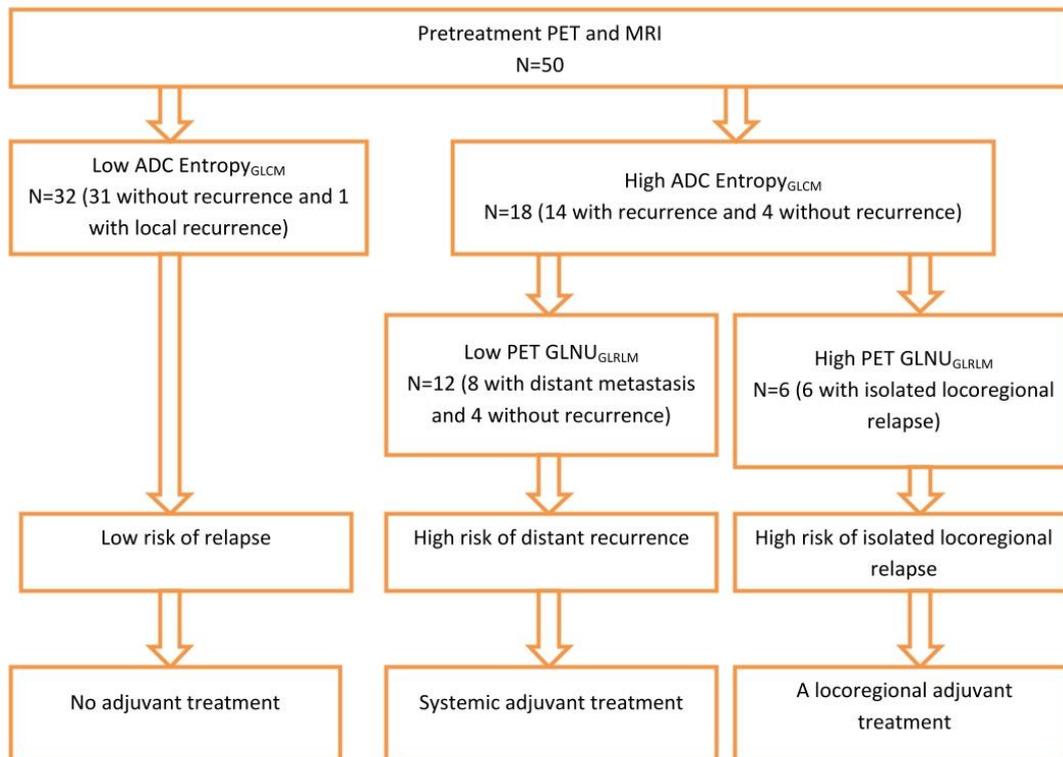
A.



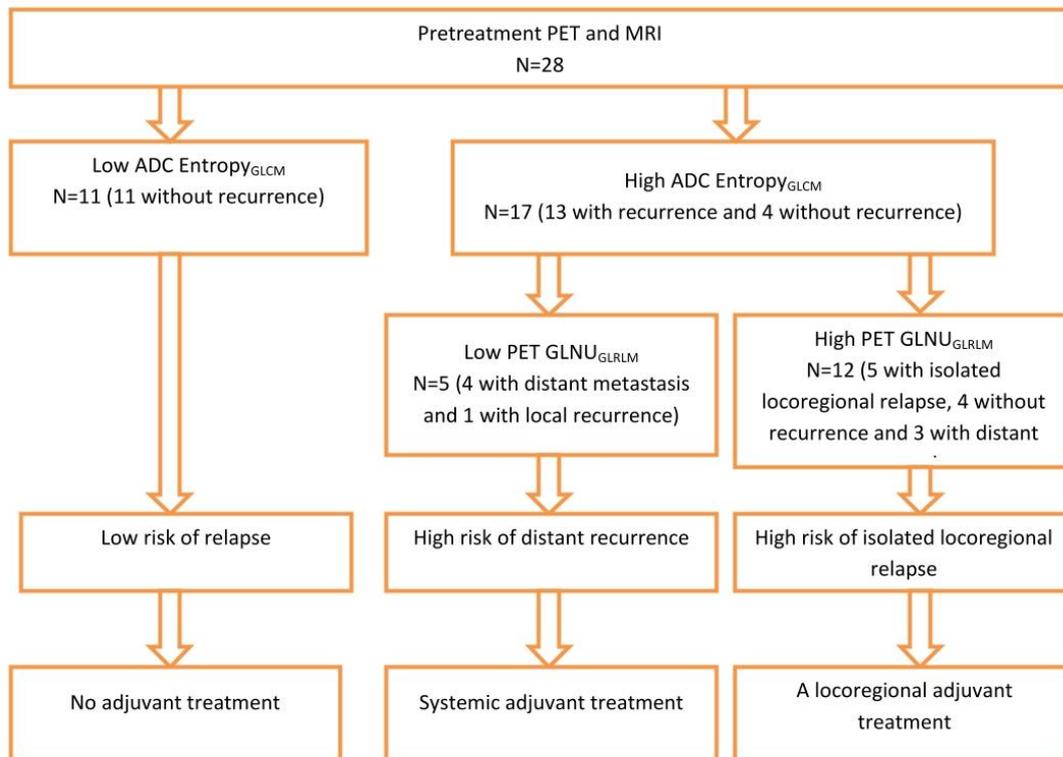
B.



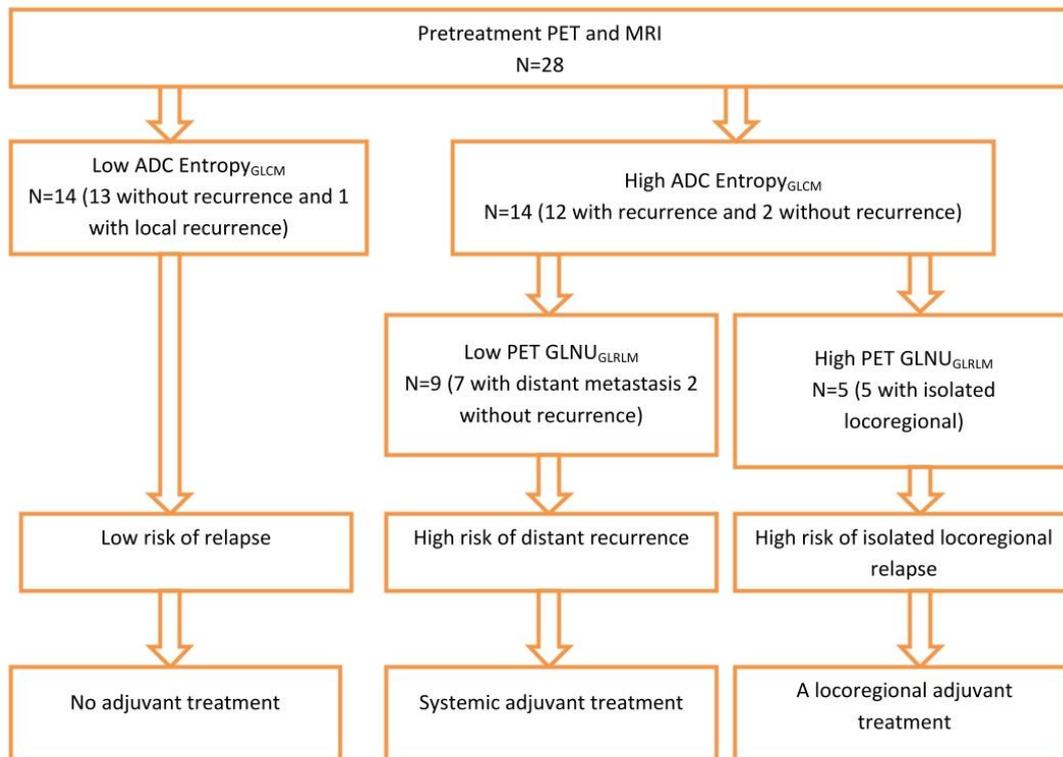
c.



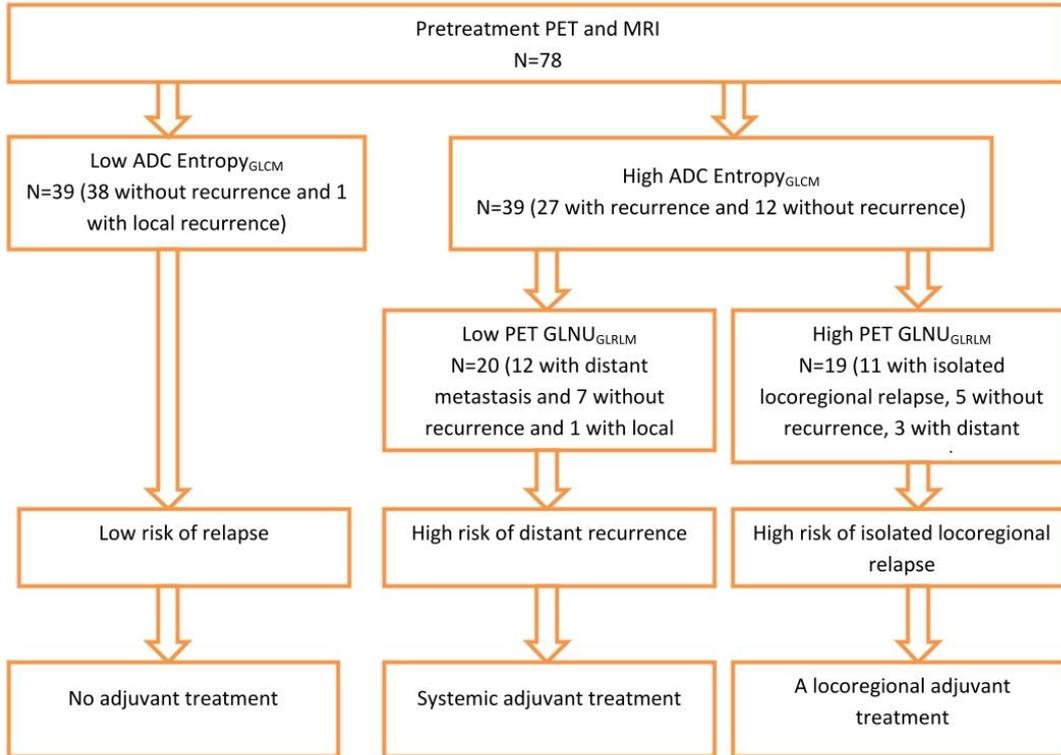
D.



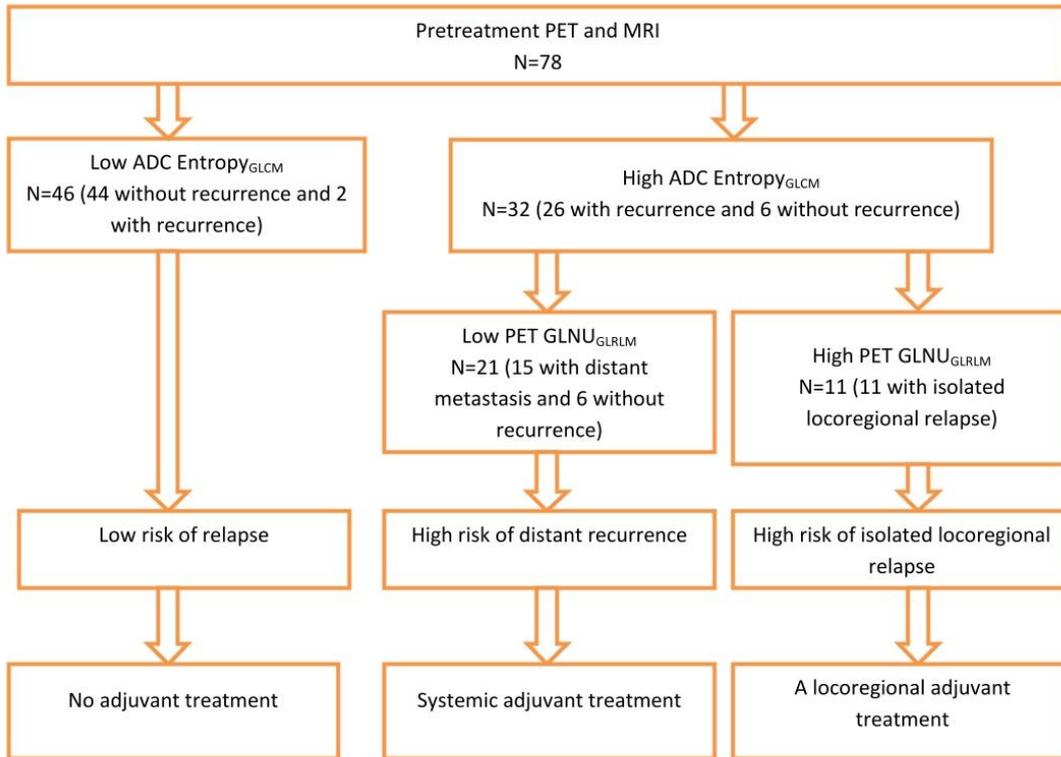
E.



F.



G.



D'après les résultats de l'étude RetroEMBRACE [105], au-delà de la dose prescrite en curiethérapie, il s'agit surtout de la D90 du CTV HR qui a un impact sur le contrôle local. Dans ce contexte, nous avons décidé de réaliser une analyse complémentaire pour intégrer les paramètres dosimétriques de couverture des CTV HR, GTV résiduel et du CTV IR en curiethérapie (Table 1). Aucune différence significative entre la cohorte d'entraînement et la cohorte externe du centre René Gauducheau, nous n'avions pas les données pour les patientes du centre de McGill. En analyse univariée, aucun paramètre dosimétrique n'était significatif pour la survie sans récurrence ni pour le contrôle local. Ces résultats s'expliquent probablement par le fait que la période d'inclusion est relativement récente.

Table 1: Patients' characteristics

	Brest		Nantes		McGill		Difference (p-value)
	n=112	%	n=50	%	n=28	%	
Age median (range)	56 (29-90)		51 (23-73)		52 (26-86)		0.48
FIGO stage							
IB1	3	3	1	2	0	0	0.68
IB2	11	10	4	8	4	14	
IIA	7	6	3	6	0	0	
IIB	61	54	27	54	14	50	
IIIA	2	2	1	2	1	4	
IIIB	15	13	6	12	7	25	
IVA	13	12	6	12	2	7	
Histology							
Squamous	91	81	40	80	24	86	0.84
Adenocarcinoma	15	13	7	14	1	3	
Adenosquamous carcinoma	1	1	0	0	0	0	
Clear cell carcinoma	5	5	3	6	3	11	
Lymph node involvement							
Uninvolved	55	49	23	46	7	25	0.59
Involved	57	51	27	54	21	75	
Pelvic	40	70	19	70	16	76	
pelvic and para-aortic	17	30	8	30	5	24	
CBC median (range)							
white blood cells	8.1 · 10 ³ /mL (4.6-25.6)		8.4 · 10 ³ /mL (4.5-26.1)		X		0.56
hemoglobin	127 g/dL (71-151)		123 g/dL (67-147)		X		0.44
platelets	257.3 · 10 ³ /mL (171-819)		273.9 · 10 ³ /mL (154-767)		X		0.34
body-mass index median (range)	23.1 (14-42)		22.7 (13-39)		X		0.53
Treatment							
3D-CRT	59	53	2	4	4	14	<0.0001
IMRT	53	47	48	96	24	86	
EBRT dose median (range)	45 (45-54)		45 (45-54)		45 (45-54)		1.00
BT dose median (range)	24 (21-28)		15 (15-15)		24 (24-24)		1.00
D90% CTV HR	89.7 (87.9-93.8)		89.4 (87.2-93.3)		X		0.89
D98% CTV HR	79.1 (74.5-83.8)		78.8 (74.3-83.4)		X		0.93
D98% GTVr	97.3 (91.3-102.5)		96.9 (91.5-101.8)		X		0.84
D90% CTV IR	67.5 (61.8-73.2)		67.1 (61.9-73.0)		X		0.87
Overall treatment time (range)	49 (47-53)		48 (46-52)		50 (48-54)		0.46

Abbreviations: FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, CBC= complete blood counts, 3D-CRT= three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT= intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT= external beam radiotherapy, BT=brachytherapy

3. Perspectives

3.1. Challenges en radiomique

La difficulté principale associée à l'utilisation de la radiomique est liée à la complexité de sa mise en œuvre combinée au grand nombre de paramètres qu'il est possible de calculer avec cette méthodologie. Le calcul des paramètres de texture nécessite en effet plusieurs étapes (figure 1), chaque étape nécessitant des choix méthodologiques et une intervention humaine qui peuvent avoir un impact important sur les valeurs calculées [265].

Ainsi, pour une utilisation en routine clinique de la radiomique, la communauté scientifique doit encore relever un certain nombre de défis.

Le premier, le manque de standardisation concernant toutes les étapes du « workflow » (le prétraitement des images, la segmentation, la façon dont les paramètres sont extraits, l'harmonisation, la sélection, le classement et la combinaison des paramètres dans des modèles multiparamétriques [266]. L'IBSI (initiative de standardisation des biomarqueurs d'imagerie) travaille depuis 2016 pour fournir un premier pas vers une meilleure standardisation de la radiomique [267]. Elle fournit des recommandations indispensables concernant notamment tous les détails qui doivent être mentionnés dans toute publication afin de faciliter la comparaison et la reproductibilité des résultats [267].

Le deuxième concerne l'hétérogénéité entre les centres sur les acquisitions des images nécessitant une harmonisation des paramètres radiomiques (par exemple, en utilisant des approches de standardisation ou des méthodes de correction de l'effet centre telles que ComBat [268]) et/ou des images elles-mêmes (par exemple, en utilisant des approches de synthèse d'images basées sur le filtrage ou l'apprentissage profond [269]). Cette pratique est susceptible de devenir une partie cruciale de l'analyse radiomique dans un avenir proche pour aider à construire des modèles plus robustes et à réaliser des études multicentriques.

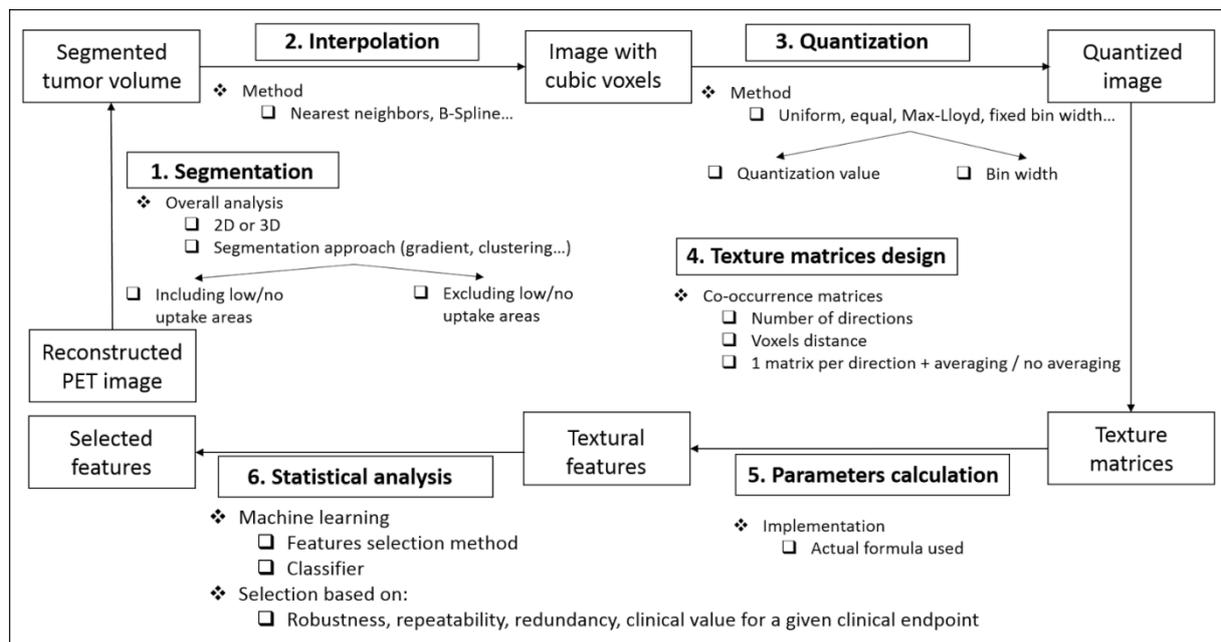
Le troisième concerne l'automatisation des différentes étapes de l'analyse radiomique, beaucoup nécessitent encore une intervention de l'utilisateur [270] rendant ce processus très chronophage (notamment la collecte des données), mais aussi utilisateur dépendant (concernant particulièrement l'étape de segmentation). Il est donc possible que l'apprentissage profond remplace complètement la filière "traditionnelle" de la radiomique. La segmentation, l'extraction et la sélection des paramètres, et enfin la modélisation elle-même, pourraient être mieux normalisés grâce à l'apprentissage profond en limitant l'intervention humaine à chacune de ces étapes [271]. Des études récentes montrent qu'il pourrait être possible d'automatiser l'approche radiomique en remplaçant certaines parties (voire l'ensemble du processus) par des réseaux de neurones. Les réseaux apprennent directement à partir des données d'entrée (dans ce cas, l'ensemble de l'image du patient ou une simple région d'intérêt contenant les tumeurs) la tâche à accomplir (par exemple, prédire le résultat). Cette approche a déjà été étudiée dans les cancers du poumon et de la tête et du cou [272, 273].

Quatrièmement, il est difficile pour les utilisateurs de saisir la signification des modèles multiparamétriques combinant de nombreuses variables, ainsi que les définitions mathématiques et les implications algorithmiques de la radiomique [274] conduisant à une réticence à utiliser des modèles et des outils qui ne peuvent pas expliquer comment un diagnostic ou une prédiction

proposés sont atteints [275]. De plus, il n'est pas raisonnable d'utiliser des dizaines de paramètres différents pour caractériser l'hétérogénéité tumorale dans les images, d'autant que la plupart des paramètres sont maintenant connus pour être corrélés entre eux et donc en partie redondants [265, 276, 277]. En conséquence, il est nécessaire d'opérer une sélection afin d'identifier parmi tous ceux qu'il est possible de calculer, les paramètres qui apportent une information quantitative fiable [278], robuste [276, 279], reproductible [280-283], et enfin non redondante et complémentaire des indices classiques [265]. Ainsi, il semble nécessaire de développer des modèles, construits ou non par des réseaux de neurones, pouvant fournir des informations sur la manière dont une décision est prise. Enfin, Des études multicentriques prospectives [284] suivant les recommandations les plus récentes (par exemple, l'IBSI), y compris en ce qui concerne les stratégies d'analyse statistique et de modélisation appropriées [285], doivent maintenant être menées afin de fournir un niveau de preuve suffisant.

En conclusion, avant de pouvoir utiliser une signature radiomique en pratique clinique, plusieurs évolutions semblent nécessaires : la promotion de la collaboration, l'utilisation de cohortes multicentriques, le remplacement des techniques manuelles par des algorithmes d'apprentissage profond automatisés devraient permettre d'espérer que les modèles créés seront suffisamment robustes pour être transposés dans la pratique clinique. Un score de qualité de la radiomique a déjà été proposé par Lambin *et al.* afin de mieux évaluer la robustesse d'un modèle [286].

Figure 1 [287] : étapes de l'acquisition des images à l'obtention des paramètres



3.2. Machine hybride TEP/IRM

La TEP/IRM est une nouvelle technique d'imagerie hybride permettant l'acquisition simultanée d'images IRM, qui fournit un excellent contraste des tissus mous donnant des informations morphologiques de haute précision, combiné avec les images TEP, ce qui permet d'obtenir des informations métaboliques provenant du même tissu [288, 289]. Chez les patientes avec un cancer localement avancé du col de l'utérus, évaluées par l'IRM et la TEP-TDM, la TEP/IRM hybride semble

particulièrement intéressante, permettant de fournir une imagerie multiparamétrique des tumeurs, avec une moindre exposition au rayonnement par rapport à la TEP/TDM. Quelques études portant sur la valeur ajoutée de la TEP/IRM lors du bilan diagnostique initiale chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ont été publiées [288, 289]. Il est intéressant de noter que l'une des études fait état de sensibilité et spécificité plus élevées pour l'identification des métastases des ganglionnaires et à distance à l'aide de la TEP/IRM par rapport à l'IRM seule [288].

3.3. Nouveaux radiotraceurs TEP

De nouveaux radiotraceurs TEP sont actuellement en cours de développement dans le but de décrire et de quantifier les processus biologiques et les cibles moléculaires pertinents en oncologie. Des traceurs spécifiques de l'hypoxie, c'est-à-dire des traceurs basés sur des nitroimidazoles marqués au fluor (par exemple, 18F-MISO et 18F-FAZA) ou des analogues du diacétylbis (N4-méthylthiosemicarbazone) marqués au cuivre (60Cu-ATSM), ont été testés sur quelques petites séries de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Les premiers résultats ont montré une relation entre l'augmentation de l'absorption de ces marqueurs et une moins bonne survie [290]. Néanmoins, le potentiel de la TEP/TDM utilisant des traceurs d'hypoxie dans le cancer du col de l'utérus est encore largement inexploré. En outre, l'imagerie utilisant d'autres nouveaux traceurs TEP ciblant spécifiquement les mécanismes cellulaires (par exemple, la prolifération, le métabolisme des acides aminés, l'angiogenèse et l'apoptose), qui peuvent être dérégulés dans les cellules tumorales, pourrait permettre de mieux comprendre les processus biologiques impliqués dans la progression tumorale et métastatique dans le futur. D'autres essais concernant ces nouveaux traceurs TEP avant une éventuelle mise en œuvre clinique sont donc largement attendus.

3.4. Corrélation ou complémentarité des hétérogénéités macroscopiques et microscopiques

Bien que de nombreuses études aient décrit des associations entre les paramètres de texture et les caractéristiques pathologiques ou génétiques dans certaines localisations tumorales [258, 259], l'établissement de corrélation dans le cancer du col de l'utérus n'a jamais été évalué.

Pourtant, une étape essentielle pour la justification biologique de l'hétérogénéité évaluée par la radiomique est de déterminer des corrélations avec certaines caractéristiques histopathologiques éventuelles, notamment l'hypoxie tumorale et l'angiogenèse, qui ont des rôles fondamentaux dans la cancérogenèse et sont associés à la résistance aux thérapies anticancéreuses [260, 261].

Ceci repose sur l'hypothèse que les valeurs individuelles des voxels et leur distribution spatiale dans une tumeur sont influencées par des processus biologiques sous-jacents, et peuvent représenter ou être corrélées avec ces processus, ce qui entraîne des différences dans l'atténuation (CT), la relaxation des tissus (IRM) ou l'absorption des traceurs (TEMP et TEP) [262, 263]. Ainsi, les signatures radiomiques pourraient être utilisées seules ou avec d'autres données spécifiques au patient pour améliorer le phénotypage des tumeurs, la prédiction de la réponse au traitement et le pronostic, de manière non invasive en reconnaissant les modèles à l'échelle globale ou locorégionale [240].

Dans ce contexte, de nombreuses études prospectives (EMBRACE II, ATEZOLACC...) ont des études ancillaires à la recherche de biomarqueurs sur les pièces des biopsies (génomiques, protéomiques...) et à partir de l'imagerie [80]. Ces études vont permettre de rechercher des corrélations entre les différents types de biomarqueurs et/ou de construire des modèles multiparamétriques plus robustes et reproductibles.

3.5. Quels traitements complémentaires aux patientes à haut risque de rechute ?

3.5.1. Rechute loco-régionale

Chez ces patientes, on pourrait envisager une escalade de dose en curiethérapie sur un sous volume à haut risque de rechute guidée par l'imagerie fonctionnelle pré- ou per-traitement.

Une autre piste serait une éventuelle chirurgie de clôturation, les essais ayant évalué cette stratégie thérapeutique étant négatifs, mais sans sélection des patientes sur des biomarqueurs [71].

Enfin, une stratégie en cours d'étude par la radiosensibilisation à l'aide de nanoparticules (Nanocol) semble prometteuse.

3.5.2. Rechute métastatique

La stratégie thérapeutique la plus adaptée serait une intensification du traitement systémique. Toutes les études ayant évalué la chimiothérapie adjuvante sont revenues négatives mais les résultats de l'étude OUTBACK sont en attente [126].

La piste la plus prometteuse semble l'immunothérapie, à l'étude dans plusieurs essais (GOG-3009 ; ClinicalTrials.gov: NCT02853604 ; Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA) ; ClinicalTrials.gov: NCT03830866 ; ATEZOLACC , Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03612791).

3.6. Désescalade thérapeutique chez les patientes à faible risque ?

Ne faut-il pas évoquer la possibilité de désescalade de dose dans les petites tumeurs, pour diminuer le risque de ces complications ? L'étude prospective multicentrique EMBRACE 2 vise à évaluer l'application systématique d'une RCMi guidée par l'image quotidienne associée à une curiethérapie adaptative guidée par imagerie. Elle propose également différents niveaux d'irradiation ganglionnaire en fonction du risque de rechute ganglionnaire (cette approche n'ayant pas de niveau de preuve à ce jour) et s'inscrit dans une stratégie qui vise à augmenter encore la dose au niveau du volume cible anatomoclinique à haut risque, tout en intégrant des contraintes de dose dans les organes à risque plus strictes. Il s'agira également de valider les relations dose/volume mises en évidence dans EMBRACE 1. De fait, cette étude apportera des informations importantes en particulier sur la morbidité de ces traitements modernes, mais sa limite principale est l'absence de bras comparateur [80] (NCT03617133).

CHAPITRE 2: Prédiction de la toxicité

1. Introduction

L'introduction de la RCMI pour la RTE et de l'IGABT ont permis de diminuer les taux de toxicité mais ceux-ci restent significatifs chez des patientes jeunes avec une survie longue après leur traitement [291, 292].

Pour estimer les risques de toxicité, les modèles de probabilité de complication des tissus sains (NTCP) en RT reposent sur les paramètres des histogrammes dose-volume (DVH) en tenant compte également des antécédents des patientes [293].

Le GEC-ESTRO a élaboré des recommandations pour l'IGABT. Celles-ci comprennent notamment des contraintes relatives aux OAR [106]. Il existe des effets dose-volume bien établis pour la morbidité gastro-intestinale et génito-urinaire tardive, qui guident les contraintes de dose aux OAR [133, 136, 294]. Cependant, ces relations pour la morbidité vaginale sont moins bien étudiées car, historiquement, le vagin était considéré comme radiorésistant et n'était donc généralement pas reconnu comme un OAR [295, 296]. En outre, la détermination de la dose vaginale en BT est difficile en raison des incertitudes liées à la délinéation [297].

Tous les paramètres dose/volumes rapportés correspondent à des cumuls des doses délivrées par la radiothérapie externe et la curiethérapie.

1.1. Toxicité urinaire

Les complications graves au niveau vésical sont devenues rares à l'époque de l'IGABT, mais elles peuvent encore compromettre considérablement la qualité de vie. L'incidence cumulée de la morbidité vésicale de grade 2-4 est de l'ordre de 20-25 % dans les récentes séries d'IGABT [133, 298, 299]. Les analyses dosimétriques effectuées sur quelques patientes ont suggéré que le point ICRU vésical était une moins bonne alternative que les paramètres dose/volume (cumul RTE et BT) [300]. Une corrélation a été démontrée entre les paramètres dose/volume modernes, tels que la D_{2cm^3} (dose reçue par 2 cm³) de la vessie, et l'apparition d'une morbidité urinaire tardive [133, 298, 299]. Ainsi, bien que ces corrélations aient été décrites à partir d'analyses univariées, sans tenir compte des cofacteurs cliniques, et qu'aucun seuil clair n'a été identifié pour le risque de complications urinaires graves, les objectifs de planification de l'étude EMBRACE-II recommande une D_{2cm^3} à la vessie <90Gy [80]. Cependant, les analyses dose/volume examinant la probabilité de complication grave en fonction de la seule dose ne tiennent pas compte de l'effet du temps. Les sous-structures de la vessie, telles que le trigone vésical, ne sont également pas prises en compte. Des données récentes, prenant en compte le temps, renforcent l'association entre D_{2cm^3} et effet tardif, avec un risque absolu de complication cliniquement acceptable jusqu'à 80 Gy EQD2 [139]. Plusieurs études ont également mis en évidence l'importance des doses délivrées aux sous structures de la vessie [139, 301-303].

1.2. Toxicité rectale

La relation entre la distribution de la dose au rectum et l'incidence des complications rectales tardives après une radiothérapie externe a déjà été étudiée [304-308]. Dans l'étude EMBRACE [136], les auteurs ont montré qu'une $D2cm3 \geq 75$ Gy est associée à un risque d'environ 30% de morbidité rectale globale de grade 2-4 à 3 ans, alors qu'une $D2cm3 \leq 65$ Gy présente un risque de <10% [136].

La plupart des données ont utilisé des DVH pour estimer le risque de complications rectales, et ont considéré le rectum comme un organe solide (c'est-à-dire incluant son contenu). Une alternative à l'analyse basée sur les DVH consiste à considérer le rectum comme un organe creux et à utiliser un histogramme dose-surface (HDS) pour corrélérer la toxicité rectale à la distribution de la dose à la surface du rectum [309]. Munbodh *et al* ont montré l'importance de la dose délivrée à la surface du rectum [310].

Une limite des analyses basées sur les DVH et les HDS est qu'elles ne tiennent pas compte de la distribution spatiale de la dose. Les paramètres du modèle NTCP indiquent que l'incidence des hémorragies rectales est corrélée à de petits volumes (<20 %) recevant des doses élevées de rayonnement (≥ 70 Gy) [311]. Il est donc raisonnable de supposer que la distribution spatiale de la dose joue un rôle important dans la détermination du risque de toxicité rectale.

Récemment, les chercheurs ont commencé à étudier un modèle de prédiction avec des informations sur la distribution spatiale de la dose. Par exemple, Buettner *et al.* ont présenté une méthode de toxicité rectale tardive basée sur la représentation paramétrée de la dose rectale 3D [312]. Lee *et al.* ont proposé une métrique basée à la fois sur la dose à la surface et la distance pour prédire l'incidence des saignements rectaux chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par radiothérapie [313]. Drean *et al.* ont identifié les sous-régions rectales à risque de saignement en effectuant une analyse par voxels de la distribution de la dose rectale [314].

1.3. Toxicité génito-sexuelle

La toxicité sexuelle est une morbidité importante, mais elle n'est pas suffisamment abordée et signalée par les patientes et les professionnels de la santé [315-318]. Il a été démontré que la radiothérapie externe (EBRT) et la curiethérapie (BT), entraîne un large éventail de toxicités vaginales telles que la sténose vaginale, la dyspareunie, la nécrose et les fistules vésico/rectovaginales [292].

Récemment, une étude a montré une forte relation entre le volume de la dose et la toxicité vaginale [319]. Cependant, la BT délivre des doses élevées et hétérogènes, ce qui rend difficile la construction d'un modèle de type Lyman-Kutcher-Burman [320, 321]. Une association entre la sténose vaginale et le point de référence rectovaginal a été décrite, le GEC-ESTRO recommande actuellement une contrainte de 65 Gy EQ2Gy au point de référence rectovaginal [142].

Récemment, Annede *et al* ont retrouvé que cette toxicité était fortement associée à plusieurs facteurs, notamment les variables cliniques et dosimétriques. Leurs résultats suggèrent qu'un modèle, comprenant des valeurs $Dx\%$ autour de $D2\%$ et $D5\%$ combinées à des valeurs $VxGy$ autour de $V70Gy$ et $V80Gy$, serait plus discriminant que des modèles univariés comprenant des variables telles que $D2cm3$ ou des facteurs cliniques [322].

Objectifs

Jusqu'à présent, la grande majorité des études ont porté sur l'application du concept de radiomique aux images médicales, et non sur les cartes de distribution de dose. Les cartes de dose peuvent également être considérées comme des images avec des distributions spatiales et statistiques des niveaux de dose et peuvent donc être analysées par l'approche de la radiomique dans le but de prédire les risques de toxicité [33]. La construction de modèles prédictifs de la toxicité radio-induite est d'un grand intérêt pour améliorer la qualité de vie des patientes et pour envisager une éventuelle augmentation de la dose de radiothérapie. Dans cette étude, nous avons comparé la modélisation prédictive des événements de toxicité après la RT pour les LACC, en utilisant soit les paramètres cliniques, soit les paramètres des DVH de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, soit les paramètres radiomiques des cartes de dose de la radiothérapie externe, soit des combinaisons de ces 3 types de paramètres.

2. Résultats

Radiomics analysis of 3D dose distributions to predict toxicity of radiotherapy for cervical cancer

F. Lucia^{1,2}, V. Bourbonne^{1,2}, D. Visvikis², O. Miranda^{1,3}, D. Gouders³, G. Dissaux^{1,2}, O. Pradier^{1,2}, F. Tixier², V. Jaouen², J. Bert^{*2}, M. Hatt^{*2}, U. Schick^{*1,2}

1. Radiation Oncology department, University Hospital, Brest, France

2. LaTIM, INSERM, UMR 1101, Univ Brest, Brest, France

3. Radiation Oncology department, Cornouaille Hospital, Quimper, France

* equally contributed

Corresponding author:

François Lucia

Service de radiothérapie

CHRU Morvan, 2 avenue Foch

29609 Cedex, Brest, France

Tel: +33 6 99 74 03 18

E-mail: francois.lucia@gmail.com

Author responsible for statistical analysis:

François Lucia

ORCID ID: 0000-0001-7286-1350

Wordcount: ~3000

Short title: Radiomics to predict toxicity

Disclosure of Conflicts of Interest: No potential conflicts of interest were disclosed.

Fundings statements: none

Abstract

Background and purpose: Dose-volume histograms (DVH) do not account for the spatial distributions of dose at the voxel level. Our goal was to compare the prediction of toxicity events after radiotherapy for locally advanced cervical cancer (LACC), relying on either DVH parameters or the use of the radiomics approach applied to dose maps at the voxel level.

Material and methods: Toxicity scores using the CTCAE v4, spatial dose distributions, and usual clinical predictors for toxicity of 102 patients treated with chemoradiotherapy followed by brachytherapy for LACC were used in this study. Patients were split into training (n=52) and testing (n=50) sets. In addition to usual DVH parameters, 91 radiomic features of rectum, bladder and vaginal 3D dose distributions were extracted after discretization into fixed bin width of 55 Gy, and evaluated for predictive modelling of rectal, genitourinary (GU) and vaginal toxicities (grade \geq 2). Logistic Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models were derived, using only clinical parameters, or clinical \pm DVH \pm radiomics combinations.

Results: In the training cohort, for rectal acute/late toxicities, the area under the curve (AUC) using only clinical parameters was 0.53/0.65, which increased to 0.66/0.63, and 0.76/0.87, when adding DVH or radiomics parameters respectively. For GU acute/late toxicities, the AUC went up from 0.55/0.56 (clinical only), to 0.84/0.90 (+DVH) and 0.83/0.96 (clinical + DVH + radiomics). For vaginal acute/late toxicities, the AUC went up from 0.51/0.57 (clinical only), to 0.58/0.72 (+DVH) and 0.82/0.89 (clinical + DVH + radiomics).

In the testing cohort, the best models combining all factors allowed to reach a balanced accuracy BAcc of 78.41, 72.02, 74.34, 63.99, 72.93, and 78.29 for rectal, GU and vaginal acute and late toxicities, respectively.

Conclusion: The predictive performance of NTCP models based on radiomics features is better than the commonly used DVH parameters. Dosimetric radiomics analysis is a promising tool for NTCP modelling in radiotherapy.

Keywords: radiomics, cervical cancer, toxicity, radiotherapy, NTCP

Introduction

Cervical cancer is the fourth most frequent cancer in women, with an estimated incidence of 70,000 new cases in 2018 [1]. Standard treatment for locally advanced cervical cancer (LACC) is chemoradiotherapy followed by brachytherapy. Compared with tri-dimensionnal external beam radiation therapy (EBRT), intensity-modulated RT (IMRT) can deliver adequate dose to the target structures while better limiting the dose delivered to pelvic and abdominal organs-at-risk (OARs), including bowel, rectum and bladder. This leads to lower incidences of early and late gastrointestinal and genitourinary (GU) toxicity [2, 3].

Recently, 3D image-guided brachytherapy (IGBT) techniques have also been implemented and allow more favorable dosimetry and a dose decrease to nearby OARs, allowing for lower toxicity and improved local control [4, 5]. Despite these advances, the toxicity rate remains significant [6] and these side effects can have an impact on the long term quality of life of these young patients [7, 8].

Over the last decade, radiomics have emerged as a translational field of research aiming to more fully characterize medical images' content via high-throughput extraction of engineered features [9-13]. Radiomic analysis has been applied to different modalities such as magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), computerized tomography (CT) or ultrasound [14, 15] to improve diagnostic and prognostic multiparametric models [14, 16, 17]. In radiotherapy (RT) applications specifically, radiomics have mainly been considered within the context of building models for prediction of response to treatment and disease-free survival [13, 18], whereas prediction of toxicity endpoint has been carried out by relying for instance on dose-volume histograms (DVH) metrics [19] and treatment-related clinical variables. Until now, the vast majority of studies have considered the application of the radiomics concept to the medical images, not dose distributions maps. Dose maps can also be considered as images with spatial and statistical distributions of dose levels and can therefore be analyzed through the radiomics approach with the aim of predicting toxicity endpoints [20].

The construction of models predictive of radiation-induced toxicity is of high interest to improve patients reported outcome quality-of-life and to consider a possible radiotherapy dose escalation. In this study we compared predictive modelling of toxicity events after RT for LACC, using either the DVH parameters or radiomic features from dose maps.

Material and methods

Patients

Patients with histologically proven LACC staged IB1-IVA (FIGO 2009 definition) and treated with definitive curative chemoradiotherapy (CRT) and subsequent brachytherapy (BT) from August 2010 to December 2016 (to ensure a minimum follow-up of 3 years) at two French institutions (Brest and Quimper) were included in this retrospective study (table 1, supplementary material). Patients with stage IB1 and IIA1 were only considered for inclusion if they had positive lymph nodes. All patients were required to have pelvic examination, PET/CT imaging and pelvic MRI at diagnosis, and at least 3 years of follow-up. Exclusion criteria were history of previous chemotherapy or RT and/or metastatic disease.

Collected data included age and date of diagnosis, histology, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, presence of positive lymph nodes on PET/CT, tumor size as measured on MRI, body mass index (BMI) before treatment, external beam radiotherapy (EBRT) and brachytherapy dose, presence of symptoms before radiotherapy (baseline), previous abdominal surgery, rectal comorbidities, date and status at last follow-up.

A total of 102 patients were included for the present retrospective analysis. The cohort was split into a training set (52 patients treated in Brest, 51%) and a testing set (50 patients treated in Quimper, 49%). All patients provided signed permission for the use of their clinical data for scientific purposes and informed consent for the anonymous publication of data. The Institutional Review Board approved this study (29BCR18.0015).

Treatment

Consortium guidelines were applied to contour the clinical target volume (CTV), the planning target volume (PTV) and organs-at-risk [21].

All the patients received pelvic EBRT or extended field RT to the para-aortic area using high energy photons (18 MV), depending on their work-up at a dose of 45–50.4 Gy with standard fractionation. In patients with positive pelvic or para-aortic lymph nodes, an image-guided targeted boost was delivered to a dose of 50.4-54 Gy to the involved nodes (7 and 6 patients in training and testing sets, respectively). RT consisted of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) (n=33 and n=32 respectively in the training and testing sets) or intensity-modulated photon radiotherapy (IMRT) (n=19 and n=18 respectively in the training and testing sets) delivered using a linear accelerator.

Patients received 3-4 fractions of MRI-guided high-dose-rate (HDR) intracavitary brachytherapy every 4 days one week after EBRT completion. The prescribed dose was 7 Gy to the high-risk CTV. No patient experienced delays or breaks in RT because of short-term toxicity (median RT duration, 49 days; range, 47-53 days). All patients received 4-6 cycles of concomitant chemotherapy with weekly cisplatin (40 mg/m²) or carboplatin (area under the curve (AUC) 2) in case of renal contraindication.

Parameters used for Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeling

To investigate the potential value of dosimetric radiomics in predictive modeling, we focused on incidence GU, rectal and vaginal toxicities, using the CTCAE v4. In the training set, the cumulative rates of acute (within 3 months of treatment) and late (more than 3 months after treatment) grade ≥ 2 GU, rectal and vaginal toxicities were 39%, 14%, 26%, 10%, 24%, and 24%, respectively. In the testing set, they were 42%, 16%, 28%, 14%, 24% and 24%, respectively.

- Clinical parameters

Clinical parameters included in the analysis were the following: presence of symptoms before radiotherapy (baseline), age, FIGO stage, TNM staging, previous abdominal surgery, rectal comorbidities.

- DVH parameters

Percentage and absolute volumes of rectum, bladder and vaginal receiving x Gy or higher (V_x), with x ranging from 5 to 55 Gy with EBRT and to 140 Gy with cumulate EBRT and BT doses, in 5 Gy steps, were included in the analysis. D_{mean}, D_{min}, D_{max}, D_{1cc}, D_{2cc}, D_{1%} and D_{2%} of rectum, bladder and vagina were also considered for EBRT and BT doses. To account for biologic effects of different fractionation schemes, both the physical doses received with BT and EBRT were converted to EQD2 doses using a linear quadratic model [22]] with an α/β ratio of 10 and 3 for dose summation for acute and late effects, respectively [23].

- Radiomic features

Only the dosimetric map of EBRT was used for the purpose of this study. Doses were discretized according to the fixed bin width (FBW) method with a width of 1 Gy so that a minimum number of bins of 32 would be obtained (max dose between 45Gy and 55Gy). From here onwards, doses are denoted as “grey levels”.

In total, 91 image biomarkers standardization initiative (IBSI)-compliant radiomics features were calculated in 3D for each rectum, bladder and vagina dose distribution (*i.e.*, volumes of interest corresponding to the manually delineated organs gross tumor volumes (GTV), reported on the corresponding dose maps), using 6 types of radiomics: 11 global features, also called first order features [13, 14, 18], were computed from the grey level frequency histogram, 28 from the grey level co-occurrence matrix (GLCM) [24], 16 from the grey level run length matrix (GLRLM) [25], 16 from the grey level size zone matrix (GLSZM) [25], 5 from the neighbourhood grey tone difference matrix (NGTDM) [26] and finally 15 shape features (these correspond obviously to geometrical metrics of the delineated GTV and are no different from those that would be calculated on the CT corresponding image). More information about features implementation and benchmarking values can be found in [11, 27, 28]. The included radiomics parameters are listed in table 4 in the Supplementary material. Analyses were performed using an in-house developed software.

NTCP modeling

For each toxicity endpoint, all generated NTCP models (considering clinical parameters, DVH and radiomics alone or in association) were created with uni- and multivariate logistic regression. For each toxicity/parameter-set combination, the following procedure was performed to build the final multivariate logistic regression model: first, the features were selected by univariate analysis ($p < 0.05$) without correction for multiple testing in order to have at least a few parameters retained for building the models. The remaining significant features were further filtered based on Spearman's rank test to remove correlated parameters (> 0.80), *i.e.*, containing redundant information. If two or more features were correlated, the feature with the smaller p -value from the univariable analyses was retained. Multivariate logistic regression, with backward elimination, was then used to define the feature signature. All these steps were carried out using the training set only, for which the performance was evaluated by the AUC of the receiver operating characteristic (ROC) [29, 30]. Based on the ROC obtained, the optimal cut-off values were selected in order to optimize accuracy (Youden Index).

The final signatures were tested on the testing set reporting balanced accuracy (BAcc) (calculated as the average of sensitivity and specificity) to identify patients with toxicity events. We used balanced accuracy because we had just one test set imbalanced [31].

All statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015).

Results

For all toxicities, models tended to include more radiomic features (average of 1.33 ± 0.52 features) than clinical (average of 0.54 ± 0.29 feature) and DVH variables (average of 1 feature ± 0.55 features) (table 2, supplementary material).

The final models and the features included are reported in tables 1–6.

Models development in the training test: as presented in tables 1–6, the clinical features alone allowed AUC_{clinical} of 0.53, 0.55, 0.51, 0.65, 0.56, and 0.57 for rectal, GU and vaginal acute and late toxicities, respectively. Considering only radiomic dosimetry features, the AUCs were higher for all toxicities compared to clinical parameters (AUC_{TA} of 0.72, 0.80, 0.81, 0.86, 0.79, 0.78 for the six endpoints respectively), and always higher (except for GU late toxicities) than for DVH alone (AUC_{DVH} of 0.65, 0.78, 0.58, 0.57, 0.89, 0.72). For all toxicities (except GU acute and late toxicities), the predictive performance of the models including clinical and radiomic parameters was higher than for the corresponding models based on clinical and DVH parameters. For vaginal acute and late toxicities, the differences in AUCs were statistically significant ($p < 0.04$).

The superiority of the models relying on radiomic dosimetry parameters was also confirmed by the BA_{cc} of the final models evaluated on the testing cohort, as reported in table 3, supplementary material. When radiomic dose parameters were added to clinical + DVH predictors, the predictive power of the models always improved compared to clinical + DVH only (i.e., BA_{cc}_{clinical_DVH_TA} > BA_{cc}_{clinical_DVH}) except for GU acute toxicities. For late and acute vaginal toxicities, the difference was significant ($p < 0.04$). The best models combining all factors allowed to reach BA_{cc} of 78.41, 72.02, 74.34, 63.99, 72.93, and 78.29 for rectal, GU and vaginal acute and late toxicities, respectively.

Table 1: Results of the multivariate logistic analysis for acute rectal toxicity

Features	rectal acute				
	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.66	1.14	0.32-5.72	0.53	0.39-0.67
• FIGO					
DVH	0.06	1.03	1.00-1.07	0.65	0.50-0.78
• V40%					
TA	0.030	9.61	3.59-133.99	0.72	0.58-0.83
• Inv_diff_norm_cooc					
Clinical+DVH	0.04	1.04	1.00-1.08	0.66	0.51-0.79
• V40%					
Clinical+TA				0.74	0.60-0.85
• Inv_diff_norm_cooc	0.02	13.3	2.00-89.73		
• FIGO	0.37	1.88	0.48-7.43		
Clinical+DVH+TA				0.76	0.61-0.86
• Inv_diff_norm_cooc	0.04	63.51	5.91-104.96		
• V45%	0.30	1.01	0.99-1.04		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, V_x=percentage of rectum receiving x Gy or higher, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Table 2: Results of the multivariate logistic analysis for acute genitourinary toxicity

GU acute					
Features	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.55	1.42	0.39-6.31	0.55	0.40-0.69
• FIGO					
DVH				0.78	0.64-0.88
• V40%	0.007	1.05	1.01-1.08		
• D1 Gy %	0.46	1.11	0.84-1.46		
TA				0.8	0.66-0.89
• Shade	0.036	1.00	1.00-1.01		
• ZSNU	0.29	0.99	0.99-1.01		
Clinical+DVH				0.84	0.71-0.93
• FIGO	0.41	2.04	0.38-11.03		
• V40%	0.0041	1.07	1.02-1.12		
• D1 Gy %	0.40	1.15	0.84-1.58		
Clinical+TA				0.8	0.66-0.90
• ZSNU	0.13	0.98	0.97-1.00		
• FIGO	0.41	1.92	0.40-9.26		
Clinical+DVH+TA				0.83	0.69-0.92
• FIGO	0.42	1.99	0.38-10.52		
• V40%	0.27	1.04	0.97-1.12		
• D1 Gy %	0.36	1.16	0.85-1.59		
• ZSNU	0.46	0.99	0.98-1.01		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, V_x=percentage of rectum receiving x Gy or higher, D_x=the percent volume of bladder receiving a dose of x Gy or more, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Table 3: Results of the multivariate logistic analysis for acute vaginal toxicity

Features	vaginal acute				
	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.51	1.35	0.41-6.14	0.51	0.37-0.66
• FIGO					
DVH				0.58	0.43-0.71
• D1 Gy %	0.46	0.80	1.01-1.08		
TA				0.81	0.68-0.91
• HGLZE	0.048	1.00	1.00-1.01		
• LGSRE	0.057	1.34	0.58-1.85		
Clinical+DVH	0.44	0.79	0.44-1.43	0.58	0.43-0.71
• D1 Gy %					
Clinical+TA				0.82	0.69-0.91
• HGLZE	0.048	1.00	1.00-1.01		
• LGSRE	0.053	1.34	0.58-1.85		
Clinical+DVH+TA				0.82	0.69-0.91
• HGLZE	0.048	1.00	1.00-1.01		
• LGSRE	0.053	1.34	0.58-1.85		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, D_x=the percent volume of vagina receiving a dose of x Gy or more, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Table 4: Results of the multivariate logistic analysis for late rectal toxicity

Rectal late					
Features	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.13	3.56	0.69-18.28	0.65	0.50-0.78
• FIGO					
DVH				0.57	0.43-0.71
• D1 Gy %	0.34	1.19	0.84-1.68		
TA				0.86	0.74-0.94
• Coarseness vdif	0.044	17.01	1.69-41.93		
• AUC-hist	0.48	11.90	0.013-10.86		
Clinical+DVH				0.63	0.48-0.76
• FIGO	0.14	3.41	0.67-18.21		
• D1 Gy %	0.39	1.17	0.82-1.68		
Clinical+TA				0.87	0.74-0.95
• FIGO	0.069	5.99	0.87-41.13		
• Coarseness vdif	0.020	11.71	1.54-89.35		
Clinical+DVH+TA				0.87	0.74-0.95
• FIGO	0.069	5.99	0.87-41.13		
• Coarseness vdif	0.020	11.71	1.54-89.35		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, D_x=the percent volume of rectum receiving a dose of x Gy or more, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Table 5: Results of the multivariate logistic analysis for late genitourinary toxicity

GU late					
Features	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.54	1.29	0.37-4.91	0.56	0.42-0.70
• FIGO					
DVH				0.89	0.77-0.96
• D1 Gy %	0.0046	1.72	1.18-2.51		
TA				0.79	0.66-0.89
• Energy_hist	0.28	1.15	0.36-10.02		
• Inv_diff_nor m_cooc	0.13	5.09	0.13-19.75		
Clinical+DVH				0.9	0.78-0.97
• FIGO	0.38	0.28	0.017-4.71		
• D1 Gy %	0.0050	1.78	1.19-2.66		
Clinical+TA				0.79	0.66-0.89
• Energy_hist	0.28	1.15	0.36-10.02		
• Inv_diff_nor m_cooc	0.13	5.09	0.13-19.75		
Clinical+DVH+TA				0.96	0.87-1.00
• D1 Gy %	0.029	2.15	1.08-4.28		
• Energy_hist	0.28	1.14	0.39-3.76		
• Inv_diff_nor m_cooc	0.17	2.89	0.88-19.62		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, D_x=the percent volume of bladder receiving a dose of x Gy or more, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Table 6: Results of the multivariate logistic analysis for late vaginal toxicity

vaginal late					
Features	p	OR	10th-90th perc. For OR	AUC	95% CI
Clinical	0.38	1.82	0.47-6.96	0.57	0.42-0.71
• FIGO					
DVH				0.72	0.58-0.84
• V70 Gy%	0.015	1.30	1.05-1.60		
TA				0.78	0.64-0.88
• GLNU area	0.0097	0.93	0.87-0.98		
Clinical+DVH	0.015	1.30	1.05-1.60	0.72	0.58-0.84
• V70 Gy%					
Clinical+TA				0.79	0.65-0.89
• FIGO	0.39	1.94	0.42-8.89		
• GLNU area	0.01	0.92	0.87-0.98		
Clinical+DVH+TA				0.89	0.77-0.96
• V70 Gy%	0.013	1.38	1.07-1.79		
• GLNU area	0.0092	0.91	0.84-0.98		

OR = Odds Ratio, AUC=Area Under the Curve, FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, V_x =percentage of vagina receiving x Gy or higher, DVH = dose-volume histogram, TA = Texture Analysis.

Discussion

To the best of our knowledge, our work is amongst the first studies investigating the use of radiomic features of dose distributions to predict toxicity endpoints in LACC. A previous work investigated rectal toxicities [32].

Radiomics is the subject of an increasing number of medical studies [9, 11, 13, 14, 17, 33]. In the present work, we investigated a recently proposed use of radiomics in radiotherapy [20]. Indeed, for LACC specifically, we compared the predictive performance of NTCP models based on clinical parameters to commonly used DVH parameters such as V_x , Dmean, etc. and to radiomics features derived from 3D dose distributions, alone or in combination. Adding DVH parameters to clinical parameters systematically improved prediction performance in our study. Furthermore, adding radiomic dose features systematically led to larger improvements for all tests (tables 1-6).

Our results in terms of DVH parameters are in accordance with previous reports, showing the V70% as predictive for late vaginal toxicity [34], and doses correlated to Dmax (D1cc, D2cc) as predictive for late rectal and GU toxicities [35, 36].

DVH parameters commonly used in NTCPs, such as the OAR volume receiving more than a certain dose (V_D) or Dmean, do not take into account information about the spatial relationship between voxels. Thus, the same V_D value can correspond to voxels distributed in the OAR or to connected voxels. But the biological impact of the same V_D may be different. By contrast, radiomic features explicitly take into account spatial relationships in the dose maps and were therefore expected to provide higher differentiating power.

To obtain more reliable and convincing results, we decided to evaluate the value of radiomic dose features in a framework of training and testing in different sets from two centers. Reproducibility is a recognized issue in the field of radiomics, especially with multicenter data [37]. We used for all data the same dose calculation algorithm, implemented in 3D Slicer [38]. The objective of this article was

to evaluate the added value of radiomic dose features in the building of NTCP models. We have detailed our methodological choices to achieve consistency in our approach. However, the robustness of the selected radiomic dose features with respect to variations in the dose calculation algorithm, grid size, and other factors was not studied in the present study and should be the subject of future research. However, patient-specific variations between the expected dose and the administered dose could have a greater impact than the variations in calculated doses across dose calculation algorithms, the size of the grid applied, etc. To overcome the limitations of NTCP models based on DVH parameters, other dosimetric analyses were also published, such as the pixel-to-pixel comparison of the dose-to-surface map [39].

Radiomics can also be used for 2D dose surface analyses. Indeed, the frequency histograms of grey level used in radiomics contain essentially the same information as dose volume histograms. In this study, dosimetric parameters frequently used in NTCP models such as Dmean, Vx, etc. were included as DVH parameters, while Variance, Skewness and Kurtosis were considered as radiomic features.

We might have considered parameters such as Dmean and Vx to belong to the set of radiomic features. This approach may have led to better predictive performance of NTCP models based on radiomic features, compared to models based on DVH parameters.

Moreover, a previous study has shown the interest of the dose map features for the prediction of rectal toxicity [32]. However, this study did not investigate the GU and vaginal toxicities.

Another method using radiomics to improve NTCP consists in characterizing healthy tissues from medical images through radiomic features which are then correlated with radiation-induced toxicity [40]. The majority of studies published so far focuses on head and neck and lung cancers to predict the risk of xerostomia and radiation-induced pneumonitis [41-45]. The best models from these studies were based on the variation in radiomic parameters between pre and post treatment images. Thus, these models only allow to predict toxicity at the end of treatment, whereas those derived from dose maps would allow toxicity prediction at the time of treatment planning, making planning adjustments possible to decrease side effects.

In this paper we have followed a previously described methodology [17] consisting of the removal of features based on their correlation, in order to select a subset of radiomic features to be included in the statistical analyses. Inclusion of more features may result in even further improvements compared to DVH-based modelling, which will require the use of more robust machine learning techniques to select and combine parameters (*e.g.*, embedded features selection with Random Forest). This will be the focus of future studies. Moreover, the relevance of the identified features will also be investigated for other tumor sites.

Our study has other limitations. First, the size of the 2 cohorts is small, but is easily explained by the low incidence of LACC in our country. The rate of chronic toxicity may also seem low, but is in accordance with what has been reported so far in the literature [46, 47]. This led to a limited statistical power that can contribute in explaining the lack of significance of some results, particularly with regard to chronic rectal toxicity. We did not apply correction for multiple testing when evaluating features in the training set as none would have been significant if we did, and we had to reduce the number of variables by removing some of them based on their level of Spearman rank correlation. However, we mitigated the risk of false discovery by evaluating the trained models in a different, external cohort, that was never used in the training phase. The fact that the models performed well in the testing set increases the confidence in our findings. These nonetheless remain to be validated in a larger cohort.

Moreover, we only exploited the dosimetry map of external radiotherapy. Indeed, the co-registration of external beam RT and brachytherapy treatment plans was difficult to achieve due to the presence of the brachytherapy device on the planning CT done prior to brachytherapy [48]. Additionally the patients treated with external-beam RT in Quimper underwent their brachytherapy treatment sessions in Brest, which would have not allowed us to carry out an external evaluation of the models.

Finally, it would be interesting to evaluate the combination of radiomic models applied to medical images with those derived from dose maps [40] to achieve the same endpoint prediction (both toxicity and tumor control or recurrence-free survival). However, this would lead to handle an even larger set features, which would probably require automated selection methods and larger cohorts of patients. This will be the focus of our future research.

Conclusion

3D dose distributions summarized with DVHs provides only restricted information, as the information regarding spatial relationships between voxel doses is completely lost. The use of the radiomics approach applied to 3D dose distributions allows taking this explicitly into account. This probably explains the higher predictive performance of NTCP models that include such radiomic dose features instead of common DVH parameters only. Dosimetric radiomics analysis thus appears to be a promising tool for NTCP modelling in radiotherapy and the relevance of the features described here will be investigated for other tumor sites.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, **68**(6):394-424.
2. Elson JK, Kachnic LA, Kharofa JR: **Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: A National Cancer Data Base study**. *Cancer* 2018, **124**(22):4383-4392.
3. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, Cao X: **Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis**. *Radiat Oncol* 2018, **13**(1):177.
4. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, Nulens A, De Bal D, Vergote I, Van Limbergen E: **Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):447-454.
5. Sun LM, Huang EY, Ko SF, Wang CJ, Leung SW, Lin H, Wu JM, Wu IH, Lee SP: **Computer tomography-assisted three-dimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004, **71**(3):333-337.
6. Tan LT, Potter R, Sturdza A, Fokdal L, Haie-Meder C, Schmid M, Gregory D, Petric P, Jurgenliemk-Schulz I, Gillham C *et al*: **Change in Patterns of Failure After Image-Guided Brachytherapy for Cervical Cancer: Analysis From the RetroEMBRACE Study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019, **104**(4):895-902.
7. Kirchheiner K, Potter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petric P, Mahantshetty U, Jurgenliemk-Schulz IM, Rai B, Cooper R *et al*: **Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, **94**(5):1088-1098.
8. Lind H, Waldenstrom AC, Dunberger G, al-Abany M, Alevronta E, Johansson KA, Olsson C, Nyberg T, Wilderang U, Steineck G *et al*: **Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study**. *British journal of cancer* 2011, **105**(6):737-745.
9. Yip SS, Aerts HJ: **Applications and limitations of radiomics**. *Physics in medicine and biology* 2016, **61**(13):R150-166.

10. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D: **Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future?** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**(1):151-165.
11. Vallieres M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze Le Rest C, Visvikis D, Hatt M: **Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation.** *J Nucl Med* 2018, **59**(2):189-193.
12. Larue RT, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, van Elmpt W: **Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures.** *The British journal of radiology* 2017, **90**(1070):20160665.
13. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D *et al*: **Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach.** *Nat Commun* 2014, **5**:4006.
14. Lucia F, Visvikis D, Vallieres M, Desseroit MC, Miranda O, Robin P, Bonaffini PA, Alfieri J, Masson I, Mervoyer A *et al*: **External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, **46**(4):864-877.
15. Reuze S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, Escande A, Haie-Meder C, Dercle L, Gouy S *et al*: **Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners.** *Oncotarget* 2017, **8**(26):43169-43179.
16. Kalpathy-Cramer J, Mamomov A, Zhao B, Lu L, Cherezov D, Napel S, Echegaray S, Rubin D, McNitt-Gray M, Lo P *et al*: **Radiomics of Lung Nodules: A Multi-Institutional Study of Robustness and Agreement of Quantitative Imaging Features.** *Tomography* 2016, **2**(4):430-437.
17. Vallieres M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I: **A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities.** *Physics in medicine and biology* 2015, **60**(14):5471-5496.
18. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, Agrawal V, Hou Y, Romano J, Franco I, Mak RH, Aerts HJ: **CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(2):258-266.
19. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED: **Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, **76**(3 Suppl):S3-9.
20. Rossi L, Bijman R, Schillemans W, Aluwini S, Cavedon C, Witte M, Incrocci L, Heijmen B: **Texture analysis of 3D dose distributions for predictive modelling of toxicity rates in radiotherapy.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **129**(3):548-553.
21. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A *et al*: **Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **79**(2):348-355.
22. Bentzen SM, Dorr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, Jones DT, van der Kogel AJ, Wambersie A, Whitmore G: **Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology--terminology, quantities and units.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012, **105**(2):266-268.
23. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, Tan LT, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B *et al*: **The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies.** *Clinical and translational radiation oncology* 2018, **9**:48-60.
24. Haralick R SK, Dinstein I. : **Textural features for image classification.** *IEEE Trans Syst Man Cybernet* 1973(3):610-621.

25. T GM: **Texture analysis using gray level run lengths.** *Comput Graph Image Process* 1975(4):172–179.
26. Ahunbay EE, Peng C, Godley A, Schultz C, Li XA: **An on-line replanning method for head and neck adaptive radiotherapy.** *Medical physics* 2009, **36**(10):4776-4790.
27. Alex Zwanenburg SL MV, Steffen Löck: **Image biomarker standardisation initiative - feature definitions.**
28. Zwanenburg A: **Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, **46**(13):2638-2655.
29. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr., Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD: **Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis.** *Journal of clinical epidemiology* 2001, **54**(8):774-781.
30. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS: **Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration.** *Annals of internal medicine* 2015, **162**(1):W1-73.
31. Brodersen KH, Ong, C.S., Stephan, K.E., Buhmann, J.M.: **The balanced accuracy and its posterior distribution.** **2010 20th Int. Conf. Pattern Recognit.** **3121–3124.** 2010.
32. Chen J, Chen H, Zhong Z, Wang Z, Hrycushko B, Zhou L, Jiang S, Albuquerque K, Gu X, Zhen X: **Investigating rectal toxicity associated dosimetric features with deformable accumulated rectal surface dose maps for cervical cancer radiotherapy.** *Radiation oncology* 2018, **13**(1):125.
33. Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Cheze Le Rest C: **Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye?** *J Nucl Med* 2017, **58**(3):365-366.
34. Annede P, Mailleux H, Sfumato P, Ferre M, Autret A, Varela Cagetti L, Macagno A, Fau P, Chargari C, Tallet A *et al*: **Multivariate normal tissue complication probability modeling of vaginal late toxicity after brachytherapy for cervical cancer.** *Brachytherapy* 2018, **17**(6):922-928.
35. Kim Y, Kim YJ, Kim JY, Lim YK, Jeong C, Jeong J, Kim M, Lim MC, Seo SS, Park SY: **Toxicities and dose-volume histogram parameters of MRI-based brachytherapy for cervical cancer.** *Brachytherapy* 2017, **16**(1):116-125.
36. Zhou YC, Zhao LN, Wang N, Hu J, Sun XH, Zhang Y, Li JP, Li WW, Liu JY, Wei LC *et al*: **Late rectal toxicity determined by dose-volume parameters in computed tomography-based brachytherapy for locally advanced cervical cancer.** *Cancer medicine* 2016, **5**(3):434-441.
37. Lheureux S, Butler MO, Clarke B, Cristea MC, Martin LP, Tonkin K, Fleming GF, Tinker AV, Hirte HW, Tsoref D *et al*: **Association of Ipilimumab With Safety and Antitumor Activity in Women With Metastatic or Recurrent Human Papillomavirus-Related Cervical Carcinoma.** *JAMA oncology* 2018, **4**(7):e173776.
38. Pinter C, Lasso A, Wang A, Jaffray D, Fichtinger G: **SlicerRT: radiation therapy research toolkit for 3D Slicer.** *Medical physics* 2012, **39**(10):6332-6338.
39. Moulton CR, House MJ, Lye V, Tang CI, Krawiec M, Joseph DJ, Denham JW, Ebert MA: **Spatial features of dose-surface maps from deformably-registered plans correlate with late gastrointestinal complications.** *Physics in medicine and biology* 2017, **62**(10):4118-4139.
40. El Naqa I, Brock K, Yu Y, Langen K, Klein EE: **On the Fuzziness of Machine Learning, Neural Networks, and Artificial Intelligence in Radiation Oncology.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018, **100**(1):1-4.
41. Gabrys HS, Buettner F, Sterzing F, Hauswald H, Bangert M: **Design and Selection of Machine Learning Methods Using Radiomics and Dosiomics for Normal Tissue Complication Probability Modeling of Xerostomia.** *Frontiers in oncology* 2018, **8**:35.
42. van Dijk LV, Brouwer CL, van der Schaaf A, Burgerhof JGM, Beukinga RJ, Langendijk JA, Sijtsema NM, Steenbakkers R: **CT image biomarkers to improve patient-specific prediction**

- of radiation-induced xerostomia and sticky saliva.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2017, **122**(2):185-191.
43. Cunliffe A, Armato SG, 3rd, Castillo R, Pham N, Guerrero T, Al-Hallaq HA: **Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2015, **91**(5):1048-1056.
 44. Moran A, Daly ME, Yip SSF, Yamamoto T: **Radiomics-based Assessment of Radiation-induced Lung Injury After Stereotactic Body Radiotherapy.** *Clinical lung cancer* 2017, **18**(6):e425-e431.
 45. Krafft SP, Rao A, Stingo F, Briere TM, Court LE, Liao Z, Martel MK: **The utility of quantitative CT radiomics features for improved prediction of radiation pneumonitis.** *Medical physics* 2018, **45**(11):5317-5324.
 46. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, Manigandan D, Laviraj MA, Kumar S, Thulkar S: **Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, **87**(3):542-548.
 47. Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V: **Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study.** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2016, **20**(5):370-376.
 48. Swamidas J, Kirisits C, De Brabandere M, Hellebust TP, Siebert FA, Tanderup K: **Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2020, **143**:1-11.

Conflict of Interest statement :

Conflict of Interest: Author François Lucia declares that he has no conflict of interest. Author Vincent Bourbonne declares that he has no conflict of interest. Author Dimitris Visvikis declares that he has no conflict of interest. Author Omar Miranda declares that he has no conflict of interest. Author Dominique Gouders declares that she has no conflict of interest. Author Guran Dissaux declares that he has no conflict of interest. Author Olivier Pradier declares that he has no conflict of interest. Author Florent Tixier declares that he has no conflict of interest. Author Vincent Jaouen declares that he has no conflict of interest. Author Julien Bert declares that he has no conflict of interest. Author Mathieu Hatt declares that he has no conflict of interest. Author Ulrike Schick declares that she has no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Author Contribution

The contribution of the individual authors

- François Lucia: clinical experiment in cervical cancer, study design, image analysis, statistical analysis, manuscript writing/editing
- Vincent Bourbonne: clinical experiment in cervical cancer, manuscript writing
- Dimitris Visvikis : experiment in radiomics, image analysis, manuscript writing
- Omar Miranda: clinical experiment, manuscript writing/editing
- Dominique Gouders: clinical experiment in cervical cancer
- Gurvan Dissaux: clinical experiment in cervical cancer, manuscript writing
- Olivier Pradier: clinical experiment in cervical cancer, manuscript writing
- Florent Tixier: experiment in radiomics, image analysis, manuscript writing
- Vincent Jaouen: experiment in radiomics, image analysis, manuscript writing
- Julien Bert: experiment in radiomics, image analysis, manuscript writing
- Mathieu Hatt: experiment in radiomics, image analysis, statistical analysis, manuscript writing/editing
- Ulrike Schick: clinical experiment in cervical cancer, image analysis, statistical analysis manuscript writing/editing

Annexe

Table 1: Patients' characteristics

	Brest		Quimper		Difference (p-value)
	n=52	%	n=50	%	
Age median (range)	57 (29-90)		58 (37-83)		0.84
FIGO stage					
IB1	1	2	2	4	0.52
IB2	4	8	7	14	
IIA	3	6	2	4	
IIB	30	60	21	42	
IIIA	1	2	0	0	
IIIB	7	13	7	14	
IVA	6	11	8	16	
Histology					
Squamous	40	77	40	80	0.90
Adenocarcinoma	9	17	6	12	
Adenosquamous carcinoma	3	6	3	6	
Clear cell carcinoma	0	0	1	2	
Lymph node involvement					
Uninvolved	26	50	25	50	0.84
Involved	26	50	25	50	
Pelvic	17	65	17	68	
pelvic and para-aortic	9	35	8	32	
CBC median (range)					
white blood cells	6.5 · 10 ³ /mL (4.6-25.6)		10.5 · 10 ³ /mL (4.9-22.7)		0.62
hemoglobin	128 g/dL (71-151)		123 g/dL (76-151)		0.61
platelets	291.0 · 10 ³ /mL (171-819)		266.0 · 10 ³ /mL (174-458)		0.48
body-mass index median (range)	21.5 (18-30)		25.5 (17-42)		0.23
Treatment					
3D-CRT	27	52	27	54	0.99
IMRT	25	48	23	46	
EBRT dose median (range)	45 (45-54)		45 (45-54)		1.00
BT dose median (range)	24 (21-28)		24 (21-28)		1.00
Overall treatment time (range)	49 (47-53)		49 (47-52)		0.

Abbreviations: FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, CBC= complete blood counts, 3D-CRT= three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT= intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT= external beam radiotherapy, BT=brachytherapy

Table 2: Selection rate features

Toxicity	Features	Selection rate
GI acute	Clinical	0.5
	DVH	1
	TA	1
GU acute	Clinical	0.75
	DVH	2
	TA	1
Vaginal acute	Clinical	0.25
	DVH	0.5
	TA	2
GI late	Clinical	1
	DVH	0.5
	TA	1
GU late	Clinical	0.25
	DVH	1
	TA	2
Vaginal acute	Clinical	0.5
	DVH	1
	TA	1

Table 3: Results in testing cohort

Toxicity	Features	BAcc	95% CI	AUC	95% CI
GI acute	Clinical	54.60	35.55-73.35	0.55	0.40-0.69
	DVH	55.59	38.80-69.25	0.56	0.41-0.70
	TA	78.41	57.3-92.15	0.78	0.65-0.89
	Clinical+DVH	52.14	36.75-65.25	0.52	0.38-0.67
	Clinical+TA	77.75	56.55-91.9	0.78	0.64-0.88
	Clinical+DVH+TA	78.41	57.3-92.15	0.78	0.65-0.89
GU acute	Clinical	55.36	35.3-76.4	0.55	0.41-0.69
	DVH	64.88	41.35-83.05	0.65	0.50-0.78
	TA	70.04	48.25-82.15	0.7	0.55-0.82
	Clinical+DVH	62.3	40.15-77.35	0.62	0.48-0.76
	Clinical+TA	55.56	40.00-63.05	0.56	0.41-0.70
	Clinical+DVH+TA	72.02	49.00-86.35	0.72	0.58-0.84
Vaginal acute	Clinical	53.51	33.40-75.85	0.54	0.39-0.68
	DVH	52.85	43.20-69.20	0.53	0.38-0.67
	TA	74.34	49.85-90.55	0.74	0.60-0.86
	Clinical+DVH	53.51	33.40-75.85	0.54	0.39-0.68
	Clinical+TA	74.34	49.85-90.55	0.74	0.60-0.86
	Clinical+DVH+TA	74.34	49.85-90.55	0.74	0.60-0.86
GI late	Clinical	55.66	33.25-80.8	0.56	0.41-0.70
	DVH	54.47	28.8-68.25	0.55	0.40-0.69
	TA	85.42	57.95-96.35	0.85	0.73-0.94
	Clinical+DVH	58.93	41.85-81.8	0.59	0.44-0.73
	Clinical+TA	65.18	44.5-87.0	0.65	0.50-0.78
	Clinical+DVH+TA	63.99	42.95-86.40	0.64	0.49-0.77
GU late	Clinical	66.94	39.90-89.15	0.67	0.52-0.80
	DVH	50.33	30.00-77.85	0.50	0.36-0.65
	TA	62.62	33.55-77.60	0.63	0.48-0.76
	Clinical+DVH	66.94	39.90-89.15	0.67	0.52-0.80
	Clinical+TA	69.60	39.90-84.20	0.70	0.55-0.82
	Clinical+DVH+TA	72.93	43.90-91.40	0.73	0.59-0.85
Vaginal late	Clinical	57.46	34.55-73.3	0.58	0.43-0.71
	DVH	67.55	43.1-86.30	0.68	0.53-0.80
	TA	76.10	52.45-87.9	0.76	0.62-0.87
	Clinical+DVH	63.82	39.30-81.75	0.64	0.49-0.77
	Clinical+TA	73.25	48.8-88.05	0.73	0.59-0.85
	Clinical+DVH+TA	78.29	54.25-93.40	0.78	0.64-0.89

Table 4: List of radiomics features. For features detailed definitions and implementation, see Alex Zwanenburg, Martin Vallières, Steffen Löck: Image biomarker standardisation initiative - feature definitions. 2019. <https://arxiv.org/abs/1612.07003>.

Class	Type	Method	Interpretation	main features
Shape	Geometric	3D descriptors	Geometric properties of the tumor volume and surface	Volume Sphericity Asphericity Spherical disproportion 3D_surface Ratio 3ds Ratio 3d volume norm Irregularity Compactness 1 Compactness 2 Flatness Elongation Center of mass Max 3D diameter Least axis length Major axis length Minor axis length
	First-order	Histogram analysis	Global distribution of intensity values, in terms of spread, symmetry, flatness, uniformity and randomness.	Mean Max Min P10 P90 Standard Deviation Skewness Kurtosis Energy Entropy Variance
Statistical	Second-Order	Grey-level Co-occurrence Matrix (GLCM)	Spatial relationship between voxels in a specific direction, highlighting the properties of uniformity, homogeneity, randomness and linear dependency of the image.	Max Entropy Contrast Dissimilarity Variance Average Sum Average Sum Variance Sum Entropy Difference average Difference Variance Difference Entropy Angular Second Moment Inverse Difference Inverse Difference normalized Inverse Difference moment Inverse Difference moment

			normalized Inverse variance Correlation Autocorrelation Cluster tendency Cluster Shade Cluster prominence Information correlation first Information correlation second
	Neighborhood grey tone difference matrix (NGTDM)	Spatial relationship among three or more voxels, closely approaching the human perception of the image.	Complexity Busyness Contrast Coarseness Texture strength
Higher order	Grey-level Run- Length matrix (GLRLM)	Texture in a specific direction, where fine texture has more short runs whereas coarse texture presents more long runs with different intensity values.	Short-run emphasis (SRE) Long-run emphasis (LRE) Grey-level non-uniformity (GLNU) Grey-level non-uniformity normalized Run length non-uniformity (RLNU) Run length non-uniformity normalized Low Grey-Level Run Emphasis (LGRE) High Grey-Level Run Emphasis (HGRE) Short Run Low Grey-Level Emphasis (SRLGE) Short Run High Grey-Level Emphasis (SRHGE) Long Run Low Grey-Level Emphasis (LRLGE) Long Run High Grey-Level Emphasis (LRHGE) Grey-Level Variance (GLVAR) Run-Length Variance (RLVAR) Run percentage (RP) Run Entropy
	Grey-level Size Zone Matrix (GLSZM)	Regional intensity variations of the distribution of homogeneous regions	Small Zone Emphasis (SZE) Large Zone Emphasis (LZE) Grey-Level Non-uniformity (GLNU) Grey-level non-uniformity normalized Zone-Size Non-uniformity (ZSNU) Zone-Size Non-uniformity normalized Zone Percentage (ZP)

Low Grey-Level Zone Emphasis (LGZE)
High Grey-Level Zone Emphasis (HGZE)
Small Zone Low Grey-Level Emphasis (SZLGE)
Small Zone High Grey-Level Emphasis (SZHGE)
Large Zone Low Grey-Level Emphasis (LZLGE)
Large Zone High Grey-Level Emphasis (LZHGE)
Grey-Level Variance (GLVAR)
Zone-Size Variance (ZSVAR)
Zone size entropy

3. Perspectives

3.1. Utilisation des cartes de dose de la curiethérapie

Quand on sait l'importance de la dose délivrée par la curiethérapie sur le risque de toxicité, il serait intéressant de pouvoir cumuler les cartes de dose de la radiothérapie externe et de chaque séance de curiethérapie.

Cependant, une revue récente, sur les méthodes de recalage et le cumul de dose en RTE et curiethérapie dans le cancer du col, souligne le manque de robustesse des techniques de recalage élastique pour cumuler les doses de la RTE et de la curiethérapie. Elle recommande l'addition directe des doses qui permet de fournir une estimation raisonnable de la dose totale absorbée. Cependant, en cas de gradients de dose importants en RTE (avec la RCMI et en cas de boost ganglionnaire), l'addition des contributions de dose des différentes modalités reste soumise à de grandes incertitudes [323]. Des études pour répondre à cette problématique doivent donc être menées avant de pouvoir envisager de cumuler les cartes de dose de la RTE et de la BT.

3.2. Combinaison entre les paramètres radiomiques et géométriques des cartes 2D dose/surface et les images anatomiques

Une autre solution consiste à utiliser un modèle multiparamétrique. En effet, les cliniciens estiment fréquemment le risque de complication par le biais d'un ou plusieurs paramètres des DVH. Ainsi, l'approche multiparamétrique va sélectionner plusieurs caractéristiques dosimétriques univariées significatives, ainsi que des variables médicales, et utilise un modèle avec la combinaison la plus significative [324]. On pourrait donc envisager le même type de modèle en radiomique au vu des résultats de précédentes études ayant utilisé des cartes 2D dose/surface ou l'imagerie anatomique préthérapeutique.

Chen *et al*, ont aplati la dose rectale 3D en une carte 2D dose/surface pour établir un schéma de prédiction de la toxicité de la carte de dose [325]. Bien que la carte de dose 2D néglige les doses dans le sens de l'épaisseur du rectum, elle préserve les informations spatiales sur la distribution des doses. Ils ont extraits des paramètres de texture et des paramètres de dose géométrique (PDG) (surface relative, périmètre, longueur), permettant d'évaluer la distribution spatiale des doses, et ainsi de fournir d'avantages d'informations dosimétriques géométriques et positionnelles. Ils ont montré que des paramètres avaient un meilleur pouvoir prédictif que les DVH. Des précédentes études avaient déjà montré des corrélations potentielles entre les caractéristiques spatiales de distribution la dose et la toxicité rectale [313, 314].

Une autre méthode consiste à extraire des paramètres radiomiques directement des images médicales préthérapeutiques, puis à identifier des signatures d'images spécifiques dans les tissus sains qui seront ensuite corrélées avec la toxicité radio-induite [326]. La majorité des études publiées à ce jour concernent les cancers de la tête et du cou et les cancers du poumon afin de prédire le risque de xérostomie ou de pneumopathie radique [327-331] et aucune ne s'est intéressée au cancer du col de l'utérus.

Ainsi, la combinaison des paramètres extraits des cartes 2D dose/surface et des images médicales avec nos modèles issus de la carte de dose 3D pourrait améliorer la performance des modèles de prédiction de la toxicité.

3.3. Validation sur grande cohorte

Enfin comme tout modèle, il est nécessaire de le valider sur une plus grande cohorte de patientes avant tout transfert en pratique clinique.

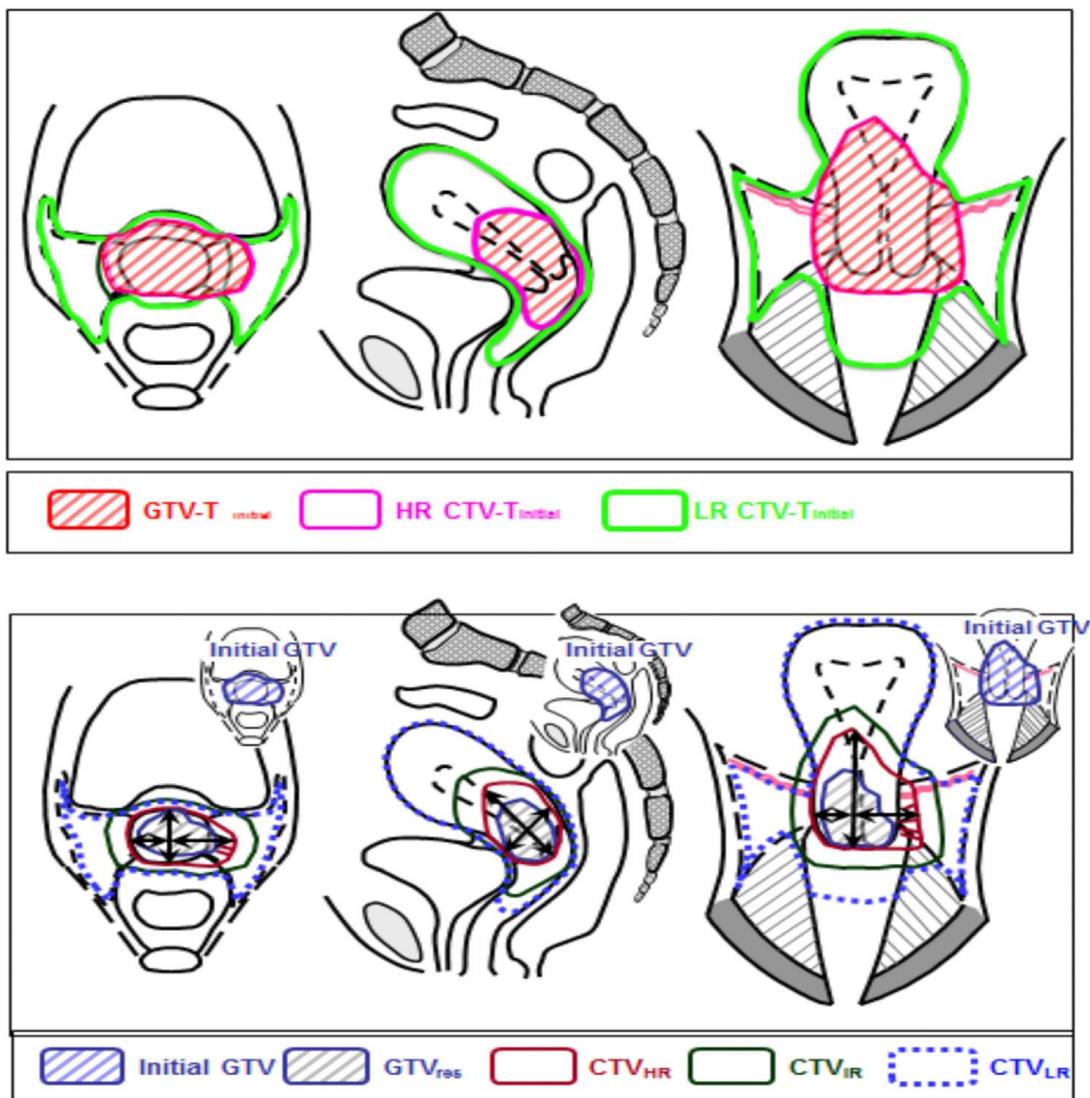
CHAPITRE 3: Optimisation de la planification de la radiothérapie

1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, la délimitation des volumes cibles se fait selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et du GYN IMRT Consortium [34, 79] et du protocole EMBRACE II [80].

Il y a notamment en curiethérapie la définition d'un CTV HR avec un objectif d'escalade de dose avec une $D_{90eq2Gy}$ supérieure à 85 Gy.

Figure 1 : volumes cibles en radiothérapie externe et en curiethérapie



1.1. Hotspots

L'augmentation de la dose est souvent limitée par la tolérance des tissus sains environnants et le risque associé de toxicité radio-induite [332-334]. À cet égard, la possibilité de définir et d'irradier plus précisément les zones à haut risque de récurrence pourrait être utile pour guider un protocole d'escalade de dose, désormais possible depuis le développement de techniques modernes telles que la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie à modulation d'intensité et surtout l'IGABT. Les tumeurs sont constituées de sous-populations de cellules hétérogènes dont on sait qu'elles sont distinctes dans l'espace au sein de la lésion. Ces zones se différencient par leur métabolisme, leur hypoxie, leur perfusion et leur prolifération, et présentent donc une radiosensibilité différente [335]. Sur la base de cette hétérogénéité intratumorale, plusieurs études ont cherché à prédire la localisation anatomique des tumeurs résiduelles ou récidivantes en utilisant l'imagerie fonctionnelle, et en particulier la ^{18}F -FDG TEP/TDM. Cela pourrait permettre une stratégie d'optimisation de la planification de la radiothérapie basée sur une escalade de dose focale pour ces sous-volumes résistants au traitement ("hotspot") sans majoration de la toxicité, c'est le principe de la radiothérapie guidée par la biologie et du "dose-painting". Il est donc crucial de pouvoir identifier ces sous-volumes de manière précise et fiable.

1.2. PseudoTDM

En radiothérapie, la réalisation d'un scanner de planification est systématique pour réaliser la dosimétrie.

Pourtant, la planification du traitement fondée uniquement sur l'IRM permettrait de réduire l'exposition des patients aux rayonnements ionisants [336], les délais et les coûts associés à la scanographie de planification [337], et enfin de simplifier et augmenter la précision de la planification du traitement. De plus, l'imagerie anatomique et fonctionnelle nécessaire à la planification du traitement pourrait être effectuée au cours de la même acquisition, ce qui réduirait les erreurs de recalage des images [338]. Cependant, les images de TDM sont nécessaires car elles fournissent les valeurs de densité électronique indispensables à la planification du traitement.

Ainsi, avant de pouvoir introduire la planification basée uniquement par IRM plusieurs défis doivent être relevés, et notamment l'élaboration de méthodes robustes pour générer avec précision des images synthétiques de TDM (pseudoTDM) à partir d'images IRM.

De nombreuses techniques ont été proposées pour générer des pseudoTDM. Les méthodes basées sur les atlas consistent généralement à effectuer un recalage élastique entre un atlas simple ou multiple préalablement développé et une image IRM test, et à estimer une carte d'atténuation par déformation de l'image [339]. Un inconvénient des méthodes basées sur l'atlas est que la précision dépend de la performance du recalage élastique, ce qui est difficile à valider dans les workflows multimodaux.

Récemment, Han a développé une approche basée sur l'apprentissage profond dans laquelle les réseaux de neurones convolutionnels (CNN) sont utilisés pour effectuer une cartographie d'image à image entre les ensembles de données d'IRM pondérées T1 et de TDM [340]. Une fois entraîné, le modèle était plus performant que les approches basées sur l'atlas pour générer des pseudoTDM. Les résultats expérimentaux ont montré que le nombre de couches (c.-à-d. la profondeur du CNN) avait un impact significatif sur la performance du CNN dans les tâches de reconnaissance d'images, ce qui suggère que plus les réseaux sont profonds plus ils sont performants [341]. Cependant, la création de

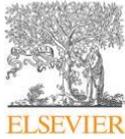
CNN plus profonds par le simple ajout de couches supplémentaires à l'architecture peut conduire à ce que l'on appelle un problème de dégradation [342]. Pour remédier à cette dégradation, on peut introduire un réseau résiduel profond (c.-à-d. ResNet) qui ajoute des connexions de raccourci, sautant ainsi une ou plusieurs couches sans ajouter de paramètres supplémentaires ou de complexité de calcul [342].

Plus récemment, des réseaux antagonistes génératifs (GAN) [343] ont été étudiés. Ce sont un autre type de modèle d'apprentissage profond qui entraîne deux réseaux concurrents simultanément : un réseau générateur pour synthétiser les données et un réseau discriminateur pour distinguer les données synthétisées des données réelles. Il a été démontré que les GAN génèrent des résultats réalistes tels que la prédiction d'objets à partir de croquis et de couleurs à partir d'images en niveaux de gris [344]. Cependant, les applications en imagerie médicale sont actuellement limitées. Nie *et al.* ont récemment présenté un réseau 3D entièrement convolutif (FCN) comme générateur de GAN avec un réseau discriminateur supplémentaire pour améliorer la nature réaliste des pseudoTDM dérivés des données d'IRM cérébrales et pelviennes. Ils ont constaté que la méthode était plus performante qu'une approche basée sur un atlas et un modèle FCN [345].

Dans ce travail, nous avons formé un GAN avec des données IRM-TDM appariées pour apprendre à générer des images pseudoTDM en utilisant des images IRM en séquence T2.

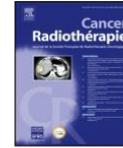
2. Resultats

2.1. IGRT



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques

Image-guided radiotherapy for gynaecological cancer

F. Lucia^{a,*}, U. Schick^a, O. Pradier^a, S. Espenel^b, R. de Crevoisier^c, C. Chargari^{b,d}

^a Service de radiothérapie, CHRU Morvan, 2, avenue Foch, 29609 Brest cedex, France

^b Département de radiothérapie, service de curiethérapie, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^c Département de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer Eugène-Marquis, 35042 Rennes, France

^d École du Val-de-Grâce, 75005 Paris, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 29 mai 2018

Accepté le 26 juin 2018

Mots clés :

Radiothérapie guidée par l'image

Cancers gynécologiques

Radiothérapie adaptative

Mouvement des organes pelviens et marges

RÉSUMÉ

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet une épargne significative en termes de dose aux organes à risque chez les patientes prises en charge pour un cancer gynécologique. Compte tenu des forts gradients de dose autour du volume cible prévisionnel, les variations anatomiques interne des organes pendant le traitement peuvent cependant entraîner un « sous-dosage » du volume cible anatomoclinique et un surdosage des organes à risque. Il est donc important de prendre en compte le mouvement et les déformations des organes pelviens et d'étudier les solutions potentielles apportées par la radiothérapie guidée par l'image. Une revue de la littérature a été effectuée en utilisant les bases de données suivantes : Medline, Embase, la bibliothèque Cochrane, Web of Science, Cinahl et Pubmed. Des stratégies de recherche appropriées aux bases de données ont été élaborées en fonction des termes relatifs à « *uterine neoplasms, image-guided radiotherapy, adaptive radiotherapy, organ motion and target volume* ». Ces études montrent que le mouvement utérin est principalement influencé par la réplétion vésicale, le mouvement cervical et de la voûte vaginale par la réplétion rectale. Les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel basées sur la population sont importantes, entraînant une inclusion inutile des organes à risque dans le volume cible prévisionnel, réduisant les avantages de la RCMI. Cependant, le mouvement des organes pelviens étant spécifique à chaque patiente, des marges de volume cible prévisionnel individualisées et des stratégies de radiothérapie adaptative semblent pouvoir assurer une couverture adéquate du volume cible tout en augmentant l'épargne des organes à risque. Dans cette étude, nous faisons une revue des différentes techniques de radiothérapie guidée par l'image utilisées et les perspectives concernant la radiothérapie adaptative.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Intensity-modulated radiation therapy reduces the dose to organs at risk in patients treated for gynecological malignancies. Given the steep dose gradients around the planning target volume, internal movement of organs during treatment may cause a planning target volume underdosage and organs at risk overdosage in case of systematic error. It is therefore important to take into account the movement of the pelvic organs and to investigate potential solutions provided by image-guided radiotherapy. A review of the literature was carried out using the following databases: Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Cinahl and Pubmed. Appropriate search strategies for each database were applied based upon the following terms "uterine neoplasms, image-guided radiotherapy, adaptive radiotherapy, organ motion and target volume". These studies show that uterine motion is mainly influenced by bladder filling and by cervix and vaginal vault motion due to rectal filling. Population-based clinical target volume-planning target volume margins are large resulting in unnecessary organs at risk inclusion within the planning target volume, reducing the benefits of intensity-modulated radiotherapy.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.lucia@gmail.com (F. Lucia).

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.011>

1278-3218/© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

As pelvic organ motion seems to be patient specific, individualised planning target volume margins and adaptive radiotherapy strategies could allow adequate coverage of the planning target volume and increase organs at risk savings. In this study, we review the different techniques of image-guided radiotherapy and the perspective of adaptive radiotherapy.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Bénéfice de la RCMI

Ces dernières années ont vu l'émergence de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) pour les cancers gynécologiques, bien que le niveau de preuve du bénéfice clinique soit encore assez faible en cas de tumeur en place. L'avantage majeur de la RCMI par rapport à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans le traitement des tumeurs malignes gynécologiques est la capacité à délivrer une dose plus faible aux tissus sains environnants [1,2] (Fig. 1) : la moelle osseuse lorsque des contraintes spécifiques lui sont appliquées, les intestins, les reins (en cas de radiothérapie lomboaortique), la moelle épinière, le rectum et la vessie, ce qui permet de réduire les effets secondaires déterministes aigus et tardifs du traitement [3–6].

En ce qui concerne le bénéfice clinique de la RCMI, Mundt et al. ont comparé rétrospectivement les dossiers de 40 et 35 patientes (avec des caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques similaires) prises en charge pour des cancers gynécologiques (en place et après chirurgie) par RCMI ou radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle respectivement. Ils ont rapporté une diminution significative des toxicités digestives mais non significative pour la toxicité urinaire [2]. Dans une étude prospective randomisée, Ghandi et al. ont comparé la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la RCMI chez 44 patientes traitées pour un cancer du col (50,4 Gy et cisplatine en concomitance), ils ont montré une diminution significative de la toxicité digestive aiguë et chronique, respectivement de 30 et 35 %, sans amélioration de la probabilité de survie sans récurrence ni de la survie globale [7] ; des résultats similaires ont été trouvés par la suite [8]. Par ailleurs, le développement des techniques de l'archthérapie volumétrique modulée est associé à une réduction du temps de traitement avec un impact potentiel à la fois pour diminuer l'impact des variations anatomiques mais aussi des conséquences potentielles sur le plan économique [9,10].

1.2. Problématique des mouvements

Avec les techniques de RCMI, se pose cependant le problème des variations anatomiques des organes pelviens à type de déplacement et de déformation. En effet, ces organes sont sujets à des changements de position et de volume au cours du traitement. En conséquence, l'anatomie pelvienne au moment de la planification de la radiothérapie peut différer de celle pendant le traitement. Ces changements peuvent correspondre à des variations de position et de forme du volume cible anatomoclinique. Les distributions de dose hautement conformationnelles obtenues par RCMI impliquent une connaissance de ces variations anatomiques intrapelviennes, en particulier du remplissage des organes sains adjacents (vessie, rectum, intestin) pour éviter des « sous dosages » du volume cible anatomoclinique et/ou un surdosage des organes à risque [11–16]. Le bénéfice de la RCMI repose donc sur une délimitation précise du volume cible anatomoclinique et la sélection d'une marge appropriée autour de ce volume pour définir le volume cible

prévisionnel. Les marges doivent être suffisamment larges pour minimiser/prévenir les « sous dosages », mais pas excessives pour ne pas perdre les avantages de la RCMI [17]. La radiothérapie guidée par l'image vise à réduire l'incertitude géométrique. À l'heure où la RCMI pour les cancers gynécologiques s'est imposée en routine, les méthodes de radiothérapie guidée par l'image les plus reproductibles et les plus applicables en pratique ne sont pas encore déterminées. Ces dernières années ont également vu par ailleurs l'émergence de la radiothérapie adaptative, qui pourrait amener à une réduction des marges permettant ainsi d'augmenter l'épargne des organes à risque et/ou d'envisager une escalade de dose.

2. Matériels et méthodes

2.1. Sources d'information et recherche

Les recherches ont été réalisées à l'aide de Medline, de premedline, d'Embase, de la bibliothèque Cochrane, de Web of Science et de CINAHL. Elles ont été développées autour des termes de « *uterine neoplasms, image-guided radiotherapy, adaptive radiotherapy, organ motion and target volume* ».

2.2. Critère d'éligibilité

Les études en anglais et en français étudiant les techniques de radiothérapie guidée par l'image et de radiothérapie adaptative au cours de la radiothérapie pour le traitement curatif des cancers gynécologiques ont été incluses.

La qualité et l'éligibilité des études ont été évaluées en utilisant trois critères :

- le spectre des patientes incluses était-il représentatif de celles dans la pratique clinique ?
- les méthodes décrites étaient-elles suffisamment détaillées pour permettre la reproductibilité de l'étude ?
- les résultats évalués correspondaient-ils aux objectifs de l'étude ?

Les résumés ont été examinés pour leur pertinence, puis une analyse complète des articles a été effectuée. L'objectif de ce travail est de passer en revue les différents protocoles de radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du col utérin.

3. Quels mouvements ?

3.1. Mouvements interfractions

Plusieurs études ont montré que les mouvements interfractions du col, étudiés par imagerie tridimensionnelle (tomographie conique, scanographie de haute énergie, IRM) ou bidimensionnelle (imagerie portale) avec repères fiduciels, étaient importants. Ainsi, il a été rapporté des moyennes de mouvements allant de 2,4 à 16 mm, 1,5 à 8 mm et 0,3 à 10 mm respectivement dans les directions antéropostérieure, supéro-inférieure et gauche-droite [18,19].

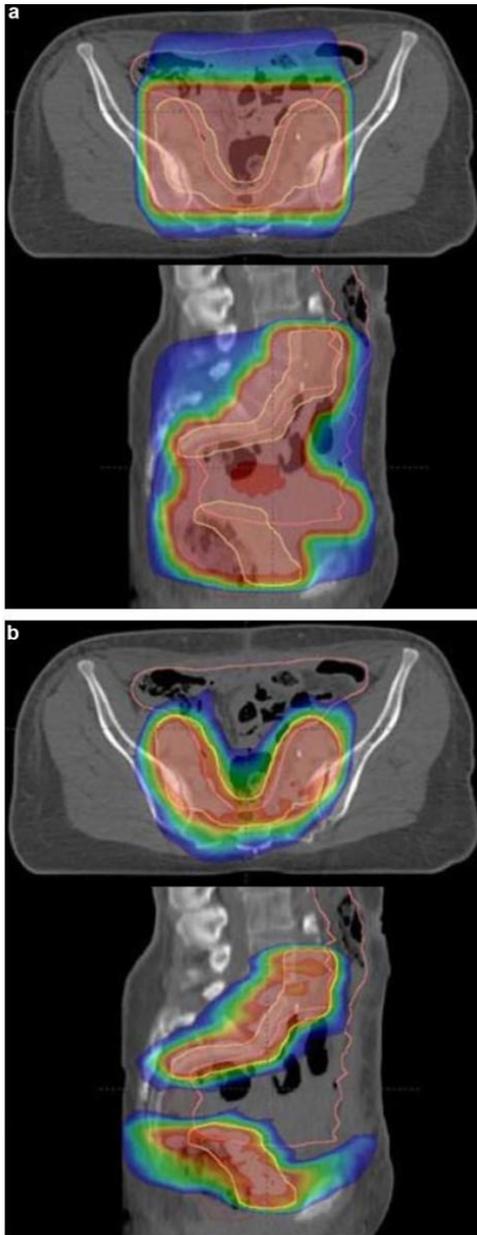


Fig. 1. Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques : comparaison de plans de traitement : a : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; b : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Dans une étude sur les variations interfractions de la position de l'utérus au cours du traitement de cancers du col utérin, il a été rapporté des déplacements moyens absolus pour l'utérus de 3,3 à 14,2 mm (maximum de 48 mm), 6,1 à 9,5 mm (maximum de 36 mm) et 0,7 à 5 mm (maximum de 28 mm), respectivement dans les directions antéropostérieure, supéro-inférieure et gauche-droite [20,21]. L'utérus peut également présenter des mouvements de rotation d'au moins 30 % chez 18 % des patientes [20]. Par ailleurs, l'amplitude de ces mouvements utérins est susceptible d'évoluer dans le temps en cours de traitement, en particulier en cas de tumeur fixée au pelvis par une atteinte paramétriale qui se désinfiltre pendant la radiothérapie, augmentant ainsi la mobilité utérine. En situation postopératoire, l'apex vaginal montre une majorité des mouvements entre les fractions en dans les directions antéropostérieure et supéro-inférieure variant en moyenne de 4 à 7 mm, mais pouvant aller jusqu'à 2,8 cm [22,23]. Enfin, concernant les aires ganglionnaires, peu de données sont disponibles quant à leur mobilité. Schippers et al. ont montré, en comparant l'IRM préthérapeutique à une IRM hebdomadaire pendant la radiothérapie externe, que les ganglions augmentaient de taille pendant les trois premières semaines de traitement puis diminuaient à partir de la 4^e semaine. Ils ont ainsi mis en évidence qu'un volume cible prévisionnel ganglionnaire autour du volume cible anatomoclinique ganglionnaire était probablement nécessaire pour assurer une couverture de 95 % avec des marges anisotropiques de 7 mm (interne), 4 mm (externe), 7 mm (antérieure), 8 mm (postérieure), 7 mm (supérieure), 9 mm (inférieure) [24].

3.2. Mouvements pendant les fractions

Peu d'études ont évalué les mouvements pendant les fractions, Chan et al. ont rapporté des déformations antéropostérieures de l'utérus moyennes de 0,13 mm (–2,8 à 2,6 mm), supéro-inférieures de 0,10 mm (–6,4 à 10,9) avec une rotation moyenne de –0,19° (–6,2 à 9,2) [11] et Heijkoop et al. ont évalué les déplacements du volume cible droite-gauche à $0,1 \pm 1,4$ mm, supéro-inférieurs à $1,8 \pm 1,5$ mm, antéropostérieurs à $-2,8 \pm 1,8$ mm [25]. L'importance du déplacement augmente avec l'augmentation du temps de traitement, d'où l'intérêt des techniques d'arcthérapie, qui permettent de diminuer ce paramètre d'incertitude.

3.3. Effets de la réplétion vésicale et rectale

Le mouvement utérin est principalement lié à la réplétion vésicale, tandis que les mouvements du vagin et du col de l'utérus sont liés au remplissage du rectum [11,12,14,15,25–29]. La mobilité de l'apex vaginal est liée aux variations de réplétion de la vessie et du rectum [22,23]. Bondar et al. ont montré que le mouvement des structures vasculaires au contact des aires ganglionnaires était lié à la réplétion vésicale, alors que la réplétion rectale n'avait que peu d'impact [26]. La réplétion vésicale a également un impact sur les doses reçues par l'intestin grêle, celles-ci diminuant avec l'augmentation du volume vésical [16]. Enfin, il faut noter que le volume vésical a tendance à diminuer en cours de traitement, notamment en situation postopératoire [30], alors que le volume rectal varie peu [11].

3.4. Régressions tumorales

Des régressions tumorales importantes ont été observées en cours de traitement, avec une diminution moyenne de 46 % (jusqu'à 100 %) du volume tumoral cervical initialement atteint à 30 Gy [31] et de 63 % (jusqu'à 87 %) à la fin du traitement [14,30,32]. Ces

régressions tumorales sont un facteur important d'incertitude de repositionnement, en particulier pour des tumeurs très exophytiques, ou en cas de régression de l'atteinte paramétriale comme décrit précédemment.

4. Quelles solutions pour prendre en compte ces mouvements ?

Beaucoup d'équipes demandent aux patientes de venir à la scanographie de planification et à chaque séance avec une vessie confortable (modérément pleine) et le rectum vide (diamètre transverse inférieur à 4 cm). Un protocole de remplissage vésical acceptable est de vider la vessie une heure avant l'examen, puis de boire 300 à 500 mL d'eau. Pour le rectum, aucun régime alimentaire n'a montré de bénéfice significatif [33].

Différentes modalités d'imagerie (imagerie portale, scanographie de haute énergie, tomographie conique, IRM) sont rapportées dans la littérature, réalisées à différentes fréquences (quotidienne, bi-hebdomadaire, hebdomadaire) [11–13,19,34–37].

4.1. Imagerie de basse énergie (kV) et repères fiduciels

4.1.1. Radiothérapie sur utérus en place

L'imagerie de basse énergie (kV) basée sur recalage osseux ne permet pas de suivre les mouvements utérins ou l'anatomie des organes à risque, et cette technique de repositionnement n'est donc pas idéale dans cette situation d'organes sujets à grande mobilité (Fig. 2). Elle est satisfaisante pour le recalage ganglionnaire. Quelques études ont utilisé des repères fiduciels (en or ou en polymère) et ont montré une bonne visualisation par imagerie portale (visualisée à 90 %) et tomographie conique (100 %) [19,27]. Cependant, des taux de perte des repères fiduciels de 14 à 42 % ont été retrouvés en raison de la régression tumorale en cours de traitement [19] et par conséquent l'utilisation de repères fiduciels ne semble pas pouvoir être recommandée en routine dans le cancer du col utérin.

4.1.2. Radiothérapie après hystérectomie

Monroe et al. ont rapporté, en utilisant des fiduciels vaginaux et un protocole de radiothérapie guidée par l'image comprenant une imagerie portale quotidienne (recalage sur les repères fiduciels) et une tomographie conique hebdomadaire (vérification de la couverture des ganglions), de faibles taux de toxicité digestive et urinaire en se comparant à la littérature [38]. Cependant, Harris et al. [22] ont rapporté des taux de perte de repères fiduciels de 25 % ne permettant pas de recommander cette pratique en routine. En outre, un recalage uniquement sur l'apex vaginal par des repères fiduciels expose au risque d'un sous-dosage des ganglions si des marges importantes ne sont pas appliquées au niveau ganglionnaire, limitant ainsi le bénéfice de la technique par irradiation digestive.

4.2. Imagerie tissus mous

L'avantage de ce type d'imagerie est la possibilité d'évaluer les réplétions rectale et vésicale ainsi que de visualiser les volumes cibles pour vérifier leur bonne couverture par l'isodose 95 % (Fig. 2).

4.2.1. Radiothérapie sur utérus en place

De Boer et al. ont publié une étude sur la pratique de la radiothérapie dans le cancer du col de 16 centres au Pays-Bas, ils ont ainsi mis en évidence que la majorité des centres (11 sur 16) pratiquaient la radiothérapie guidée par tomographie conique et que la pose de repères fiduciels n'était pratiquée que par cinq centres [39]. En effet, la tomographie conique devient l'une des méthodes les plus couramment utilisées, notamment avec les techniques d'arc-thérapie, en

permettant de fournir une information volumétrique anatomique couplée à une table à six degrés de liberté pour la correction de la position [40]. Malheureusement, aucune étude ne concernait de comparaison directe entre imagerie de basse énergie et tomographie conique dans les cancers du col utérin. Le recalage sur tissu mou pose aussi certaines difficultés en termes de définition des volumes, et ainsi trois études ont étudié la variabilité entre les observateurs. Elle a été évaluée à 1 mm, 4 mm et 4 mm pour l'IRM, la scanographie de haute énergie et la tomographie conique, respectivement [11,13,35]. L'IRM est l'imagerie de référence en ce qui concerne le pelvis féminin, mais, elle n'est pas disponible en France dans le cadre du contrôle de repositionnement en cours de radiothérapie, bien que différents outils soient en cours de développement par les constructeurs, en particulier les machines couplant un accélérateur et une IRM embarquée.

4.2.2. Radiothérapie après hystérectomie

L'utilisation quotidienne de la scanographie de haute énergie avec des repères fiduciels permet un contrôle des mouvements quotidiens et un respect de la couverture de l'apex vaginal et de l'épargne des organes à risque [22,41–43]. Monroe et al. signalaient qu'en se recalant uniquement sur l'apex vaginal un risque de « sous-dosage » du volume cible anatomoclinique ganglionnaire, ils utilisaient donc une tomographie conique hebdomadaire pour contrôler la bonne couverture des ganglions [38]. Amini et al. ont montré l'importance d'un contrôle quotidien du positionnement par tomographie conique pour les patientes obèses (indice de masse corporelle de plus de 30) car les mouvements de l'apex vaginal sont plus importants chez ces patientes [44], confirmant les résultats de Rash et al., qui avaient montré l'intérêt d'un contrôle quotidien du positionnement, notamment dans cette sous-population [45]. Jürgenliemk-Schulz et al., en utilisant une IRM hebdomadaire, ont montré que l'impact des modifications du volume rectal sur le déplacement antéropostérieurs de l'apex vaginal nécessitait probablement un contrôle quotidien [46]. En fin de compte, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses (et dans ce cas les marges devront être adaptées), ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risque [47]. Il n'existe cependant pas dans la littérature de protocole validé. Une correction de positionnement pour tenir compte des déplacements du col ou de l'utérus ou de la voûte vaginale en fonction de la réplétion des organes à risque peut entraîner une mauvaise couverture des aires ganglionnaires, qui sont moins mobiles. Ainsi, la radiothérapie guidée par l'image ne permet pas aujourd'hui de s'affranchir des incertitudes liées à la mobilité des organes et ne doit pas conduire à réduire les marges entre volume cible anatomoclinique et volume cible interne [48].

5. Quelles marges ?

La marge entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel a deux composantes, la première est liée aux mouvements intrapelviens des organes (*internal margin*, IM) et constituera le volume cible interne tumoral (qui peut être résumé par la formule $ITVT = CTVT + IM$; aucun volume cible interne n'est cependant actuellement décrit pour les ganglions alors que les ganglions sont également sujets à mouvements internes), la deuxième est liée aux incertitudes de repositionnement du patient sous l'accélérateur et constituera la « set-up margin » (SM). Ainsi cela peut être résumé par la formule $PTV = (ITV + CTVN) + SM$.

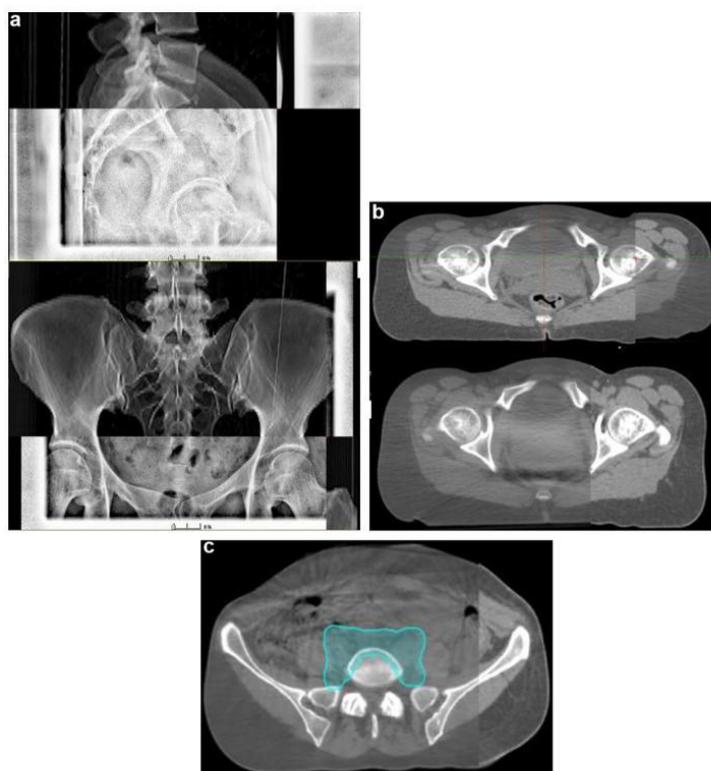


Fig. 2. Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques : exemple imagerie bidimensionnelle de basse énergie et tomographie conique pour un cancer du col en place : a : recalage osseux ; b : vérification des réplétions vésicale et rectale ; c : vérification de la bonne couverture des aires ganglionnaires.

5.1. Quelles marges pour les mouvements des organes ?

5.1.1. Marges standard

5.1.1.1. *Utérus en place.* Pour la marge entre les volumes cible anatomoclinique tumoral et interne tumoral, dans l'étude prospective multicentrique internationale EMBRACE II, lorsque le traitement est réalisé à partir de marges standard (premier niveau de radiothérapie guidée par l'image), il est recommandé de considérer des marges antéropostérieures et supéro-inférieures de 10 mm et latérales de 5 mm, avec un protocole de radiothérapie guidée par l'image quotidienne et un recalage osseux, marges devant être augmentées de 5 mm dans toutes les directions en cas d'envahissement de la partie supérieure (plus mobile) de l'utérus [33]. Il est par ailleurs recommandé dans le protocole la réalisation d'une tomographie conique quotidienne pour suivre les mouvements utérins et éventuellement réaliser une nouvelle planification en fonction de ces mouvements.

5.1.1.2. *Après hystérectomie.* Le vagin et la voûte vaginale sont mobiles en fonction de la réplétion de la vessie et du rectum, d'où la proposition du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) de créer un volume cible interne. La marge entre les volumes cible anatomoclinique tumoral et interne tumoral sera définie à partir de deux scanographies de planification acquises en situations de vessie pleine et de vessie vide [49].

5.1.2. Marges personnalisées

5.1.2.1. *Utérus en place.* Ahmad et al. ont mis en évidence qu'en suivant le protocole standard (une seule scanographie de planification avec une vessie confortable), les incertitudes de position du volume cible étaient importantes, évaluées en moyennes à $-18,3 \pm 11,2$ mm dans l'axe supéro-inférieur. Mais ils ont également montré qu'il existait une corrélation linéaire entre réplétion vésicale et position de l'utérus permettant de réduire ces incertitudes, soulignant ainsi l'intérêt de réaliser des scanners de planification à différents niveaux de remplissage vésical [14]. Ainsi, le protocole EMBRACE II (*MRI-based adaptive brachytherapy*) introduit dans un second niveau de radiothérapie guidée par l'image plus sophistiquée, la notion de volume cible interne tumoral personnalisé en utilisant les différentes modalités d'imagerie réalisées en position de traitement (scanographies de planification réalisés à différents niveaux de remplissage vésical, l'IRM et la tomographie par émission de positrons [TEP]-scanographie). Ainsi, le volume cible interne tumoral peut devenir plus représentatif de l'amplitude de mouvement attendue dans chaque cas [33] (Fig. 3). En effet, il a été observé différents profils de patientes, certaines présentant une faible mobilité du volume cible dont les marges personnalisées vont être plus petites que les marges standards permettant une plus grande épargne des organes à risque, d'autres présentant une grande mobilité du volume cible et dont les marges personnalisées vont être égales voire supérieures aux marges standard assurant une meilleure couverture du volume cible anatomoclinique. Il est

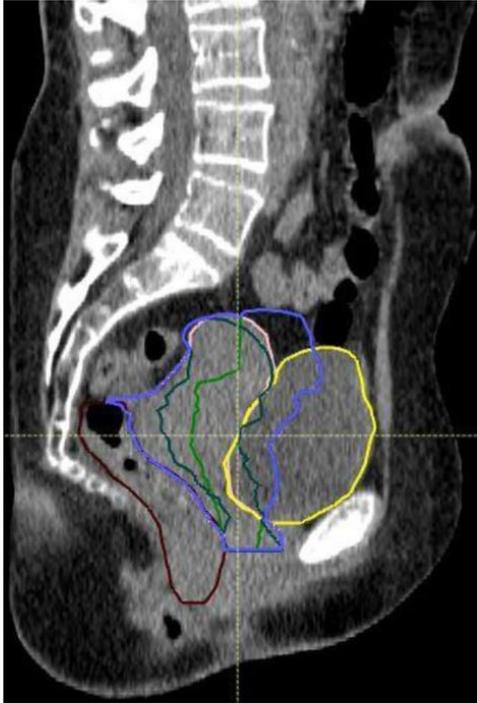


Fig. 3. Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques : exemple de création d'un volume cible interne personnalisé en fonction des différentes modalités d'imagerie. Vessie en jaune, rectum en marron, volume cible anatomoclinique d'après la scanographie de dosimétrie en rose, volume cible anatomoclinique d'après la tomographie par émission de positons en vert foncé, volume cible anatomoclinique d'après l'IRM en vert clair, volume cible interne en bleu.

également recommandé pour ce niveau de radiothérapie guidée par l'image la réalisation d'une tomographie conique quotidienne pour le repositionnement, avec corrections à partir d'un recalage osseux. Par ailleurs, la tomographie conique permet de suivre les mouvements utérins et d'envisager ici encore une nouvelle planification. Enfin, le troisième niveau de radiothérapie guidée par l'image décrit dans le protocole EMBRACE II (radiothérapie guidée par l'image avancée), repose sur une librairie individuelle de plans de traitement avec différentes marges de volume cible interne tumoral. Dans ce cas, la réalisation d'une tomographie conique quotidienne permet de choisir le plan de traitement avec le volume cible interne tumoral qui couvrira le mieux possible le volume cible anatomoclinique tumoral du jour. Cette modalité de radiothérapie guidée par l'image avancée est recommandée dans le protocole (les autres modalités plus rudimentaires étant acceptées), bien que complexe à mettre en œuvre et posant la question de la délégation de responsabilité médicale.

5.1.2.2. Après hystérectomie. Dans ce cadre, il n'existe pas de protocole avec marges personnalisées. La prise en compte des différentes imageries disponibles en situation postopératoire pourrait permettre de mieux définir les marges à appliquer.

5.2. Incertitudes de repositionnement

5.2.1. Utérus en place

Zhang et al. ont rapporté qu'une marge isotropique de 6 mm, en utilisant une tomographie conique avec recalage osseux à l'aide d'une table à six degrés de liberté chez dix patientes, permettait une bonne couverture tumorale mais moins bonne en cas de tumeur volumineuse (>7 cm) [50]. Heijkoop et al. ainsi que Patni et al. ont montré que les erreurs de positionnement du patient systématique (présente à chaque séance) et aléatoire (variable à chaque séance) étaient très faibles, avec un protocole de radiothérapie guidée par tomographie conique et recalage osseux, évalués respectivement à 1,3/0,4/0,6 et 1,4/1,0/1,1 mm (axes gauche-droite, supéro-inférieur, antéropostérieur) [25], 0,19/0,35/0,2 et 0,13/0,23/0,12 (axes gauche-droite, supéro-inférieur, antéropostérieur) [51], confirmant les données de Laursen et al. [52]. Ainsi, une marge isotropique de 5 mm pour la *setup margin* permettant de passer du volume cible interne au volume cible prévisionnel avec recalage osseux et déplacement de la table quotidiens semble raisonnable [33]. Le choix de cette marge doit s'intégrer cependant dans une réflexion plus large tenant compte des systèmes de repositionnement, des systèmes de contention, de l'expérience de l'équipe paramédicale, etc. Ces marges doivent également être validées par chaque centre, en fonction des incertitudes de repositionnement observées dans leur pratique individuelle.

On peut résumer les marges recommandées en faisant Les marges recommandées peuvent être résumées en ajoutant la marge liée aux mouvements intrapelviens des organes et celle liée aux incertitudes de repositionnement du patient (IM + SM). Soit :

- en cas de marges standard : $PTV = (ITV_s T + CTV_N) + 5 \text{ mm}$;
- en cas de marges personnalisées : $PTV = (ITV_p T + CTV_N) + 5 \text{ mm}$.

5.2.2. Après hystérectomie

Le volume cible prévisionnel est généré en considérant une marge de 7 à 10 mm ($PTV = [ITV T + CTV_N] + 7-10 \text{ mm}$) [47].

La radiothérapie guidée par l'image pratiquée en routine clinique comprenant un recalage osseux permet de réduire la *setup margin* et une vérification des réplétions vésicale et rectale surtout utile pour les marges standard du volume cible interne tumoral. Dans un objectif de réduction des marges (principalement de la marge interne), la radiothérapie adaptative semble une approche prometteuse [53].

5.3. Radiothérapie adaptative

Elle n'a été étudiée que pour les cancers du col de l'utérus en place. Plusieurs stratégies ont déjà été proposées pour prendre en compte les variations anatomiques d'une meilleure façon que par la définition d'un volume cible interne standard qui expose au risque d'un surdosage des organes à risque et/ou d'un « sous-dosage » du volume cible anatomoclinique.

5.3.1. Prise en compte de la réponse tumorale

La première méthode (évoquée précédemment) de radiothérapie personnalisée correspond à la définition d'un volume cible interne personnalisé basé sur des scanographies de planification acquies à des volumes vésicaux variables [14,26,54]. L'équipe de Bondar a évalué cette stratégie en utilisant un modèle mathématique permettant de prédire, pour une patiente donnée, la forme et la position de l'utérus et du col en fonction du volume vésical à partir de cinq scanographies de planifications. Ils ont ensuite comparé les modèles prédits à cinq scanographies réalisées à 40 Gy [26]. Leurs modèles spécifiques à chaque patiente permettaient une erreur de prédiction inférieure aux marges standard. Cependant, les auteurs ont souligné deux limites à cette méthode, la

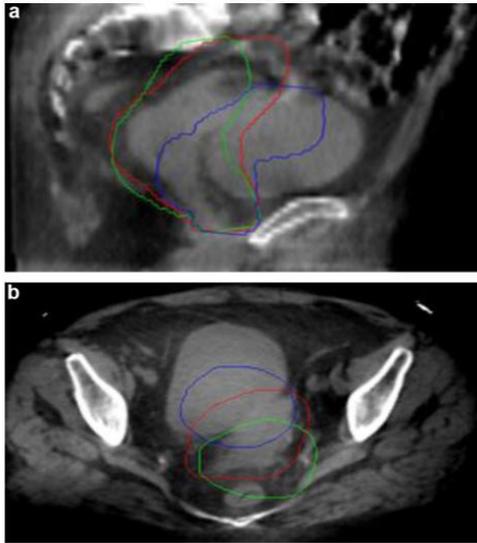


Fig. 4. Radiothérapie adaptative pour le cancer du col utérin par librairie de plans de traitement (d'après Gobeli et al. [61]). Tomographie conique montrant l'anatomie pelvienne du jour avec les trois volumes cible prévisionnels correspondant à la librairie de plans de traitement préthérapeutiques : en bleu avec vessie vide, en vert avec vessie pleine et en rouge avec vessie de volume intermédiaire. Dans ce cas le volume cible prévisionnel rouge semble le plus adapté : a : coupe sagittale ; b : coupe transverse.

première était qu'elle ne prenait pas en compte la régression tumorale apparaissant en cours de traitement pour certaines patientes évoquant l'intérêt éventuel d'une nouvelle planification, la seconde est que les patientes dont le col et l'utérus présentaient des déplacements importants nécessitaient des marges de volume cible interne importantes et pourraient bénéficier d'une technique de bibliothèque de prétraitement.

5.3.2. Nouvelle planification

La seconde méthode proposée consiste en une nouvelle planification, soit à mi-traitement, soit multiple (au maximum hebdomadaire), avec un recalage d'image élastique [55–57]. Cette stratégie est particulièrement adaptée pour prendre en compte la fonte tumorale survenant en cours de traitement, dans une approche de radiothérapie adaptative similaire à celle proposée pour les tumeurs ORL. La stratégie de nouvelle planification multiple s'est avérée ainsi être la plus efficace pour maintenir toutes les patientes avec une couverture du volume cible anatomoclinique allant jusqu'à 95 %, mais n'apportait aucun bénéfice dosimétrique pour les organes à risque [56,57]. Il ressortait de ces études dosimétriques que le meilleur moment pour une nouvelle planification serait entre la 2^e et 3^e semaine (20–30 Gy).

La troisième méthode correspond à une radiothérapie adaptative basée sur une bibliothèque de planification de prétraitement [26,53,54,58–61]. Cette stratégie consiste à générer plusieurs plans de traitement, correspondant à différents volumes cibles personnalisés, construits à partir de scanographies de planifications acquises à différents niveaux de réplétion vésicale (Fig. 4). Chaque jour de traitement, le plan de la bibliothèque s'adaptant le mieux à l'anatomie, en évaluant le volume vésical par échographie dans les premières études [53], puis en utilisant la tomographie conique, est choisi pour prendre en compte les changements anatomiques

interactions. Une alternative à cette méthode a consisté à inclure dans la bibliothèque de prétraitement, un plan de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de sauvegarde utilisé en cas de non correspondance entre les plans de RCMI disponibles et la tomographie conique [54,62,63]. Novakova et al. ont évalué le nombre optimal de plans à inclure dans la bibliothèque [64]. Pour cela, ils ont distingué, en utilisant le 99^e percentile de la distance de Hausdorff entre les points de la surface de l'utérus et du col de l'utérus dans les scanographies réalisés vessie pleine puis vide (HD99), les patientes ayant un plus ou moins grand mouvement du col de l'utérus induit par la vessie. Ils ont trouvé que pour les patientes dont le mouvement de l'utérus est modéré à important ($20 \text{ mm} \geq \text{HD99} > 30 \text{ mm}$), une bibliothèque à deux plans est suffisante, pour les patientes ayant un mouvement important ($\text{HD99} > 30 \text{ mm}$) une extension à 3 plans est nécessaire, et pour les patientes avec un mouvement extrêmement important ($\text{HD99} > 50 \text{ mm}$), une bibliothèque à quatre plans doit être envisagée. L'ensemble de ces études ont montré que cette stratégie permettait une meilleure épargne des organes à risque ainsi qu'une amélioration de la couverture du volume cible anatomoclinique. Cependant, Rigaud et al. ont montré les limites de cette stratégie de radiothérapie adaptative basée sur une librairie de plan de traitement en cas de fixation tumorale dans le pelvis (tumeur volumineuse) ou de régression tumorale en cours de radiothérapie externe, car il n'existe pas, dans ces deux cas, de corrélation entre la position du volume cible anatomoclinique et le volume vésical avant traitement [65].

5.3.3. Perspectives

Il a alors été proposé une quatrième méthode correspondant à une bibliothèque évolutive, qui consiste à enrichir une bibliothèque de prétraitement par un ou plusieurs tomographies coniques en cas de forme de volume cible anatomoclinique différente de celles existantes dans la bibliothèque. Une comparaison a été réalisée entre radiothérapie standard (basée sur une seule scanographie de planification), la radiothérapie basée sur un volume cible interne personnalisé (construit à partir de trois scanographies de planification avec trois volumes vésicaux différents), radiothérapie avec replanification à 20 Gy, et radiothérapie adaptative avec bibliothèque de prétraitement non adaptative. La moitié des patientes ont vu leur bibliothèque de prétraitement enrichie d'une à trois tomographies coniques [65]. Cette stratégie a permis d'améliorer la couverture du volume cible anatomoclinique et l'épargne des organes à risque mais permettrait également de réduire les marges du volume cible prévisionnel de 10 à 7 mm. Cependant, deux difficultés se posent, la première est la nouvelle planification sur tomographie conique. La seconde est une correction « off-line » en cas de nécessité d'implanter un nouveau plan dans la bibliothèque. Une voie de recherche serait la combinaison de la bibliothèque évolutive et d'un plan de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de secours.

Enfin, une dernière méthode serait l'utilisation du recalage pendant les fractions sur les tissus mous guidé par IRM à l'aide d'un accélérateur-IRM [66]. Cependant, cette technologie n'est actuellement pas disponible en France.

Au total, diverses stratégies de radiothérapie adaptative chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus ont été étudiées dans la littérature, mais avec un nombre limité de patientes par série, montrant un bénéfice dosimétrique mais sans aucun résultat clinique rapporté. La radiothérapie adaptative semble donc un futur prometteur dont la meilleure des stratégies reste à définir. L'étude du programme hospitalier de recherche clinique « Arcol » est en cours. Cette phase II teste une librairie de plan de traitement réalisée à deux reprises : d'une part, avant traitement et, d'autre part, à mi-traitement (20 Gy).

6. Conclusions et perspectives

Dans le cadre de la radiothérapie externe col en place, au vu de la mobilité des organes pelviens, il semble raisonnable de proposer deux scanographies de simulations (vessie pleine et vessie vide) pour déterminer un volume cible interne personnalisé, mais également un contrôle du positionnement, au mieux quotidien, pour évaluer la réplétion rectale, la bonne couverture des volumes cibles, l'épargne des organes à risque et évaluer une éventuelle régression tumorale. Cependant, l'avenir de la radiothérapie externe semble être la radiothérapie adaptative qui permettrait de réduire les marges, améliorer la précision du traitement et potentiellement envisager une escalade de dose. La meilleure stratégie de radiothérapie adaptative reste cependant à définir. En ce qui concerne la curiethérapie, le guidage par l'image (*image-guided brachytherapy*) doit maintenant être un standard.

Dans le cadre de la radiothérapie externe après hystérectomie, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur doit être réalisé au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permettent d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risque.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, Williamson J. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:855–66.
- [2] Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1330–7.
- [3] Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:516–21.
- [4] Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1388–96.
- [5] Ahmed RS, Kim RY, Duan J, Meleth S, De Los Santos JF, Fiveash JB. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:505–12.
- [6] Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, King GC, Sonnik D, Gallion H, et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. *Gynecol Oncol* 2003;91:39–45.
- [7] Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:542–8.
- [8] Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: a randomized prospective study. *Cancer Radiother* 2016;20:370–6.
- [9] Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008;89:180–91.
- [10] Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard L, Bouzid D, et al. Comparaison dosimétrique des radiothérapies conformationnelles avec modulation d'intensité par faisceaux statiques et RapidArc® des cancers du col. *Cancer Radiother* 2012;16:209–14.
- [11] Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho YB, Jaffray D, Lockwood G, et al. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1507–15.
- [12] Taylor A, Powell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2008;88:250–7.
- [13] Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM, Vo D, Jiang SB, Mundt AJ, et al. Daily online cone beam computed tomography to assess interfractional motion in patients with intact cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:273–80.
- [14] Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, Dhawal V, Quint S, De Pree I, et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: proof of principle. *Radiother Oncol* 2011;98:340–6.
- [15] Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J, Lackner G, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 1999;52:29–34.
- [16] Georg P, Georg D, Hillbrand M, Kirisits C, Potter R. Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies. *Radiother Oncol* 2006;80:19–26.
- [17] Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, Iyer R, Tucker SL, Jhingran A, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1117–24.
- [18] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, Staffurth J. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol* 2014;26:185–96.
- [19] Kaatee RS, Olofsen MJ, Verstraete MB, Quint S, Heijmen BJ. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:576–83.
- [20] Huh SJ, Park W, Han Y. Interfractional variation in position of the uterus during radiotherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:73–9.
- [21] Lee JE, Han Y, Huh SJ, Park W, Kang MG, Ahn YC, et al. Interfractional variation of uterine position during radical RT: weekly CT evaluation. *Gynecol Oncol* 2007;104:145–51.
- [22] Harris EE, Latifi K, Rusthoven C, Javedan K, Forster K. Assessment of organ motion in postoperative endometrial and cervical cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e645–50.
- [23] Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Levy L, Eifel PJ. Vaginal motion and bladder and rectal volumes during pelvic intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:256–62.
- [24] Schippers MG, Bol GH, de Leeuw AA, van der Heide UA, Raaymakers BW, Verkoijen HM, et al. Position shifts and volume changes of pelvic and para-aortic nodes during IMRT for patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2014;111:442–5.
- [25] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Mens JW, Zolnay AG, Heijmen BJ, et al. Quantification of intra-fraction changes during radiotherapy of cervical cancer assessed with pre- and post-fraction Cone Beam CT scans. *Radiother Oncol* 2015;117:536–41.
- [26] Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, Dhawal G, de Pree I, Ahmad R, et al. Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position. *Radiother Oncol* 2011;99:240–5.
- [27] Haripotepornkul NH, Nath SK, Scanderbeg D, Saenz C, Yashar CM. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2011;98:347–51.
- [28] Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, Mens JW, de Pree I, Heijmen BJ. Inter-fraction bladder filling variations and time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3-dimensional ultrasound bladder scanner. *Radiother Oncol* 2008;89:172–9.
- [29] Eminowicz G, Motlib J, Khan S, Perna C, McCormack M. Pelvic organ motion during radiotherapy for cervical cancer: understanding patterns and recommended patient preparation. *Clin Oncol* 2016;28:e85–91.
- [30] Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:235–41.
- [31] van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort CA, Jurgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:189–96.
- [32] Lim K, Chan P, Dinniwell R, Fyles A, Haider M, Cho YB, et al. Cervical cancer regression measured using weekly magnetic resonance imaging during fractionated radiotherapy: radiobiologic modeling and correlation with tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:126–33.
- [33] Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60.
- [34] Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:625–30.
- [35] Collen C, Engels B, Duchateau M, Tournel K, De Ridder M, Bral S, et al. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1590–5.
- [36] Chen W, Bai P, Pan J, Xu Y, Chen K. Changes in tumor volumes and spatial locations relative to normal tissues during cervical cancer radiotherapy assessed by cone beam computed tomography. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16:246–52.
- [37] Maemoto H, Toita T, Ariga T, Heianna J, Yamashiro T, Murayama S. Predictive factors of uterine movement during definitive radiotherapy for cervical cancer. *J Radiat Res (Tokyo)* 2017;58:397–404.
- [38] Monroe AT, Pikaart D, Peddada AV. Clinical outcomes of image guided radiation therapy (IGRT) with gold fiducial vaginal cuff markers for high-risk endometrial cancer. *Acta Oncol* 2013;52:1010–6.

- [39] de Boer P, Jurgenliemk-Schulz IM, Westerveld H, de Leeuw AAC, Davila-Fajardo R, Rasch CRN, et al. Patterns of care survey: radiotherapy for women with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2017;123:306–11.
- [40] Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, Mens JW, Osorio EM, Heijmen BJ. Residual setup errors caused by rotation and non-rigid motion in prone-treated cervical cancer patients after online CBCT image-guidance. *Radiother Oncol* 2012;103:322–6.
- [41] Ma DJ, Michaletz-Lorenz M, Goddu SM, Grigsby PW. Magnitude of interfractional vaginal cuff movement: implications for external irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1439–44.
- [42] Chopra S, Patidar A, Dora T, Moirangthem N, Paul SN, Engineer R, et al. Vaginal displacement during course of adjuvant radiation for cervical cancer: results from a prospective IG-IMRT study. *Br J Radiol* 2014;87 [20140428].
- [43] Yamamoto R, Yonesaka A, Nishioka S, Watari H, Hashimoto T, Uchida D, et al. High dose three-dimensional conformal boost (3DCB) using an orthogonal diagnostic X-ray set-up for patients with gynecological malignancy: a new application of real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol* 2004;73:219–22.
- [44] Amini A, DeWitt PE, Vinogradskiy Y, Rusthoven CG, Altunbas C, Scheffer TE, et al. Should we customize PTV expansions for BMI? Daily cone beam computerized tomography to assess organ motion in postoperative endometrial and cervical cancer patients. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21:195–200.
- [45] Rash D, Hagar Y, Cui J, Hunt JP, Valicenti R, Mayadev J. Department of Radiation Oncology UoDCCSCA: interfraction motion of the vaginal apex during post-operative intensity modulated radiation therapy: are we missing the target? *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:385–92.
- [46] Jurgenliemk-Schulz IM, Toet-Bosma MZ, de Kort GA, Schreuder HW, Roesink JM, Tersteeg RJ, et al. Internal motion of the vagina after hysterectomy for gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2011;98:244–8.
- [47] Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre. *Cancer Radiother* 2016;20:S189–95.
- [48] Wagner A, Jhingran A, Gaffney D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: hope, hype or hyperbole? *Gynecol Oncol* 2013;130:229–36.
- [49] Small Jr W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428–34.
- [50] Zhang X, Shan GP, Liu JP, Wang BB. Margin evaluation of translational and rotational set-up errors in intensity modulated radiotherapy for cervical cancer. *SpringerPlus* 2016;5:153.
- [51] Patni N, Burela N, Pasricha R, Goyal J, Soni TP, Kumar TS, et al. Assessment of three-dimensional setup errors in image-guided pelvic radiotherapy for uterine and cervical cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography and its effect on planning target volume margins. *J Cancer Res Ther* 2017;13:131–6.
- [52] Laursen LV, Elstrom UV, Vestergaard A, Muren LP, Petersen JB, Lindegaard JC, et al. Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2012;105:220–5.
- [53] Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawal G, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1617–23.
- [54] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673–9.
- [55] Lim K, Stewart J, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:147–54.
- [56] Oh S, Stewart J, Moseley J, Kelly V, Lim K, Xie J, et al. Hybrid adaptive radiotherapy with on-line MRI in cervix cancer IMRT. *Radiother Oncol* 2014;110:323–8.
- [57] Stewart J, Lim K, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:350–8.
- [58] Langerak T, Heijkoop S, Quint S, Mens JW, Heijmen B, Hoogeman M. Towards automatic plan selection for radiotherapy of cervical cancer by fast automatic segmentation of cone beam CT scans. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2014;17:528–35.
- [59] Seppenwoolde Y, Stock M, Buschmann M, Georg D, Bauer-Novotny KY, Potter R, et al. Impact of organ shape variations on margin concepts for cervix cancer ART. *Radiother Oncol* 2016;120:526–31.
- [60] van de Schoot A, de Boer P, Visser J, Stalpers LJA, Rasch CRN, Bel A. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy. *Acta Oncol* 2017;56:667–74.
- [61] Gobeli M, Simon A, Getain M, Leseur J, Lahlou E, Lafond C, et al. Bénéfice de la radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour les cancers du col utérin ? *Cancer Radiother* 2015;19:471–8.
- [62] Buschmann M, Majercakova K, Sturza A, Smet S, Najjari D, Daniel M, et al. Image guided adaptive external beam radiation therapy for cervix cancer: evaluation of a clinically implemented plan-of-the-day technique. *Z Med Phys* 2017 [S0939-3889(17)30055-7].
- [63] Tilly D, van de Schoot A, Grusell E, Bel A, Ahnesjo A. Dose coverage calculation using a statistical shape model-applied to cervical cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2017;62:4140–59.
- [64] Novakova E, Heijkoop ST, Quint S, Zolnay AG, Mens JWM, Godart J, et al. What is the optimal number of library plans in ART for locally advanced cervical cancer? *Radiother Oncol* 2017;125:470–7.
- [65] Rigaud B, Simon A, Gobeli M, Lafond C, Leseur J, Barateau A, et al. CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT. *Med Phys* 2018;45:1379–90.
- [66] Kerkhof EM, van der Put RW, Raaymakers BW, van der Heide UA, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ. Intrafraction motion in patients with cervical cancer: the benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiother Oncol* 2009;93:115–21.

2.2. Hotspots



Use of Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT to Identify Initial Sub-Volumes Associated With Local Failure After Concomitant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer

OPEN ACCESS

Edited by:

Tone Frost Bathen,
Norwegian University of Science and
Technology, Norway

Reviewed by:

Ingrid Haldorsen,
Haukeland University
Hospital, Norway
Caroline Rousseau,
Institut de Cancérologie de l'Ouest
(ICO), France

*Correspondence:

François Lucia
francois.lucia@gmail.com

†ORCID:

François Lucia
orcid.org/000000-0001-7286-1350

‡These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Cancer Imaging and Image-directed
Interventions,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 14 February 2020

Accepted: 09 April 2020

Published: 07 May 2020

Citation:

Lucia F, Miranda O, Abgral R,
Bourbonne V, Dissaux G, Pradier O,
Hatt M and Schick U (2020) Use of
Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT to Identify
Initial Sub-Volumes Associated With
Local Failure After Concomitant
Chemoradiotherapy in Locally
Advanced Cervical Cancer.
Front. Oncol. 10:678.
doi: 10.3389/fonc.2020.00678

François Lucia^{1,2*†}, Omar Miranda¹, Ronan Abgral³, Vincent Bourbonne^{1,2},
Gurvan Dissaux^{1,2}, Olivier Pradier^{1,2}, Mathieu Hatt^{2†} and Ulrike Schick^{1,2†}

¹ Radiation Oncology Department, University Hospital, Brest, France, ² LaTIM, INSERM, UMR 1101, Univ Brest, Brest, France, ³ Nuclear Medicine Department, University Hospital, Brest, France

Introduction: Locally advanced cervical cancer (CC) patients treated by chemoradiotherapy (CRT) have a significant local recurrence rate. The objective of this work was to assess the overlap between the initial high-uptake sub-volume (V1) on baseline ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scans and the metabolic relapse (V2) sites after CRT in locally advanced CC.

Methods: PET/CT performed before treatment and at relapse in 21 patients diagnosed with LACC and treated with CRT were retrospectively analyzed. CT images at the time of recurrence were registered to baseline CT using the 3D Slicer TM Expert Automated Registration module. The corresponding PET images were then registered using the corresponding transform. The fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm was implemented using 3 classes (one for the background and the other two for tumor) in PET1 to simultaneously define an overall tumor volume and the sub-volume V1. In PET2, FLAB was implemented using 2 classes (one for background, one for tumor), in order to define V2. Four indices were used to determine the overlap between V1 and V2 (Dice coefficients, overlap fraction, $X = (V1 \cap V2)/V1$ and $Y = (V1 \cap V2)/V2$).

Results: The mean (\pm standard deviation) follow-up was 26 ± 11 months. The measured overlaps between V1 and V2 were moderate to good according to the four metrics, with $0.62-0.81$ (0.72 ± 0.05), $0.72-1.00$ (0.85 ± 0.10), $0.55-1.00$ (0.73 ± 0.16) and $0.50-1.00$ (0.76 ± 0.12) for Dice, overlap fraction, X and Y, respectively.

Conclusion: In our study, the overlaps between the initial high-uptake sub-volume and the recurrent metabolic volume showed moderate to good concordance. These results now need to be confirmed in a larger cohort using a more standardized patient repositioning procedure for sequential PET/CT imaging, as there is potential for RT dose escalation exploiting the pre-treatment PET high-uptake sub-volume.

Keywords: PET/CT, cervical cancer, chemoradiotherapy, hotspots, personalized targeted treatment

INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) is the third most frequent cancer in the world and is responsible of more than 270,000 deaths annually (1). Diagnosis is made at a locally advanced stage in 70–80% of patients (2), for whom the standard of care consists of pelvic external beam radiotherapy (EBRT) combined with cisplatin-based chemotherapy, and followed by brachytherapy (BT) (3). However, despite recent advances in cervical cancer management especially in image-guided radiotherapy, ~40% of patients will present a recurrence after curative intent treatment, and eventually die of disease (4).

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is recommended in the CC initial staging (5) or in case of recurrent disease and could play an interesting role in treatment response assessment as well (6, 7). The intensity of ¹⁸F-FDG uptake may also constitute a potential diagnostic and prognostic factor: pre-treatment maximum standardized uptake value (SUV_{max}) has been shown to be significantly associated with the presence of synchronous lymph nodes metastasis, and to be independently correlated with recurrence and survival in a retrospective monocentric cohort of 149 patients (8). However, the role of PET for the radiotherapy planning and particularly for volume delineation has not been as extensively investigated in patients with CC as in other sites such as head and neck (9–13). Currently the determination of the gross tumor volume (GTV, corresponding to the primary tumor) and the clinical target volume (CTV) are based on magnetic resonance imaging (MRI) only. An individualized internal target volume of the tumor (ITV-T) is now also recommended based on target motion due to variable bladder and rectum filling as visualized on multiple pre-treatment CT imaging (14).

Pre-treatment high ¹⁸F-FDG uptake sub-volumes of tumors measured on PET/CT have been suggested as potential preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy (CRT) in several tumor types including non-small cell lung cancer (15), rectal cancer (16), head and neck cancer (17, 18) and esophageal cancer (19) with variable levels of validation, but not in locally advanced CC (LACC) yet (20).

Our aim was to quantify the spatial overlap between recurrent metabolic disease with the more active baseline intratumoral regions in patients with LACC treated with CRT, since these metabolic tumor sub-volumes defined on the pre-treatment ¹⁸F-FDG PET images could then be relied upon for a more tailored approach including personalized dose distribution and/or escalation.

MATERIALS AND METHODS

Patients

All patients with histologically proven locally advanced CC, staged IB1-IVA [FIGO 2009 definition (21)] and treated at our

Abbreviations: BT, brachytherapy; CC, cervical cancer; CRT, chemoradiotherapy; CTV, clinical target volume; FLAB, fuzzy locally adaptive Bayesian; GTV, gross tumor volume; ITV-T, internal target volume of the tumor; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; MRI, magnetic resonance imaging; OF, overlap fraction; OAR, organ at risk; OSEM, ordered subsets expectation-maximization; RT, radiotherapy; SUV_{max}, maximum standardized uptake value.

institution with definitive curative CRT and subsequent BT from September 2012 to December 2016 and who developed a local recurrence during the follow-up were included in this retrospective study. Available ¹⁸F-FDG PET/CT was mandatory. Patients with a history of chemotherapy or RT and/or metastatic disease were excluded. All patients underwent an initial ¹⁸F-FDG PET/CT before treatment as part of their initial staging (PET1), as well as at the time of local recurrence (PET2).

Collected data included age and date of diagnosis, histology, FIGO stage, presence of positive lymph nodes on ¹⁸F-FDG PET/CT, tumor size as evaluated on MRI, EBRT, and BT dose, date and site of recurrence, as well as date and status at last follow-up. Three types of recurrence were defined: local (vaginal and/or cervical), regional (pelvic/para-aortic), or distant (upper abdominal and/or extra-abdominal) (22).

All patients provided signed permission for the use of their clinical data for scientific studies and informed consent for the anonymous publication of data. Here, we considered patients with local recurrence included in a previous study that was approved by the local institutional review board approved this study (29BRC18.0015) (20, 23).

Imaging

PET/CT Acquisition

Scans were performed on a Biograph mCT S64 (SIEMENS Healthineers Medical Solutions, Knoxville, TN, United States) for all patients. Standard preparation included at least 4 h of fasting and a serum blood glucose level <7 mmol/L before tracer administration. PET acquisitions were carried out ~60 min after injection of ~3 MBq (0.8 Ci)/kg of ¹⁸F-FDG (23).

The Biograph scanner is a 64-slice multidetector-row spiral CT with a transverse field of view of 70 cm. Standard CT parameters were used: collimation of 16 × 1.2 mm², pitch 1, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 80 mAs. 3D PET data were reconstructed using an ordered subsets expectation-maximization (OSEM) algorithm (2 iterations, 8 subsets, TrueX 5 point spread function + time of flight) (23).

Treatment

International guidelines were used to delineate the CTV, the planning target volume (PTV), and organs-at-risk (24). Treatment consisted of three-dimensional conformal radiotherapy (3DRT) (*n* = 15) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) (*n* = 6) delivered using a linear accelerator (ONCOR™ Digital Medical Linear Accelerator from Siemens® Medical Solutions, Inc or a TrueBeam STx Novalis Linear Accelerator) (23).

A pelvic EBRT or extended-field RT to the para-aortic zone using high-energy photons (18 MV), depending on the staging, at a dose of 45–50.4 Gy using standard fractionation was delivered to all patients. In patients with pelvic or para-aortic lymph node involvement, a targeted image-guided boost was delivered at a dose of 50.4–54 Gy to the affected lymph nodes (*n* = 4). Patients received 3–4 fractions of MRI-guided high dose rate (HDR) intracavitary BT every 4 days, started 1 week after the end of EBRT. The prescribed dose was 6–7 Gy for high-risk BT. The dose constraints applied were the following: CTV-HR D90 (EQD2₁₀) ≥ 85 Gy, CTV-IR D90 (EQD2₁₀) ≥ 65 Gy,

GTV D98 (EQD2₁₀) ≥ 90 Gy, D2 cm³ of bladder < 90 Gy, D2 cm³ of rectum < 75 Gy, and D2 cm³ of sigmoid/bowel < 75 Gy (14). The ICRU (International Commission of Radiation Units) reference dose at the recto-vaginal site has to be < 75 Gy. No delay or interruption of EBRT was observed due to low acute toxicity (median duration of EBRT, 49 days; range, 47–51 days). Concomitant chemotherapy consisted of 4–6 cycles of cisplatin (40 mg/m²) weekly or carboplatin (AUC 2) for patients with renal failure (23).

Follow-up

Follow-up was performed alternatively by the radiation oncologist and the gynecologist and consisted of a physical examination every 3 months for 2 years, then twice a year until 5 years after treatment, then annually. The initial assessment 3 months after treatment was done with MRI and PET/CT, then a CT scan every 6 months until 2 years after the end of treatment was performed. A new imaging check-up was performed only if clinically indicated thereafter (23).

Overlap

PET/CT Registrations

For each patient, a rigid registration of the pre- and recurrence-CT data sets was performed using the 3D Slicer TM Expert Automated Registration module (25) optimized with the Mattes mutual information metric (26). The transform was initialized with a registration of the two centers of mass of the images. The obtained transform was then applied to the corresponding PET. In case of obvious misalignments, manual adjustments were allowed (Figure 1 and Supplementary Material).

V1 and V2 Determination

Determination of volumes was carried out on PET images only. Functional uptakes derived from pre- and post-treatment (at the time of recurrence) PET (denoted as PET1 and PET2) hereinafter referred to V1 and V2 were obtained, respectively. In most previous studies (15–17, 19), only combinations of arbitrary thresholds of %SUV_{max} were used to quantify the overlaps between V1 and V2. This approach was recently highlighted as potentially leading to biased overestimated overlaps, especially when the true overlap is small or non-existent (27). It is thus advocated to rely rather on a more robust and accurate approach for the delineation of V1 and V2. We chose the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm previously validated for automatic delineation of both whole tumor and high uptake sub-volume (28, 29). Indeed, in the absence of ground-truth and based on previous results, FLAB was assumed to provide more accurate and robust volumes compared to fixed thresholds (29, 30). As in the previous study (27), FLAB was applied using 3 classes (one for the background and the other two for tumor) in PET1 to simultaneously define an overall tumor volume and V1 (the high-uptake sub-volume) (29). In PET2, FLAB was applied using 2 classes (one for background, one for tumor) in order to define V2 (31). SUV_{max}, SUV_{mean} and total lesion glycolysis (TLG) values were recorded on both PET1 and PET2.

Overlap Analysis

The indices used to quantify the overlap between V1 and V2 were the Dice coefficient, the overlap fraction (OF) and the intersection of volumes V1 and V2 divided by V1 (X) or V2 (Y). Although they were used in most previous studies (15–17, 19), Jaccard coefficients were not included in the present work, as they provide redundant ranking with Dice.

$$\text{Dice} = 2 \times \frac{V_1 \cap V_2}{V_1 + V_2}, \text{OF} = \frac{V_1 \cap V_2}{\min(V_1, V_2)},$$

$$X = \frac{V_1 \cap V_2}{V_1}, \text{and } Y = \frac{V_1 \cap V_2}{V_2}.$$

These four metrics range between 0 and 1: very low (0–0.2); low (0.21–0.4); moderate (0.41–0.60); good (0.61–0.80), and very good concordance (0.81–1.0) (32).

RESULTS

Patient and Tumor Characteristics

Twenty-one patients were included. Patients' characteristics are shown in Table 1. The mean ± SD follow-up was 26 ± 11 months. At the time of analysis, 11 patients were still alive and 10 had died from the disease. Among the 21 patients, 8 had an isolated local recurrence, 8 had local and nodal recurrences, and 5 had local and distant recurrences. As new biopsies were not performed in the 5 patients having distant metastases, pathological confirmation of the local recurrence was available in 16 patients (76%) only. All patients had a MRI and a PET (PET2) at the time of relapse. PET2 was performed 6 ± 4 months after the end of treatment.

Registration Procedure and Tumor Volumes

A manual correction was required in 10 patients due to significant anatomical variations due to variations in bladder and/or rectum filling.

According to FLAB, the mean entire tumor volume on PET1 was 41.9 ± 31.6 cm³ and was significantly larger than the mean high-uptake sub-volumes (V1) of 18.2 ± 13.5 cm³ (*p* < 0.01). V2 volumes on PET2 were 15.1 ± 13.5 cm³ (Figure 2). Seven patients (33%) had a V2 larger than V1. As noted earlier, in cases where the volume of recurrence is measured as greater than the high uptake pre-treatment subvolume, the overlap analysis is no longer relevant (27). In these situations, V2 would likely include a large part (or even the whole) of pre treatment volume and most likely all of the highly absorbent sub-volume, resulting in biased overlap measures. It would also be unnecessary to use this candidate PET sub-volume for dose escalation, as this would either mean increasing the total pre-treatment volume or a sub-volume that would not cover the overall relapse volume (V2) (27).

Mean SUV_{max}, SUV_{mean} and TLG values were 19.5 ± 7.4, 6.6 ± 2.9, and 286.4 ± 281.5 g on PET1 and 21.3 ± 9.9, 8.9 ± 4.1, and 185.7 ± 278.4 g on PET2, respectively (Table 1, Supplementary Material). There were no significant differences between values on PET1 and PET2.

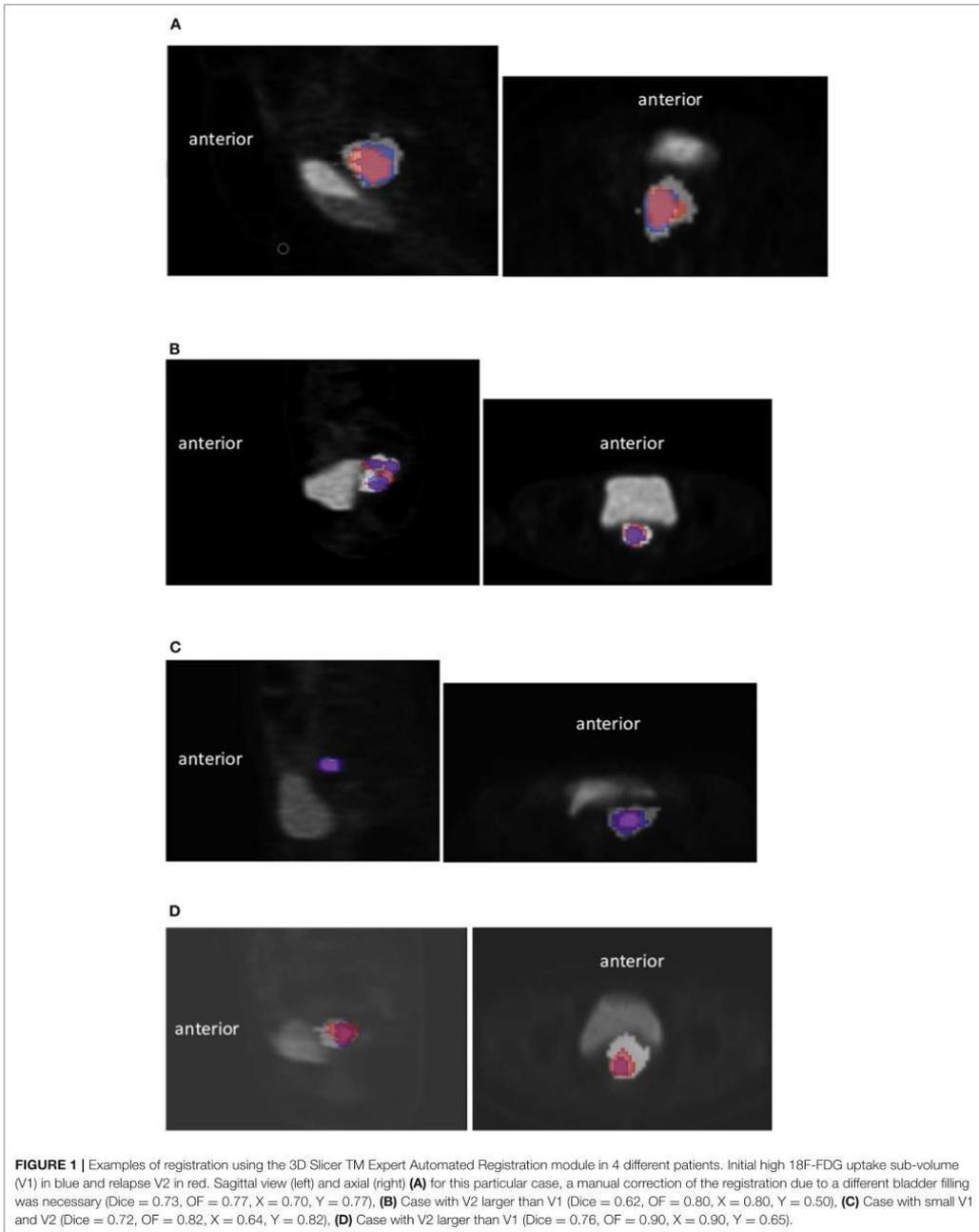


TABLE 1 | Patients' characteristics.

	N = 21	%
Age median (range)	54 (32–79)	
FIGO stage		
IB1	1	5
IB2	1	5
IIA	1	5
IIB	12	56
IIIA	1	5
IIIB	3	14
IVA	2	10
Histology		
Squamous carcinoma	17	81
Adenocarcinoma	3	14
Adenosquamous carcinoma	0	0
Clear cell carcinoma	1	5
Lymph node involvement		
Uninvolved	9	43
Involved	12	57
Pelvic	8	67
pelvic and para-aortic	4	33
Treatment		
3D-CRT	15	71
IMRT	6	29
EBRT dose median (range)	45 (45–54)	
BT dose median (range)	24 (21–26)	
PET1 (mean)		
SUV _{max}	19.5 ± 7.4	
SUV _{mean}	6.6 ± 2.9	
TLG	286.4 ± 281.5g	
PET2 (mean)		
SUV _{max}	21.3 ± 9.9	
SUV _{mean}	8.9 ± 4.1	
TLG	185.7 ± 278.4g	

FIGO, international federation of gynecology and obstetrics; 3D-CRT, three-dimensional conformal radiotherapy; IMRT, intensity-modulated photon radiotherapy; EBRT, external beam radiotherapy; BT, brachytherapy; SUV_{max}, maximum standardized uptake value; SUV_{mean}, mean standardized uptake value; TLG, total lesion glycolysis.

Overlaps Between the Initial High-Uptake Sub-Volume (V1) and Recurrence Volume (V2)

A good overlap was found between the initial high-uptake sub-volume (V1) and recurrence volume (V2) for the 21 patients. median values for Dice, OF, X and Y were 0.73 (range, 0.62–0.81), 0.82 (range, 0.72–1.00), 0.70 (range, 0.55–1.00), and 0.75 (range, 0.50–1.00).

As expected, the 4 metrics were slightly different when excluding the 7 patients with a higher V2 than V1, with high and consistent values for all 4 metrics. The median values for Dice, OF, X, and Y were 0.72 (range, 0.63–0.75) (Figure 3), 0.81 (range, 0.73–1.00), 0.65 (range, 0.51–0.71), and 0.81 (range, 0.72–1.00), respectively.

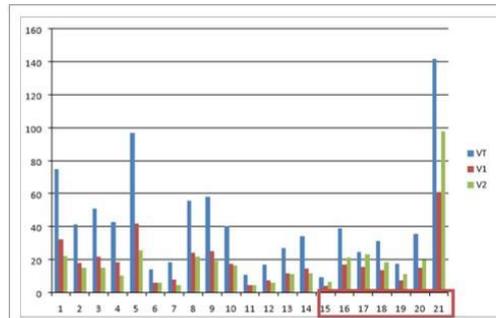


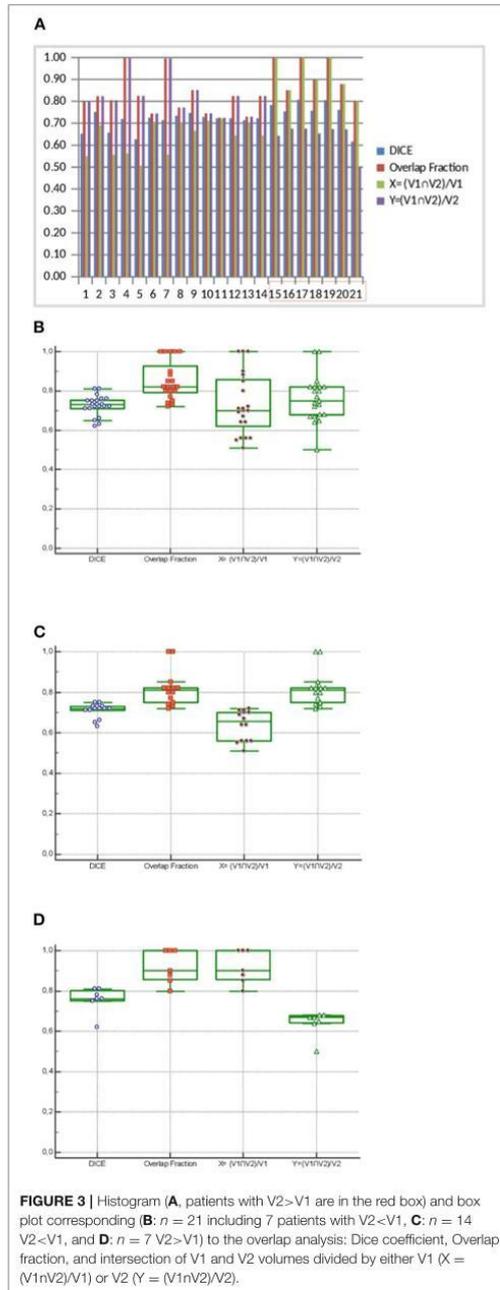
FIGURE 2 | Histogram of volume values (in cc) delineated on initial and recurrence PET scans. VT is the initial tumor volume, V1 is the initial high-uptake sub-volume, and V2 is the recurrence volume (patients with V2 > V1 are in the red box).

DISCUSSION

Our study suggested that the initial high-uptake sub-volume on baseline PET/CT images is at higher recurrence risk. These areas should be included in the high risk CTV during BT and their identification could also allow for an additional PET-guided boost during EBRT.

To our knowledge, no other studies have shown that FDG hotspots on pretreatment FDG PET/CT can detect tumor areas at high risk of recurrence in locally advanced cervical cancers. Our results concur with previous studies in others cancers sites (15–17, 19). Indeed, two recent studies conducted by Calais et al. (19, 33) tested several combinations of threshold values and showed that the overlaps were estimated to be sufficiently high to justify radiotherapy planning optimization in patient with NSLSC and esophageal cancer. In 17 patients with a local relapse of lung cancer, the subvolumes defined on pretreatment PET/CT scans with 70–90% SUV_{max} thresholds were in good overlap with the recurrent volume at a 40% SUV_{max} threshold (OF indices 0.60–0.80) (33).

In 35 patients with a local relapse of esophageal cancer, the subvolumes delineated on initial PET/CT with a 30–60% SUV_{max} threshold were in good to excellent agreement with the relapse volume using a threshold of 90% SUV_{max} (OF indices 0.61–0.89) (19). Authors therefore suggested to use a 70% (for lung tumor) and 60% (for esophageal tumor) SUV_{max} threshold to identify subvolume of high ¹⁸F-FDG uptake on pretreatment PET/CT scans as the target areas for potential radiotherapy dose boosting. With this hypothesis, Thureau et al. (34) has recently assessed the feasibility of a FDG PET-guided dose escalation with IMRT in 21 non squamous cell lung carcinomas (RTEP5 trial, NCT01576796). In using a boost to FDG hotspot delineated with 70% SUV_{max} threshold on primary tumor, the mean dose to planning target volume was 72.5 ± 0.25 Gy and the dose/volume (D/V) constraints to organ at risk (OAR) were respected.



Similar findings using the same approach were also obtained in 24 patients with rectal cancer, although elastic transform was used to register PET/CT images, which is likely to have biased the overlap analysis by deforming tumor volumes (16).

In two other studies focusing on head and neck cancer, the overlaps were lower and showed only a moderate agreement [0.52–0.43 in 19 patients (17) and 0.52–0.39 in 38 patients (18)]. These findings were attributed to sub-optimal registration and the lack of contention device and positioning protocol to harmonize pre-treatment and post-treatment acquisitions. It is also probably explained by the upper aero-digestive tract anatomic subsite that is strongly impacted by treatment in terms of tissues distortions, making the registration process more difficult. Beaumont et al. (35) recently proposed to use voxel to voxel radiomic analysis to improve LR sites prediction. They showed that a combination of 15 textural and spatial location parameters allowed a better prediction of the GTV failure than a regional analysis, although 11 patients out of 26 were not analyzed due to lack of accurate registration and only cross-validation could be performed.

However, it should be emphasized that most of these studies used combinations of arbitrary fixed thresholds. Fixed thresholding of PET intensities has been shown to lack both accuracy and robustness (28, 30). Such an approach can lead to artificially overestimate (or underestimate) overlap, especially when it is actually small or even non-existent (27). For instance, a 70 or 90% SUV_{max} threshold is likely to generate very small volumes that usually underestimate the true size of the residual uptake, while a threshold of 40% may not be appropriate either, resulting in an overestimation of the uptake, especially for small, low-contrast uptakes (36). This issue of biased overlap estimation adds to the already important physical (PET1 and PET2 registration issues) and biological (the actual biological overlaps between high uptake pre-treatment sub-volumes and the areas of future recurrence after treatment,) uncertainties. In order to rigorously investigate this hypothesis, it is therefore crucial to rely on more robust and accurate determination of functional volumes in both pre-treatment and post-treatment PET images. To accomplish this, a number of automatic methods have been validated and all of them can provide more accurate results for $V2$ compared to fixed thresholds. The determination of $V1$ is however more complex, since the aim is to delineate a high-uptake sub-volume instead of the entire uptake. This is why we chose FLAB for the present work since it has been developed and rigorously validated specifically for the task of determining automatically and simultaneously both the entire volume and the high uptake tumor sub-volume (29). The definition of the overall residual uptake in PET2 using 2 classes also provided a more robust and accurate definition of its spatial extent, given the demonstrated robustness of FLAB for smaller and lower contrast uptakes in comparison of fixed thresholds approaches (28, 31). In this study, we used a validated automatic segmentation method to reduce manual input and increase consistency. Although FLAB is not freely available, other equally efficient PET segmentation tools are available in clinical routine, such as improved adaptive

thresholding (37) or gradient-based method (36), so our results could be reproduced by others.

Our study has several limitations. It is monocentric and retrospective, with a small number of patients. However, local relapse after treatment for locally advanced CC are not common. We also included 13 patients with local recurrence along with distant or regional recurrences, and this could bias the results. Indeed, the primary tumor recurrence may have a different biological behavior when it is associated with metastases (38), and this could translate into different imaging characteristics. Additionally, only primary tumors were analyzed. Moreover, despite the use of a validated automatic registration method [the 3D Slicer TM Expert Automated Registration module (25) optimized with the Mattes mutual information metric (26)], manual correction was required in 10 patients due to significant anatomical variations related to variations in bladder and/or rectum repletion. These corrections can lead to intra- or inter-observer variabilities.

Dice coefficients are more sensitive to the differences in sizes of the two compared volumes, whereas OF leads usually to higher values due to the use of the smallest volume in the denominator. This means that “valid” values can be obtained for these indices even if the volumes being compared are not accurate and their overlap is not spatially valid (in terms of absolute volume or location/form) (27). But in our study V1 and V2 were not very different, which limits the risk of overestimation. We also included 2 other indices, X and Y, to minimize this bias and the four metrics provided a rather consistent evaluation of the overlaps.

Another important bias are the volumes: if functional uptakes derived from pre-treatment PET are larger than those derived from post-treatment PET, it may bias at least partly the reported overlaps toward artificially higher values. In our cohort, seven patients (33%) had a V2 larger than V1. These patients had the same treatment characteristics and outcome than the other 14 patients with V2 < V1. Our results still show a good overlap between V2 and V1 after excluding them.

Beyond these potential sources of bias, identifying ¹⁸F-FDG hotspots on initial ¹⁸F-FDG PET/CT is a promising approach for personalized treatment in patients undergoing CRT, but, actually, it can not be implemented in clinical practice. Indeed, limitations regarding the reproducibility and robustness of the process has to be improved.

Our previous results suggest that 2 radiomic features in ¹⁸F-FDG PET and in ADC maps from Diffusion-weighted MRI (DWI MRI) are highly predictive of the efficacy of CRT in the treatment of CC (23, 39). Indeed, high values of these

parameters are associated with worse outcome, confirming that more heterogeneous tumors have a poor prognosis. These results can be used to personalize treatment. The present work provides additional information and BT dose escalation to pre-therapeutic identified hotspots in patients at high risk of isolated loco-regional relapse could be investigated in clinical trials.

CONCLUSION

Areas with high ¹⁸F-FDG uptake on pretreatment PET/CT can identify tumor sub-volumes that are at high risk for recurrence in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiotherapy followed by brachytherapy. The identification of such ¹⁸F-FDG hotspots could justify a personalized targeted treatment in the future to decrease the risk of local recurrence. Further larger prospective studies are needed to confirm and externally validate these observations.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité éthique Centre Hospitalier Universitaire de Brest. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FL: clinical experiment in cervical cancer and PET, study design, image analysis, statistical analysis, manuscript writing/editing. OM: clinical experiment, manuscript writing/editing. RA: experiment in PET using, manuscript writing/editing. VB, GD, and OP: clinical experiment in cervical cancer and PET, manuscript writing. MH: experiment in PET using, statistical analysis, manuscript writing/editing, image analysis. US: clinical experiment in cervical cancer and PET, manuscript writing/editing.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00678/full#supplementary-material>

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. (2015) 136:E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210
2. SEER Data. *Surveillance, Epidemiology and End Results*. (2018) Available online at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
3. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C. [Place of radiotherapy and surgery in the treatment of cervical cancer patients]. *Cancer Radiother*. (2019) 23:737–44. doi: 10.1016/j.canrad.2019.07.151
4. Bachtary B, Boutros PC, Pintilie M, Shi W, Bastianutto C, Li JH, et al. Gene expression profiling in cervical cancer: an exploration of intratumor heterogeneity. *Clin Cancer Res*. (2006) 12:5632–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0357

5. Herrera FG, Prior JO. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol.* (2013) 3:34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034
6. Choi J, Kim HJ, Jeong YH, Lee JH, Cho A, Yun M, et al. The Role of (18) F-FDG PET/CT in assessing therapy response in cervix cancer after concurrent chemoradiation therapy. *Nucl Med Mol Imaging.* (2014) 48:130–6. doi: 10.1007/s13139-013-0248-y
7. Salaun PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2019) 47:28–50. doi: 10.1007/s00259-019-04553-8
8. Onal C, Reyhan M, Parlak C, Guler OC, Oymak E. Prognostic value of pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose uptake in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* (2013) 23:1104–10. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182989483
9. Upasani MN, Mahantshetty UM, Rangarajan V, Purandare N, Merchant N, Thakur M, et al. 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography with computed tomography-based gross tumor volume estimation and validation with magnetic resonance imaging for locally advanced cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer.* (2012) 22:1031–6. doi: 10.1097/IGC.0b013e318251046b
10. Arnesen MR, Rekstad BL, Stokke C, Bruheim K, Londalen AM, Hellebust TP, et al. Short-course PET based simultaneous integrated boost for locally advanced cervical cancer. *Radiat Oncol.* (2016) 11:39. doi: 10.1186/s13014-016-0612-z
11. Kerr A, Reed N, Harrand R, Graham K, Sadozye AH. Evaluating the Use of 18F-FDG PET CT for external beam radiotherapy planning in gynaecological malignancies. *Curr Oncol Rep.* (2018) 20:84. doi: 10.1007/s11912-018-0735-5
12. Lin LL, Mutic S, Low DA, LaForest R, Vicic M, Zoberi I, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2007) 67:91–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.017
13. Ma DJ, Zhu JM, Grigsby PW. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. *Radiation Oncol.* (2011) 98:139–42. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.004
14. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* (2018) 9:48–60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001
15. Aerts HJ, Bussink J, Oyen WJ, van Elmpt W, Folgering AM, Emans D, et al. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: a prospective validation. *Lung Cancer.* (2012) 75:73–6. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.06.003
16. van den Bogaard J, Janssen MH, Janssens G, Buijsen J, Reniers B, Lambin P, et al. Residual metabolic tumor activity after chemoradiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. *Radiation Oncol.* (2011) 99:137–41. doi: 10.1016/j.radonc.2011.04.004
17. Chaput A, Calais J, Robin P, Thureau S, Bourhis D, Modzelewski R, et al. Correlation between fluorodeoxyglucose hotspots on pretreatment positron emission tomography/CT and preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* (2017) 39:1155–65. doi: 10.1002/hed.24738
18. Legot F, Tixier F, Hadzic M, Pinto-Leite T, Gallais C, Perdriset R, et al. Use of baseline 18F-FDG PET scan to identify initial sub-volumes with local failure after concomitant radio-chemotherapy in head and neck cancer. *Oncotarget.* (2018) 9:21811–9. doi: 10.18632/oncotarget.25030
19. Calais J, Dubray B, Nkhali L, Thureau S, Lemaignier C, Modzelewski R, et al. High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for locally advanced oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2015) 42:858–67. doi: 10.1007/s00259-015-3004-y
20. Lucia F, Abgral R, Visvikis D, Bourbonne V, Dissaux G, Pradier O, et al. Use of baseline 18F-FDG PET/CT to identify initial sub-volumes associated with local failure after concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2019) 105:E329. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.1720
21. Zwanenburg A, Lock S. Why validation of prognostic models matters? *Radiation Oncol.* (2018) 127:370–3. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.004
22. Tixier F, Vriens D, Cheze-Le Rest C, Hatt M, Disselhorst JA, Oyen WJ, et al. Comparison of tumor uptake heterogeneity characterization between static and parametric 18F-FDG PET images in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* (2016) 57:1033–9. doi: 10.2967/jnumed.115.166918
23. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, Miranda O, Malhaire JP, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment (18)F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2018) 45:768–86. doi: 10.1007/s00259-017-3898-7
24. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2011) 79:348–55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.075
25. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging.* (2012) 30:1323–41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001
26. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Trans Med Imaging.* (2003) 22:120–8. doi: 10.1109/TMI.2003.809072
27. Hatt M, Tixier F, Desseroit MC, Badic B, Laurent B, Visvikis D, et al. Revisiting the identification of tumor sub-volumes predictive of residual uptake after (chemo)radiotherapy: influence of segmentation methods on (18)F-FDG PET/CT images. *Sci Rep.* (2019) 9:14925. doi: 10.1038/s41598-019-51096-x
28. Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2011) 38:663–72. doi: 10.1007/s00259-010-1688-6
29. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, Dekker A, De Ruyscher D, Oellers M, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2010) 77:301–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.018
30. Hatt M, Laurent B, Ouahabi A, Fayad H, Tan S, Li L, et al. The first MICCAI challenge on PET tumor segmentation. *Med Image Anal.* (2018) 44:177–95. doi: 10.1016/j.media.2017.12.007
31. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging.* (2009) 28:881–93. doi: 10.1109/TMI.2008.2012036
32. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman and Hall (1991).
33. Calais J, Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Thiberville L, Gardin I, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* (2015) 56:196–203. doi: 10.2967/jnumed.114.144253
34. Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, Vincent S, et al. FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiat Oncol.* (2018) 13:208. doi: 10.1186/s13014-018-1147-2
35. Beaumont J, Acosta O, Devillers A, Palard-Novello X, Chajon E, de Crevoisier R, et al. Voxel-based identification of local recurrence sub-regions from pre-treatment PET/CT for locally advanced head and neck cancers. *EJNMMI Res.* (2019) 9:90. doi: 10.1186/s13550-019-0556-z
36. Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, Naqa IE, Caldwell C, De Bernardi E, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches

- for PET: report of AAPM task group No. 211. *Med Phys.* (2017) 44:e1–42. doi: 10.1002/mp.12124
37. Hofheinz F, Langner J, Petr J, Beuthien-Baumann B, Steinbach J, Kotzerke J, et al. An automatic method for accurate volume delineation of heterogeneous tumors in PET. *Med Phys.* (2013) 40:082503. doi: 10.1118/1.4812892
38. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* (2017) 168:670–91. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037
39. Lucia F, Visvikis D, Vallieres M, Desseroit MC, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2019) 46:864–77. doi: 10.1007/s00259-018-4231-9

Conflict of Interest: The reviewer CR declared a past co-authorship with one of the authors MH to the handling Editor.

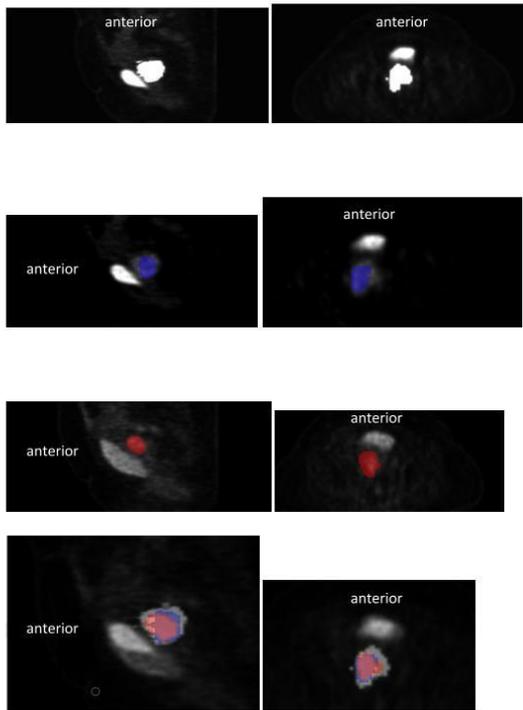
The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Lucia, Miranda, Abgral, Bourbonne, Dissaux, Pradier, Hatt and Schick. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

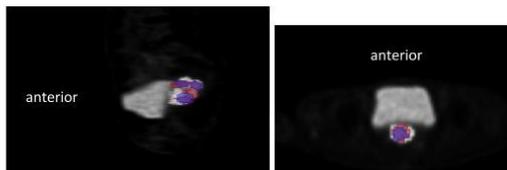
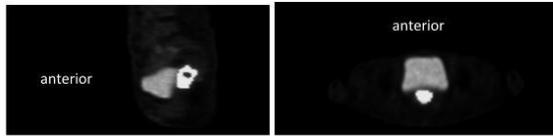
Annexe

Figure 1: Examples of registration using the 3D Slicer TM Expert Automated Registration module in 4 different patients. The initial tumor volume (VT) in grey, initial high ^{18}F -FDG uptake sub-volume (V1) in blue and relapse V2 in red. Sagittal view (left) and axial (right) (A) for this particular case, a manual correction of the registration due to a different bladder filling was necessary (Dice=0.73, OF=0.77, X=0.70, Y=0.77), (B) Case with V2 larger than V1 (Dice=0.62, OF=0.80, X=0.80, Y=0.50), (C) Case with small V1 and V2 (Dice=0.72, OF=0.82, X=0.64, Y=0.82), (D) Case with V2 larger than V1 (Dice=0.76, OF=0.90, X=0.90, Y=0.65)

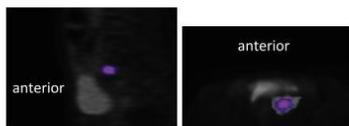
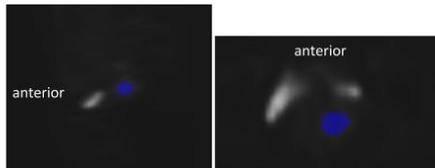
A.



B.



C.



D.

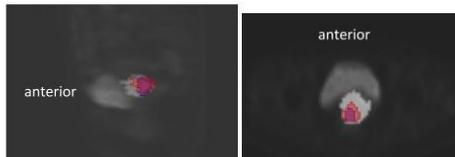
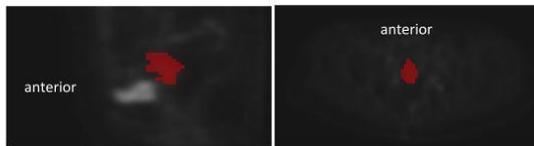


Table 1: comparison between 2 subgroups

	n=14	%	n=7	%	P
Age median (range)	55 (34-79)		53 (32-77)		0.83
FIGO stage					
IB1	1	7	0	0	0.70
IB2	0	0	1	14	0.74
IIA	1	7	0	0	0.70
IIB	9	65	3	44	0.65
IIIA	0	0	1	14	0.74
IIIB	2	14	1	14	0.50
IVA	1	7	1	14	0.78
Histology					
Squamous carcinoma	12	85	5	71	0.86
Adenocarcinoma	2	15	1	19	0.69
Adenosquamous carcinoma	0	0	0	0	1.00
Clear cell carcinoma	0	0	1	14	0.74
Lymph node involvement					
Uninvolved	6	43	3	43	0.64
Involved	8	57	4	57	0.64
pelvic	6	75	2	50	0.83
pelvic and para-aortic	2	25	2	50	0.83
Treatment					
3D-CRT	10	71	5	71	0.61
IMRT	4	29	2	29	0.61
EBRT dose median (range)	45 (45-54)		45 (45-54)		1.00
BT dose median (range)	24 (21-26)		24 (21-26)		1.00
Relapse					
isolated local recurrence	5	36	3	42	0.83
local and nodal recurrences	6	43	2	29	0.88
local and distant recurrences	3	21	2	29	0.89
Time of relapse (months)	6±4		6±4		1.00
PET1 (mean)					
SUV _{max}	19.3±7.2		19.8±7.5		0.88
SUV _{mean}	6.5±2.8		6.7±2.9		0.88
TLG	284.4±279.5g		287.3±281.8g		0.98
PET2 (mean)					
SUV _{max}	20.9±9.7		21.5±10.1		0.90
SUV _{mean}	8.7±3.9		9.1±4.2		0.83
TLG	184.7±277.3g		186.7±279.1g		0.99

Abbreviations: FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics, 3D-RT= three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT= intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT= external beam radiotherapy, BT=brachytherapy, SUV_{max} = maximum standardized uptake value, SUV_{mean} = mean standardized uptake value, TLG=Total Lesion Glycolysis

2.3.Coverage



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical and Translational Radiation Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ctro

Impact of suboptimal dosimetric coverage of pretherapeutic 18F-FDG PET/CT hotspots on outcome in patients with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy followed by brachytherapy



François Lucia^{a,*}, Vincent Bourbonne^a, Dorothy Gujral^{c,d}, Gurvan Dissaux^a, Omar Miranda^a, Maelle Mauguen^a, Olivier Pradier^a, Ronan Abgral^b, Ulrike Schick^a

^a Radiation Oncology Department, University Hospital, Brest, France

^b Nuclear Medicine Department, University Hospital, Brest, France

^c Clinical Oncology Department, Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, Hammersmith, London, UK

^d Department of Cancer and Surgery, Imperial College London, London, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 March 2020

Revised 4 May 2020

Accepted 6 May 2020

Available online 11 May 2020

Keywords:

cervical cancer

Image-guided

Brachytherapy

PET/TDM

Hotspot

ABSTRACT

Introduction: Areas of high uptake on pre-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), denoted as “hotspots”, have been identified as preferential sites of local relapse in locally advanced cervical cancer (LACC). The purpose of this study was to analyze the dosimetric coverage of these hotspots with high dose-rate brachytherapy (BT).

Methods: For each patient, a rigid registration of the CT from the pre-treatment PET/CT with the radiotherapy planning CT was performed using 3D Slicer™, followed by a manual volume correction by translation and deformation if necessary. The fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm was applied to PET images to simultaneously define an overall tumour volume and the high-uptake sub-volume V1. The inclusion of V1 in the high-risk clinical target volume (CTV HR) and its dosimetric coverage were evaluated using 3D Slicer™. The average of the 3–4 BT sessions was reported.

Results: Forty-two patients with recurrence after chemoradiotherapy (CRT) for LACC were matched to 42 patients without recurrence. Mean ± standard deviation follow-up was 26 ± 11 months. In the recurrence group, V1 was not included in the CTV HR and not covered by the 85 Gy isodose in 17/42 patients (41%) (1/20 with pelvic recurrence and 16/22 with distant recurrence) and not by the 80 Gy isodose in 7/42 patients (17%) (all with distant recurrence). In the non-recurrence group, V1 was not included in CTV HR and not covered by the 85 Gy isodose in 3 patients only (7%). The hotspots coverage by the 85 Gy isodose was significantly better in patients who did not recur, but only when compared to patients with distant relapse ($p < 0.0001$).

Conclusion: Suboptimal dosimetric coverage of high FDG uptakes on pretherapeutic PET could be associated with an increased risk of recurrence.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Radiotherapy and Oncology. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cervical cancer (CC) is the third most common malignancy and the fourth most common cause of cancer-related deaths in women worldwide [1]. Seventy to eighty percents of patients are diagnosed with locally advanced disease [2]. In these patients, the standard of care consists of pelvic external beam radiotherapy (EBRT)

in combination with cisplatin-based chemotherapy, and subsequent brachytherapy (BT). However, despite recent advances in cervical cancer management especially in image-guided radiotherapy and image-guided brachytherapy, approximately 40% of patients present a recurrence after curative intent treatment, and eventually die of disease [2].

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is recommended for initial staging [3] or at the time of recurrence of CC and could also have an interesting role in evaluating response to treatment [3,4]. In addition, the intensity of ¹⁸F-FDG uptake is a valuable prognostic factor: pre-treatment maximum standardized uptake value

* Corresponding author at: Service de radiothérapie, CHRU Morvan, 2 avenue Foch, 29609 Cedex, Brest, France.

E-mail address: francois.lucia@chu-brest.fr (F. Lucia).

¹ ORCID ID: 0000-0001-7286-1350.

<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.05.004>

2405-6308/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Radiotherapy and Oncology. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

(SUVmax) has been shown to predict the presence of lymph nodes metastasis at diagnosis, and an independent predictor of recurrence and survival [5]. For brachytherapy, a residual gross tumor volume (GTV), a high-risk clinical target volume (CTV-HR) and an intermediate-risk clinical target volume (CTV-IR) are defined according to (i) gynecological examination and (ii) MRI at diagnosis and at the time of brachytherapy [6]. However, the role of PET in radiotherapy planning and particularly in volume delineation has been poorly studied in patients with CC [7–12].

Pre-treatment high 18F-FDG uptake areas on PET/CT denoted as “hotspots” have been identified as preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy (CRT) in many tumor subtypes including non-small cell lung cancer [13], rectal cancer [14], head and neck cancer [15] and esophageal cancer [16]. We previously found that there is a good correlation between the site of recurrent disease and the more active intratumoral region on the baseline PET/CT in locally advanced CC [17].

The identification of these hotspots on the staging PET/CT could guide the dose distribution of the BT plan and improve outcome whilst minimizing irradiation of surrounding tissues. We therefore investigated the dosimetric coverage of these hotspots during the brachytherapy procedure, in patients with or without recurrent disease.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

All patients with histologically proven locally advanced CC, staged IB1-IVA (FIGO 2009 definition [18]), (The classification of patients according to FIGO 2018 staging is available in [table 1, supplementary material](#)) and treated at our institution with definitive curative CRT and subsequent BT from September 2012 to December 2017 and who developed recurrence during follow-up were included in this retrospective study. A control group of patients with the same clinical- (age, tumor volume, FIGO staging, lymph nodes status) and treatment- (type of EBRT, BT dose, chemotherapy) -related characteristics who did not develop any recurrence during follow-up was also identified for the purpose of matching. A minimum follow-up of 6 months was mandatory. Patients with a history of previous chemotherapy or RT and/or metastatic disease were excluded. None of the patients received adjuvant chemotherapy. All patients underwent an initial pre-treatment 18F-FDG PET/CT as part of the initial staging (PET1) and at the time of recurrence.

Collected data included age and date of diagnosis, histology, FIGO stage, presence of positive lymph nodes on 18F-FDG PET/CT, tumor size as measured on MRI, EBRT and BT dose, date and site of recurrence, as well as date and status at last follow-up. Recurrences were considered as local (vaginal and/or cervical), regional (pelvic/para-aortic), or distant (upper abdominal and/or extra-abdominal) [19].

All patients provided signed informed consent for the use of their clinical data for scientific purposes and for the anonymous publication of data. Our Institutional Review Board approved this study (29BRC18.0015).

2.2. Imaging

2.2.1. PET/CT acquisition

Scans were performed on a Biograph mCT S64™ (Siemens® Healthineers Medical Solutions, Knoxville, TN, United States) for all patients. Standard preparation included at least 4 h of fasting and a serum blood glucose level <7 mmol/L before tracer adminis-

tration. PET acquisitions were carried out approximately 60 min after injection of 3 MBq/kg of 18F-FDG.

The Biograph scanner consisted of a 64-slice multidetector-row spiral CT with a transverse field of view of 700 mm. Standard CT parameters were used: collimation of 16×1.2 mm², pitch 1, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 80 mAs. 3D PET data were reconstructed using an ordered subsets expectation-maximization (OSEM) algorithm (true X 5 point spread function + time of flight OSEM-three dimensional [3D]).

2.3. Treatment

Consortium guidelines were applied to outline the GTV, the CTV, the planning target volume (PTV) and organs-at-risk [20]. Treatment consisted of three-dimensional conformal radiotherapy (3DRT) (n = 30 in each group) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) (n = 12 in each group) delivered using a linear accelerator (ONCOR™ Digital Medical Linear Accelerator from Siemens® Medical Solutions, Inc. or a TrueBeam STx Novalis Linear Accelerator), followed by high-dose-rate (HDR) intracavitary BT.

All patients received pelvic EBRT or extended-field RT to the para-aortic area using high energy photons (18 MV), at a dose of 45 Gy using standard fractionation. For patients with positive pelvic or para-aortic lymph nodes, an image-guided targeted boost was delivered sequentially up to a total dose of 54 Gy to the involved nodes. However, for 6 patients (3 in each group) a dose of 50.4 Gy only was delivered due to OAR constraints ([Table 2, supplementary material](#)).

Patients received 3–4 fractions of MRI-guided HDR intracavitary BT every 4 days ([Table 2, supplementary material](#)), which commenced one week after EBRT completion. The prescribed dose was 6–7 Gy to the high-risk CTV. The following dose constraints were applied: CTV-HR D90 (EQD2₁₀) ≥ 85 Gy, CTV-IR D90 (EQD2₁₀) ≥ 65 Gy, GTV D98 (EQD2₁₀) ≥ 90 Gy, D2cm³ of bladder <90 Gy, D2 cm³ of rectum <75 Gy, and D2 cm³ of sigmoid/bowel <75 Gy [6]. The reference ICRU (International Commission of Radiation Units) recto-vaginal point dose had to receive less than 75 Gy. A new plan was performed for each brachytherapy fraction. The delineation of the volumes of interest was performed on the planning CT with help of the MRI.

All patients received 4–6 cycles of concomitant chemotherapy with weekly cisplatin (40 mg/m²) or carboplatin (AUC 2) in case of renal contraindication ([Table 2, supplementary material](#)).

2.4. Follow-up

Clinical follow-up consisted of physical examination every three months until 2 years after diagnosis, every 6 months up to 5 years, annually thereafter, and was done alternatively by the radiation oncologist and gynaecologist. Follow-up imaging studies consisted of MRI and 18F-FDG PET/CT at 3 months after treatment and annually until 2 years after treatment completion, CT every 6 months until 2 years after treatment completion and if clinically indicated thereafter, and/or 18F-FDG PET/CT if clinically indicated.

2.5. Overlap

2.5.1. PET/CT and CT planning registrations

For each patient, a rigid registration of the CT component of the pretherapeutic PET/CT with the radiation planning CT was performed using the 3D Slicer™ Expert Automated Registration module [21] optimized with the Mattes mutual information metric [22]. The transform was initialized with a registration of the two centers of mass of the images with a box centered on the cervix. The obtained transform was then applied to the corresponding PET. In cases of obvious misalignments (in case of tumor response

Table 1
Patients' characteristics.

	Recurrence		No recurrence		P
	n = 42	%	N = 42	%	
Age median (range)	54 (32–79)		53 (30–78)		0.88
FIGO stage					
IB1	2	5	2	5	0.62
IB2	2	5	2	5	0.62
IIA	2	5	2	5	0.62
IIB	24	57	24	57	0.83
IIIA	2	5	2	5	0.62
IIIB	6	14	6	14	0.75
IVA	4	9	4	9	0.70
Histology					
Squamous carcinoma	34	81	34	81	0.78
Adenocarcinoma	6	14	6	14	0.75
Adenosquamous carcinoma	0	0	0	0	
Clear cell carcinoma	2	5	2	5	0.62
Grade					
I	16	38	16	38	0.82
II	16	38	17	41	0.95
III	10	24	9	21	0.95
Lymph node involvement					
Uninvolved	18	43	18	43	0.83
Involved	24	57	24	57	0.83
pelvic	16	67	16	67	0.76
pelvic and para-aortic	8	33	8	33	0.76
V1 (mean ± STD)	14.8 ± 10.6 cm ³		14.4 ± 10.2 cm ³		0.86
MTV (mean ± STD)	42.6 ± 32.1 cm ³		38.0 ± 22.9 cm ³		0.45
SUV _{max} (mean ± STD)	19.9 ± 8.1		19.4 ± 7.5		0.77
Treatment					
3D-CRT	30		30		0.81
IMRT	12	29	12	29	0.81
EBRT dose median (range)	45 (45–54)		45 (45–54)		1.00
BT dose median (range)	24 (21–26)		24 (21–26)		1.00
D98 GTV res median (range)	99.6 (93.1–102.5)		99.5 (92.8–102.3)		0.95

Abbreviations: FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, V1: high-uptake sub-volumes, MTV: metabolic tumor volume, TLG: total lesion glycolysis, 3D-RT = three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT = intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT = external beam radiotherapy, BT = brachytherapy, D98 GTV res: dose of 98Gy_{a/b = 10} to the Residual Gross Tumour Volume of the primary Tumour.

Table 2
PET tumor characteristics.

	Recurrence		No recurrence	
	pelvic	distant	pelvic	distant
V1 (mean ± STD)	18.2 ± 13.5 cm ³	11.7 ± 7.8 cm ³	16.6 ± 12.5 cm ³	12.7 ± 11.4 cm ³
MTV (mean ± STD)	41.9 ± 31.6 cm ³	43.5 ± 32.9 cm ³	36.3 ± 21.9 cm ³	39.6 ± 24.0 cm ³
SUV _{max} (mean ± STD)	19.5 ± 7.4	20.2 ± 8.7	19.7 ± 7.8	19.1 ± 7.1
SUV _{mean} (mean ± STD)	6.6 ± 2.9	8.1 ± 4.5	6.8 ± 3.0	7.0 ± 3.4
TLG (mean ± STD)	286.4 ± 281.5 g	301.4 ± 287.2 g	287.3 ± 275.4 g	292.7 ± 269.5 g

Abbreviations: V1: high-uptake sub-volumes, MTV: metabolic tumor volume, SUV_{max}: maximum standardized uptake value, SUV_{mean}: mean standardized uptake value, TLG: total lesion glycolysis.

and/or deformation by the applicator at the time of BT), manual adjustments by translation were allowed.

2.5.2. Volumes determination

We exploited PET images only. The fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm previously validated for automatic tumor volume delineation [23,24] was used. Indeed, in the absence of ground-truth and based on previous results, FLAB was assumed to provide more accurate and robust volumes compared to fixed thresholds [25,26]. FLAB was applied using 3 classes (one for background and the other two for tumor) to simultaneously define an overall tumor volume and the high-uptake sub-volume, referred to V1 [27].

2.5.3. Coverage analysis

First, we converted the CTV-HR into a volume and then evaluated the inclusion of the segmented high-uptake sub-volumes (V1) in the CTV-HR for each brachytherapy session. This was done

using the “Dose Volume Histogram” module in 3D Slicer. The average of the 3–4 BT sessions was reported. We also evaluated the coverage of the V1 by different isodose lines (from the 85 Gy isodose line to the isodose that allowed 100% coverage of the CTV-HR).

To evaluate the spatial distribution of the hotspots, all PET sets with delineated hotspots were registered with a reference planning scan from a standard patient after automatic deformable registration using the ATLAS option of the MIM Vista® 6.5.2 Software.

2.6. Statistical analysis

Patients in the recurrence cohort were individually matched to patients in the non recurrence cohort. Matching criteria used were tumor volume, stage (FIGO IB1 to IVA), lymph nodes involvement and age. Where an exact match according to the above criteria was not possible, the method of minimization was used to restrict differences between patients. In cases of more than one exact

match to a “recurrence patient”, one “non recurrence patient” was randomly selected from all possible exact matches. When patients with local relapse or distant relapse specifically were analyzed, the corresponding subgroup of patients was considered.

3. Results

3.1. Patient and tumor characteristics

Eighty four patients were included, forty-two in each group. Patient characteristics are shown in Table 1. The mean \pm SD follow-up was 26 ± 11 months. No patient experienced delays or breaks in EBRT due to short-term toxicity (median RT duration, 49 days; range, 47–51 days). Among the 42 patients with recurrence, 20 patients were still alive and 22 had died from the disease at the time of analysis. Eight patients had an isolated local recurrence, 8 had local and nodal recurrences, 5 had local and distant recurrences, 4 had an isolated regional recurrence, 3 had regional and distant recurrences, and 14 had an isolated distant recurrence (Fig. 1). As new biopsies were not performed in the 4 patients having isolated regional recurrence and in 6 patients having distant recurrence, pathological confirmation of recurrence was available in only 32 patients (76.2%).

3.2. Registration procedure and tumor volumes

Amongst patients who recurred during the follow-up, a manual correction by translation and deformation after rigid registration was required in 28 women (10 pelvic recurrences/18 distant recurrences) due to significant anatomical variations of bladder and/or rectum filling, tumor response and/or deformation by the applicator at time of BT. According to FLAB, the mean entire tumor volume on PET was 42.6 ± 32.3 cm³ and was significantly larger than the mean high-uptake sub-volumes (V1) of 15.3 ± 11.8 cm³ ($p < 0.01$).

Mean SUVmax, SUVmean and total lesion glycolysis (TLG) values were 19.8 ± 7.9 , 7.1 ± 3.7 and 294.5 ± 278.3 g.

The PET tumor characteristics in women with either pelvic or distant relapse are presented in Table 2.

For patients without recurrences, a manual correction was required in 27 patients by translation and deformation after rigid registration due to significant anatomical variations in bladder and/or rectum filling, tumor response and deformation by the applicator at time of brachytherapy.

According to FLAB, the mean entire tumor volume was 38.0 ± 2.9 cm³ and was significantly larger than the mean high-uptake sub-volumes (V1) of 14.4 ± 10.2 cm³ ($p < 0.01$).

Mean SUVmax, SUV mean and TLG values were 19.4 ± 7.5 , 6.9 ± 3.2 and 289.3 ± 271.2 g on PET1.

The PET tumors characteristic of these patients matched with patients with pelvic and with distant relapse are presented in Table 2.

3.3. Coverage of the initial high-uptake sub-volume (V1) by CTV-HR

When considering patients who relapsed, V1 was not included in the CTV-HR in 40.5% of patients and not covered by the 85 Gy, neither by the 80 Gy isodose in 17/42 patients (40.5%) and 7/42 patients (16.7%), respectively (examples in Fig. 2). The mean inclusion of V1 in CTV-HR was $90.3 \pm 13.9\%$ (Fig. 3) and the coverage of V1 by the 85 Gy (Fig. s1A, supplementary material), 80 Gy (Fig. s2A, supplementary material), and 78 Gy (Fig. s3A, supplementary material) isodoses were $92.1 \pm 12.1\%$, $98.4 \pm 4.0\%$ and 100%, respectively.

For patients in the non recurrence group, V1 was not included in the CTV-HR and not covered by the 85 Gy isodose in 7.1%

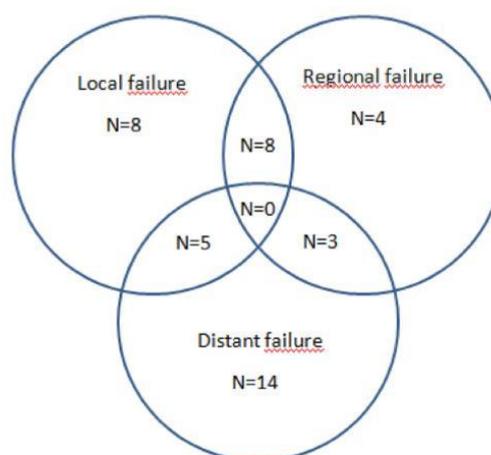


Fig. 1. Venn diagram of failure.

patients. The mean inclusion of V1 in the CTV-HR was $99.1 \pm 3.4\%$ (Fig. 3) and the mean coverage of V1 by the 85 Gy (Fig. s1B, supplementary material), 80 Gy (Fig. s2B, supplementary material), and 78 Gy (Fig. s3B, supplementary material) isodoses were $99.4 \pm 2.2\%$, 100% and 100%, respectively. There was a significant difference between inclusion in the CTV HR and coverage by isodose 85 Gy in patients without recurrence compared to patients with distant recurrence ($p < 0.0001$) (Fig. 3).

When considering patients with pelvic recurrence specifically, V1 was not entirely included in CTV-HR and not covered by the 85 Gy isodose in one only patient, and this rate was similar in the matched patients who did not recur locally (5%). On average, CTV-HR included $99.1 \pm 3.9\%$ of V1 (Fig. 3) and the V1 coverages by the 85 Gy (Fig. s1A, supplementary material), 80 Gy (Fig. s2A, supplementary material), and 78 Gy (Fig. s3A, supplementary material) isodoses were $99.4 \pm 2.9\%$, 100% and 100%, respectively, compared to $99.4 \pm 2.8\%$ ($p = 0.51$) and $99.6 \pm 1.7\%$ ($p = 0.42$), 100% ($p = 1.00$) and 100% ($p = 1.00$) in the matched group. There was no significant difference between the 2 groups.

In patients who developed distant relapse, V1 was not entirely encompassed in the CTV-HR nor covered by the 85 Gy isodose in 16/22 (72.7%) patients, compared to 9.1% in the matched group ($p < 0.0001$). In 7/22 patients (31.8%), V1 was not covered by the 80 Gy isodose, whereas it wasn't the case for any of the matched patients ($p < 0.0001$). The mean inclusion of V1 in the CTV-HR was $83.1 \pm 15.1\%$; this was significantly lower than in the non distant recurrence group ($98.7 \pm 4.0\%$) ($p < 0.0001$) (Fig. 3). The V1 coverage by the 85 Gy (Fig. s1B, supplementary material), 80 Gy (Fig. s2B, supplementary material), and 78 Gy (Fig. s3B, supplementary material) isodoses were $86.1 \pm 13.5\%$, $97.1 \pm 5.1\%$ and 100% versus $99.2 \pm 2.2\%$ ($p < 0.0001$), 100% and 100% in the non distant recurrence group.

All patients had 100% coverage of V1 by CTV-IR.

The spatial distribution of the different hotspots is illustrated in Fig. 4.

4. Discussion

The use of 18F-FDG PET/CT has already become a standard for radiotherapy planning and target volumes outlining in some tumors such as lymphoma or lung cancer [28]. However, in

A.

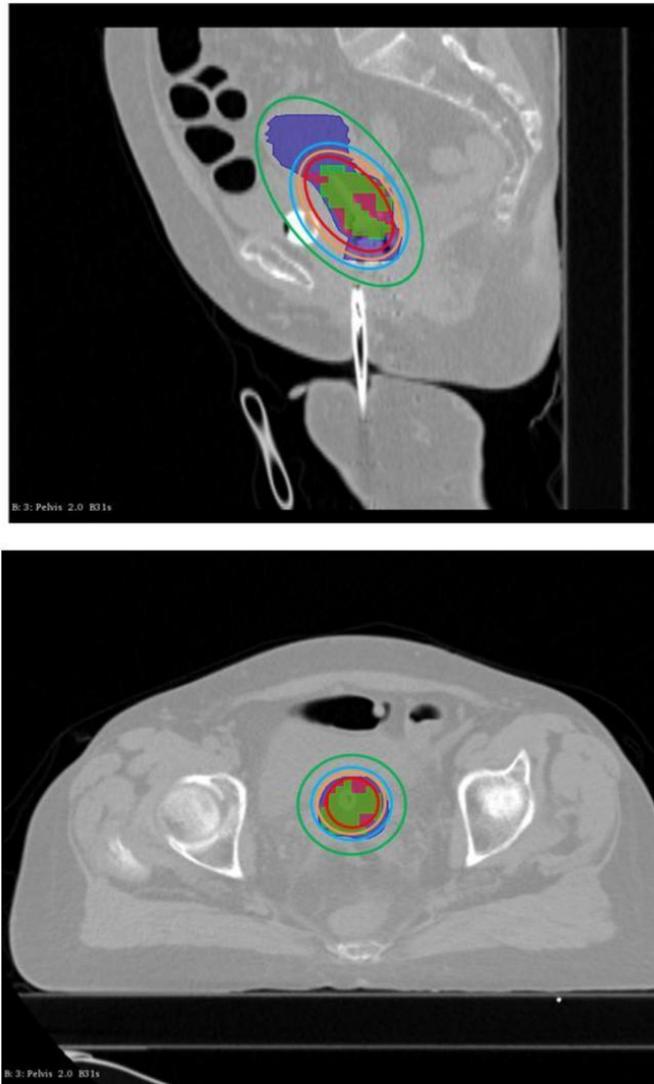


Fig. 2. Examples of brachytherapy planning in 2 different patients who experienced distant relapse. In these 2 cases, the entire V1 (green) was not included in the CTV-HR (magenta volume) and not covered by the $D_{2eq} = 85$ Gy (red), neither by the 80 Gy isodose (orange). It was however included in the CTV IR (blue volume) and covered by the 78 Gy (cyan) and 65 Gy isodoses (green). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

patients with cervical cancers PET/CT is only currently used for detection of lymph node metastases. To our knowledge, this is the first study showing that FDG hotspots on baseline ^{18}F -FDG PET/CT could guide the CTV delineation during BT in locally advanced CC.

Our study showed that the dosimetric coverage of the initial high-uptake PET sub-volume by the 80% isodose was not achieved

in more than 40% of patients who relapsed during follow-up, and dosimetric coverage of this subregion was significantly lower compared to patients without recurrence. Therefore, we recommend including these areas in the CTV HR to ensure adequate coverage during planning.

Surprisingly, patients with suboptimal coverage of hotspots seemed to develop more distant recurrence compared to patients

B.

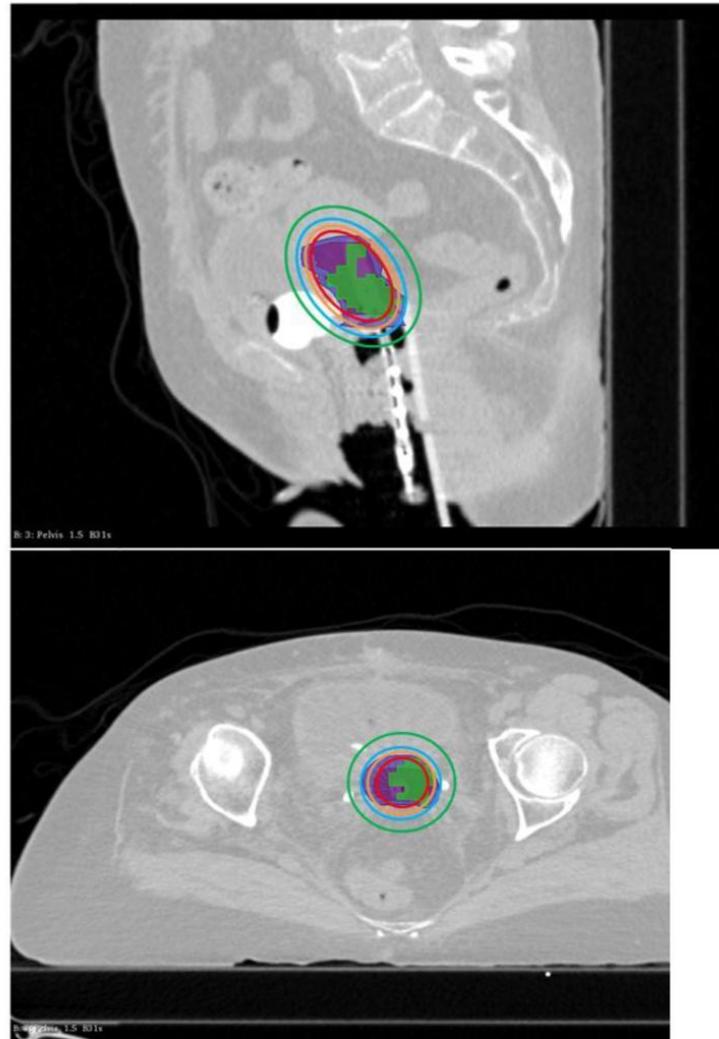


Fig. 2 (continued)

with better coverage, when we would have expected more local failures. Insufficient dose may allow growth of radioresistant tumor clones responsible for subsequent metastatic recurrence [29]. Moreover, we can't exclude that microscopic local recurrences were initially associated with distant recurrences in these patients, but not visible on imaging because of the action of systemic treatments.

A strong dose-effect relationship for local control exists in the treatment of CC: in these two series of 156 and 592 patients, dose to the HR-CTV of at least 86 Gy and 92 Gy were associated with local control rates higher than 90% and 95%, respectively [30,31].

However, recently, the patterns of failure from the RetroEM-BRACE Study showed that, with the use of image-guided adaptive brachytherapy, the patterns of relapse after chemoradiation have changed, with the predominant failure being systemic, whereas the predominant failure with conventional brachytherapy was pelvic [32]. Our findings are thus particularly interesting in this context, and in line with another study reported by Chargari et al. in 109 patients treated for a LACC by CRT and BT. This study showed that a lower ability to reach the target D90 to the HR-CTV planning and an HR-CTV volume ≥ 40 cm³ lead to a high propensity of distant relapse [33].

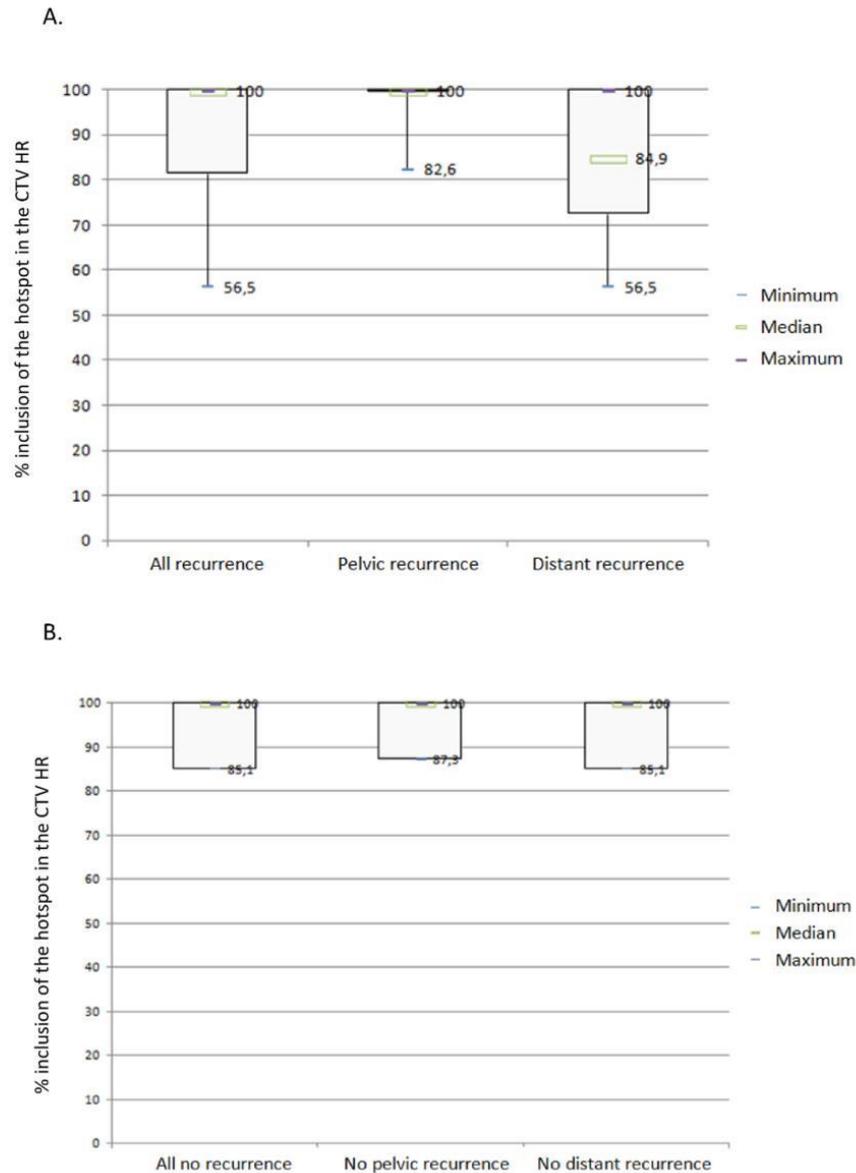


Fig. 3. Box plots representing the inclusion of the hotspot in the CTV HR (A) in the recurrence group and (B) in the non recurrence group, with a significant difference observed between patients with and without distant recurrence ($p < 0.0001$), but without difference between the other subgroups.

Some studies have already investigated the predictive value of PET in addition to detecting lymph node involvement and metastasis. A meta-analysis of 12 studies highlighted the prognostic value of volume-based 18F-FDG PET/CT parameters (metabolic tumor volume (MTV) and TLG) [34] in 660 patients, although conflicting results were reported by another study [35]. A study including

50 patients evaluated MRI- and PET-guided BT in patients with vaginal recurrence of CC after surgery [36] and reported that MTV > 15 cc (using 35% of the SUVmax by the gradient tumor segmentation method) resulted in inferior local control and a trend towards poorer overall survival. However, these studies only evaluated the prognostic value of MTV and did not propose how MTV

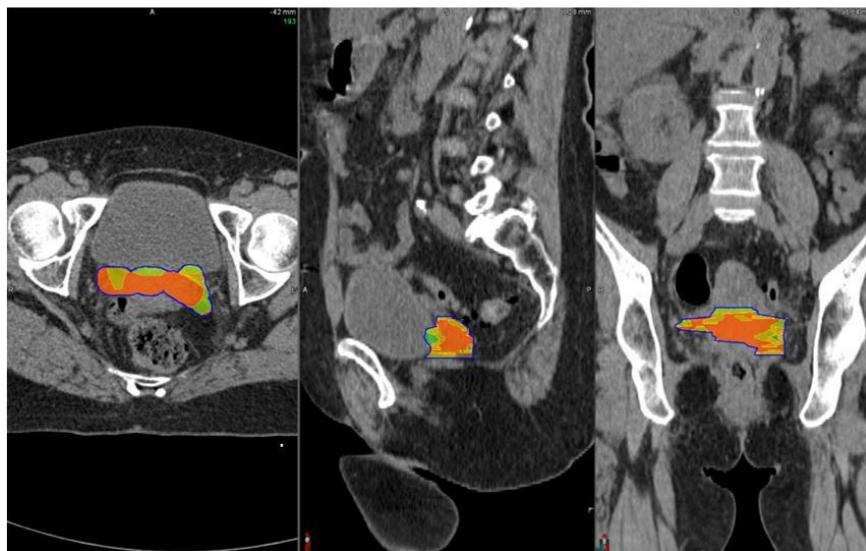


Fig. 4. Spatial distribution of all hotspots obtained after deformable registration of the PET imaging sets with a single planning CT. Volumes in red representing the presence of > 75% hotspots, orange 50–75%, yellow 25–50% and green < 25%. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

could be incorporated in the delineation process. Another report on 29 patients evaluated the concordance of the anatomical tumour volume defined on T2-weighted MRI (considered as the gold standard) with the MTV measured on 18F-FDG PET/CT [37]. A very good correlation was found between MTV30 (30% threshold of SUVmax) and anatomical tumor volume. Despite the low number of patients, these results are interesting and support the use of functional 18F-FDG PET/CT imaging as a surrogate of MRI for radiotherapy and image-guided brachytherapy planning. The incorporation of functional imaging could go further than simple target definition, as PET may help to identify hypermetabolic sub-volumes and guide dose-painting in LACC.

Our study has limitations. Firstly, that is a monocentric and retrospective series, with a small number of patients. Additionally, only primary tumors were analyzed. Moreover, despite the use of a validated automatic registration method, manual correction was required in some patients due to significant anatomical variations related to variations in bladder and/or rectum repletion. These corrections can lead to intra- or inter-observer variabilities. Finally, our findings are based on the hypothesis that V1 locations are not influenced by tumor shrinkage. Indeed, V1 are extracted from the pretherapeutic PET whereas CTV HR is delineated on the planning CT (with help of MRI) performed after EBRT, which usually allows a tumor volume decrease of 50% [38]. This could possibly over/underestimate the amount of V1 inclusion in the CTV HR.

Despite these potential sources of bias, identifying 18F-FDG hotspots on initial 18F-FDG PET/CT is a promising approach for personalized treatment in patients undergoing CRT with inherent limitations that will need to be addressed before it can be used in clinical practice. Amongst these, the repeatability and robustness of the procedure has to be improved.

Accurate segmentation is the first important step in identifying 18F-FDG hotspots. This is, however, straightforward, taking

approximately one minute with FLAB. Although FLAB is not freely available, other efficient PET segmentation tools are available in clinical practice, such as adaptive thresholding or gradient-based method [25]. Therefore, our results should be reproducible by others. The registration between the planning CT and the CT component of the PET/CT is also a crucial step which requires 2–3 min, but does not require additional tools. Indeed, radiation oncologists deal now with functional and molecular imaging to increase the definition of target volumes in daily practice, and are increasingly familiar with registration between various imaging modalities, especially with the emergence of stereotactic radiotherapy [39,40]. To accommodate this, radiation oncology planning softwares now provide registration functionalities. The registration parameters are then easily and rapidly applied to the PET. Finally, hotspot outlining is exported to the brachytherapy software and its inclusion in the CTV HR is evaluated (one minute step). In total, we calculated a workload of less than 10 min is required for the entire procedure, which is certainly achievable in daily clinical practice.

Our previous results suggested that 2 radiomics features in 18F-FDG PET and in ADC maps from Diffusion-weighted MRI (DWI MRI) are powerful predictors of the efficacy of CRT in the treatment of CC [35]. Higher values of these parameters are associated with worse outcome, confirming that more heterogeneous tumors have a poor prognosis. These findings can be acted upon to tailor treatment.

Further work could analyse the correlation of the different radiomics features with V1. Two other aspects could also be investigated inside clinical trials, namely (i) BT dose escalation to pretherapeutic identified hotspots in patients at high risk of isolated loco-regional relapse and (ii) a better coverage of the initial hotspot by the CTV HR in patients at high risk of metastatic relapse. Given the distribution of hotspots which are in part located within the parameters (Fig. 4), it is possible the use of interstitial brachytherapy would improve the hotspots dosimetric coverage,

especially in patients with parametrial involvement or large tumors [6,41].

These aspects have already been investigated in other tumor sites such as prostate cancer. Indeed, MRI has been studied to boost the predominant intra prostatic lesion (DIL) [42,43] whereas the value of prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT has been investigated in a planning study to allow a boost on the DIL in external radiotherapy [44,45].

5. Conclusion

Suboptimal dosimetric coverage of areas of high FDG uptake on pretherapeutic PET could be associated with an increased risk of CC recurrence. The identification of these hotspots on PET could guide the BT procedure in patients with CC. Further large prospective studies are needed to confirm and externally validate these observations.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.05.004>.

References

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- [2] SEER Data: Surveillance, Epidemiology and End Results. 2018; Available from URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- [3] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Cancer Cervical, et al. Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Nat Compr. Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):64–84. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001>.
- [4] Salaun PY, Abgral R, Malard O, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04553-8>.
- [5] Onal C, Reyhan M, Parlak C, Guler OC, Oymak E. Prognostic value of pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose uptake in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1104–10. <https://doi.org/10.1097/JGCO.0b013e3182989483>.
- [6] Potter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.
- [7] Upasani MN, Mahantshetty UM, Rangarajan V, et al. 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography with computed tomography-based gross tumor volume estimation and validation with magnetic resonance imaging for locally advanced cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(6):1031–6. <https://doi.org/10.1097/JGCO.0b013e318251046b>.
- [8] Arnesen MR, Rektstad BL, Stokke C, et al. Short-course PET based simultaneous integrated boost for locally advanced cervical cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:39. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0612-z>.
- [9] Kerr A, Reed N, Harrand R, Graham K, Sadozye AH. Evaluating the Use of 18F-FDG PET CT for External Beam Radiotherapy Planning in Gynaecological Malignancies. *Curr Oncol Rep* 2018;20(10):84. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0735-5>.
- [10] Lin LL, Mutic S, Low DA, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):91–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.017>.
- [11] Ma DJ, Zhu JM, Grigsby PW. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. *Radiat Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;98(1):139–42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.004>.
- [12] Dyk P, Jiang N, Sun B, et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging-guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography-guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(4):794–801. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.039>.
- [13] Aerts HJ, Bussink J, Oyen WJ, et al. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: a prospective validation. *Lung Cancer* 2012;75(1):73–6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.003>.
- [14] van den Bogaard J, Janssens MH, Janssens G, et al. Residual metabolic tumor activity after chemo-radiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. *Radiat Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;99(2):137–41. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.04.004>.
- [15] Chaput A, Calais J, Robin P, et al. Correlation between fluorodeoxyglucose hotspots on pretreatment positron emission tomography/CT and preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2017;39(6):1155–65. <https://doi.org/10.1002/hed.24738>.
- [16] Calais J, Dubray B, Nkhali L, et al. High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for locally advanced oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):858–67. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3004-y>.
- [17] Lucia F MO, Abgral R, Visvikis D, Bourbonne V, Dissaux G, Pradier O, Hatt M, Schick U. Use of baseline 18F-FDG PET/CT to identify initial sub-volumes associated with local failure after concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;Volume 105(Issue 1, Supplement): Page E329
- [18] Zwanenburg A, Lock S. Why validation of prognostic models matters?. *Radiat Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;127(3):370–3. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.004>.
- [19] Tixier F, Vriens D, Cheze-Le Rest C, et al. Comparison of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Between Static and Parametric 18F-FDG PET Images in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1033–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166918>.
- [20] Lim K, Small Jr W, Portelance L, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):348–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.075>.
- [21] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012;30(9):1323–41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>.
- [22] Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22(1):120–8. <https://doi.org/10.1109/TMI.2003.809072>.
- [23] Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(6):881–93. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2012036>.
- [24] Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(4):663–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1688-6>.
- [25] Hatt M, Lee JA, Schmidlein CR, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Med Phys* 2017;44(6):e1–e42. <https://doi.org/10.1002/mp.12124>.
- [26] M. Hatt M-CD, F. Tixier, B. Badic, B. Laurent, D. Visvikis, C. Cheze Le Rest. Revisiting the identification of tumor sub-volumes predictive of residual uptake after (chemo)radiotherapy: influence of segmentation methods on 18F-FDG PET/CT images. *Sci Rep*. 2019.in press.
- [27] Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):301–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.018>.
- [28] Verma V, Choi JI, Sawant A, et al. Use of PET and other functional imaging to guide target delineation in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2018;28(3):171–7. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.001>.
- [29] Prieto-Vila M, Takahashi RU, Usuba W, Kohama I, Ochiya T. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche. *Int J Mol Sci* 2017;18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122574>.
- [30] Tanderup KFL, Sturdza A, et al. Dose-response for local control in image guided cervix brachytherapy in the retroEMBRACE study. *ESTRO* 2013 2013.
- [31] Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiat Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009;93(2):311–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.07.001>.
- [32] Tan LT, Potter R, Sturdza A, et al. Change in patterns of failure after image-guided brachytherapy for cervical cancer: analysis from the RetroEMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):895–902. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.038>.
- [33] Chargini C, Mazon R, Escande A, et al. Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: patterns of relapse by brachytherapy planning parameters. *Brachytherapy* 2016;15(4):456–62. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.04.006>.
- [34] Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of (18)F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(5):1112–21. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19734>.
- [35] Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, et al. Prediction of outcome using pretreatment (18)F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(5):768–86. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3898-7>.
- [36] Chopra S, Engineer R, Shah S, et al. MRI- and PET-guided interstitial brachytherapy for postsurgical vaginal recurrences of cervical cancer: results of phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(2):310–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.037>.
- [37] Lai AYT, Peruchau JAU, Xu X, Hui ES, Lee EYP. Concordance of FDG PET/CT metabolic tumour volume versus DW-MRI functional tumour volume with T2-weighted anatomical tumour volume in cervical cancer. *BMC Cancer* 2017;17(1):825. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3800-9>.
- [38] van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GA, Jurgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):189–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.04.025>.

- [39] Jonsson J, Nyholm T, Soderkvist K. The rationale for MR-only treatment planning for external radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;18:60–5. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.03.005>.
- [40] Crehange G, Soussan M, Gensanne D, Decazes P, Thariat J, Thureau S. Interest of positron-emission tomography and magnetic resonance imaging for radiotherapy planning and control. *Cancer Radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.02.010>.
- [41] Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Potter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):624–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.036>.
- [42] Wang T, Press RH, Giles M, et al. Multiparametric MRI-guided dose boost to dominant intraprostatic lesions in CT-based High-dose-rate prostate brachytherapy. *British J Radiol* 2019;92(1097):20190089. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190089>.
- [43] Chapman CH, Braunstein SE, Pouliot J, et al. Phase I study of dose escalation to dominant intraprostatic lesions using high-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(3):193–201. <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.76881>.
- [44] Zamboglou C, Thomann B, Koubar K, et al. Focal dose escalation for prostate cancer using (68)Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI: a planning study based on histology reference. *Radiat Oncol* 2018;13(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1036-8>.
- [45] Zamboglou C, Klein CM, Thomann B, et al. The dose distribution in dominant intraprostatic tumour lesions defined by multiparametric MRI and PSMA PET/CT correlates with the outcome in patients treated with primary radiation therapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018;13(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1014-1>.

Annexe

Table 1: Staging according to FIGO 2018

	Recurrence		No recurrence	
	n=42	%	N=42	%
Age median (range)	54 (32-79)		53 (30-78)	
FIGO stage				
IB1	0	0	0	0
IB2	2	5	2	5
IB3	1	2	1	2
IIA	1	2	1	2
IIB	8	19	8	19
IIIA	0	0	0	0
IIIB	2	5	2	5
IIIC1	16	38	16	38
IIIC2	8	19	8	19
IVA	4	10	4	10

Table 2: Treatments' characteristics

	Recurrence		No recurrence		p
	n=42	%	N=42	%	
External Beam Radiotherapy					
3D-CRT	30	71	30	71	0.81
IMRT	12	29	12	29	0.81
dose median (range)	45 (45-54)		45 (45-54)		1.00
Pelvic dose	45		45		1.00
Involved nodes dose	54 (50.4-54)		54 (50.4-54)		1.00
50.4	3	13	3	13	0.67
54	21	87	21	87	0.67
Chemotherapy					
Cisplatin	35	83	36	86	0.77
Carboplatin	7	17	6	14	0.77
Number of cycles					
4	6	14	5	12	0.96
5	34	81	35	83	0.96
6	2	5	2	5	0.62
Brachytherapy					
dose median (range)	24 (21-26)		24 (21-26)		1.00
21 (3 x 7 Gy)	1	2	1	2	0.68
24 (4 x 6 Gy)	6	14	6	14	0.96
26 (4 x 6.5 Gy)	15	36	15	36	0.83
28 (4 x 7 Gy)	20	48	20	48	0.85
D98 GTV res median (range)	99.6 (93.1-102.5)		99.5 (92.8-102.3)		0.95

Abbreviations: 3D-RT= three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT= intensity-modulated photon radiotherapy, EBRT= external beam radiotherapy, BT=brachytherapy, D98 GTV res: dose of 98Gy_{a/b = 10} to the Residual Gross Tumour Volume of the primary Tumour

Figure s1. Box plots representing the coverage of the hotspot by isodose 85Gy (A) in the recurrence group and (B) in the non recurrence group , there was a significant difference for the subgroup who experienced distant recurrence vs who the one who did not non distant recurrence ($p < 0.0001$).

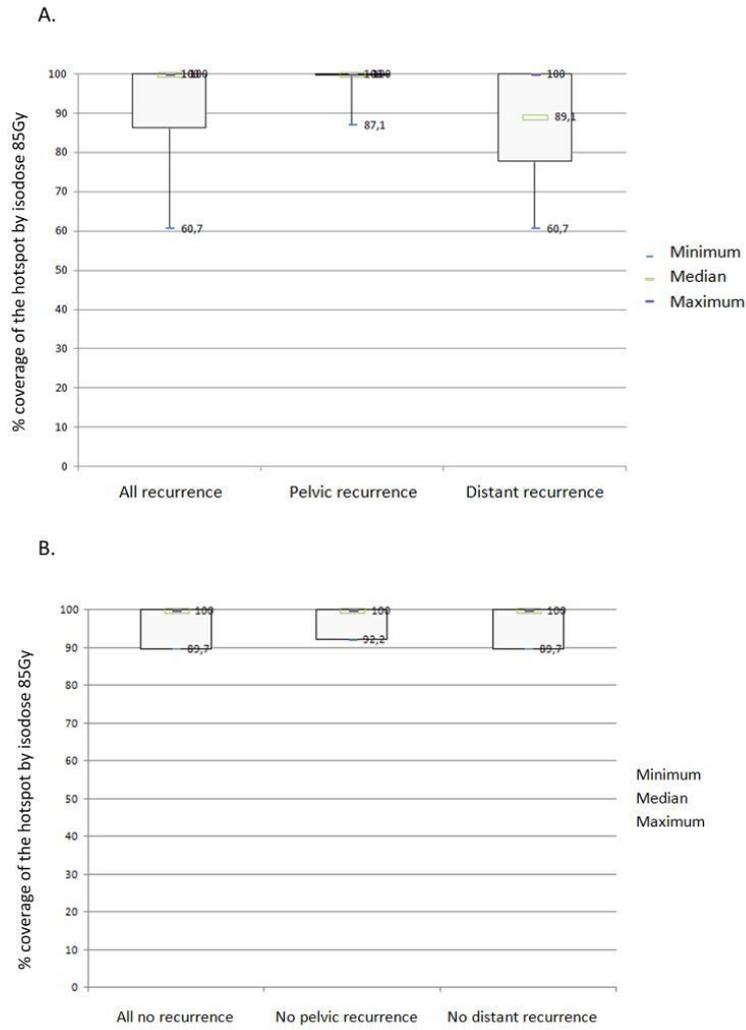
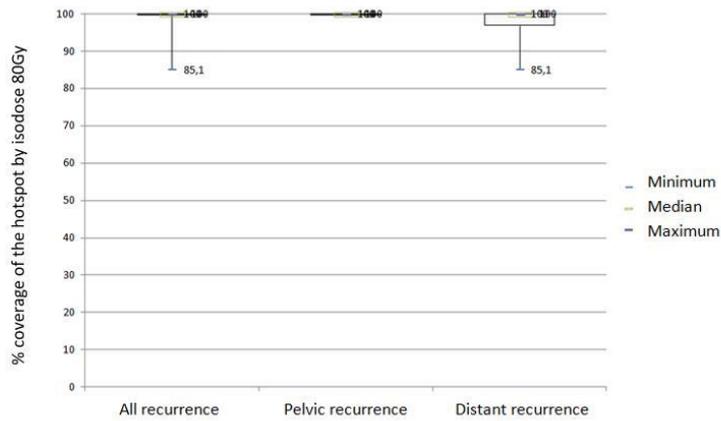


Figure s2. Box plots representing the coverage of the hotspot by isodose 80Gy (A) in the recurrence group and (B) in the non recurrence group , there was no difference between 2 groups even in subgroup analysis ($p=0.42$).

A.



B.

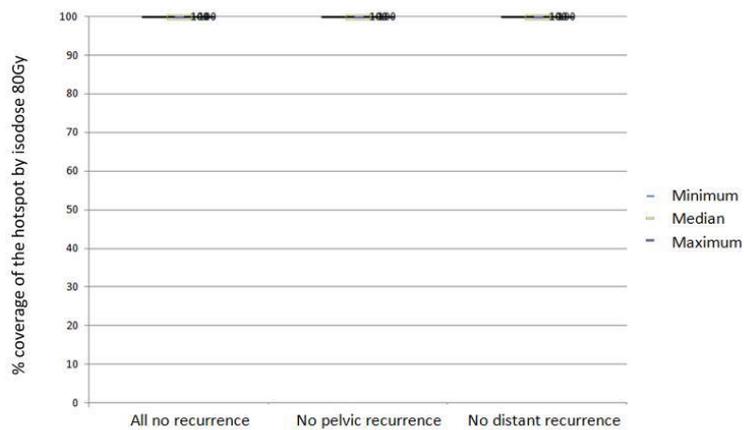
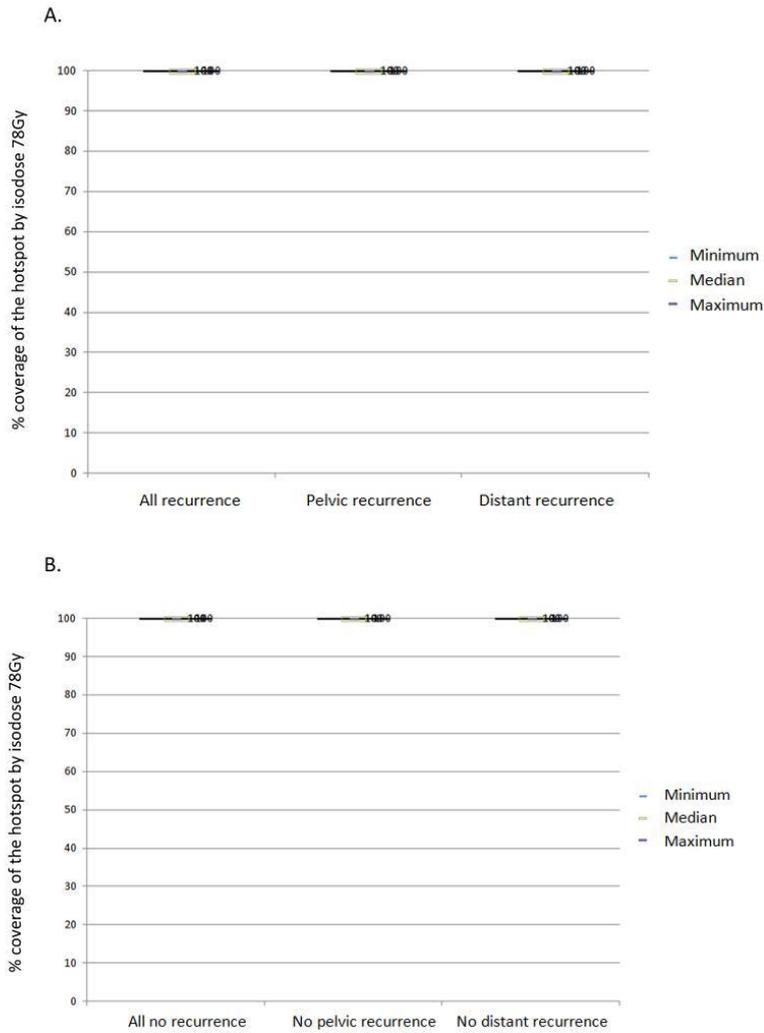


Figure s3. Box plots representing the coverage of the hotspot by isodose 78Gy (A) in the recurrence group and (B) in the non recurrence group , there was no significant difference between 2 groups even in subgroup analysis ($p=1.00$).



2.4. pseudoTDM

Matériel et méthodes

Patientes

Trente et une patientes atteintes d'un LACC histologiquement prouvé, de stade IB1-IVA (définition FIGO 2009) et traités par chimioradiothérapie (CRT) suivie d'une curiethérapie (BT) au CHU de Brest ont été incluses dans cette étude rétrospective.

Imagerie

Toutes les patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne 1,5 T (Siemens Medical Solutions, Magnetom Aera, Erlangen, Allemagne ou General Electric, Milwaukee, WS) utilisant une bobine de corps à réseau phasé. Aucune patiente ne présentait de contre-indication absolue à l'IRM. Le protocole d'IRM comprenait notamment des séquences turbo spin echo T2 à haute résolution dans les plans sagittal, axial et axial oblique (perpendiculaire au grand axe du col de l'utérus).

Un scanner de planification (Philips, Somatom) a été obtenu avec des coupes de 2,0 mm d'épaisseur, une matrice 512 x 512 (taille des pixels : 0,75 x 0,75 x 1,5 mm³), un courant de tube de 200 mAs, une tension de tube de 120 kV et le noyau de convolution H30s.

Le réseau

Un réseau antagoniste génératif (cGAN) basé sur l'architecture pix2pix a été utilisé pour générer des pseudoTDM à partir des images IRM en séquence T2 [346]. Un cGAN est composé d'un réseau générateur produisant de fausses images de TDM formé en concurrence avec un réseau discriminatoire qui distingue les vraies des fausses images de TDM. Le générateur était basé sur l'architecture convolutionnelle U-Net [347] et guidé par une fonction de coût composée d'une perte de pixels pénalisant les différences de pixels avec le vrai scanner, et d'une perte antagoniste encourageant le générateur à tromper le discriminatoire tout en le pénalisant en conséquence. L'implémentation originale pix2pix a été adaptée en utilisant Keras pour traiter des données d'images médicales en points flottants au lieu d'images couleur 8 bits. Deux approches ont été envisagées pour entraîner le réseau, i) uniquement sur les acquisitions axiales (PELVIS2D_LR), ii) après reconstruction des images IRM avec un algorithme de super-résolution (SR-IRM) à partir des trois plans d'acquisition (PELVIS2D_SR). L'algorithme de super résolution (NiftyMIC) permet, à partir d'un ensemble d'images 2D acquises avec une grande épaisseur de coupe, éventuellement avec des mouvements perturbés, de produire un volume 3D isotrope à haute résolution dans les trois plans[348].

Avant d'alimenter le réseau, les scanners et IRM ont été recalées soit de façon rigide soit de façon non rigide. Une architecture PatchGAN 16x16 a été choisie pour le discriminatoire. Le réseau a été entraîné sur des couples d'images IRM-TDM appariées provenant de 20 patientes définissant la cohorte d'entraînement. Dans toutes les expérimentations, le réseau a été entraîné sur des images 2D en utilisant des coupes axiale.

Génération d'images

La génération des pseudoTDM a été effectuée en appliquant le modèle de générateur formé sur les 11 autres patientes considérées comme la cohorte test.

Ainsi, nous avons généré les images pseudoTDM entraînés sur des volumes de résolution spatiale isotrope de 0.8x0.8x0.8mm³ obtenu à partir de 4 méthodes de complexité croissante

- A partir des acquisitions axiales uniquement par interpolation linéaire (PELVIS2D_LR)
- Après reconstruction des images IRM avec un algorithme de super-résolution (SR-IRM) à partir des 3 plans d'acquisition (PELVIS2D_SR)
- Utilisation supplémentaire d'un recalage non rigide entre les images SR-IRM et la TDM avant synthèse en pseudoTDM (PELVIS2D_SR_DIR)
- Post-traitement par utilisation complémentaire d'un filtre médian sur les images de pseudoTDM obtenues (PELVIS2D_SR_DIR_MF) pour compenser des artefacts

Comparaison d'images

L'évaluation des images a été effectuée en calculant l'erreur moyenne absolue (MAE) sur la pseudoTDM par rapport à la TDM de référence.

Résultats

Comparaison des images

Le tableau 1 présente les statistiques de la comparaison des images en termes de MAE dans l'ensemble de la cohorte test. Les MAEs étaient, en moyenne, de 75.9±25.5, 76.1±28.2, 58.7±22.2, 54.5±21.4 UH (figure 1). On peut remarquer que l'utilisation d'un recalage non rigide puis d'un filtre médian améliore nettement les résultats.

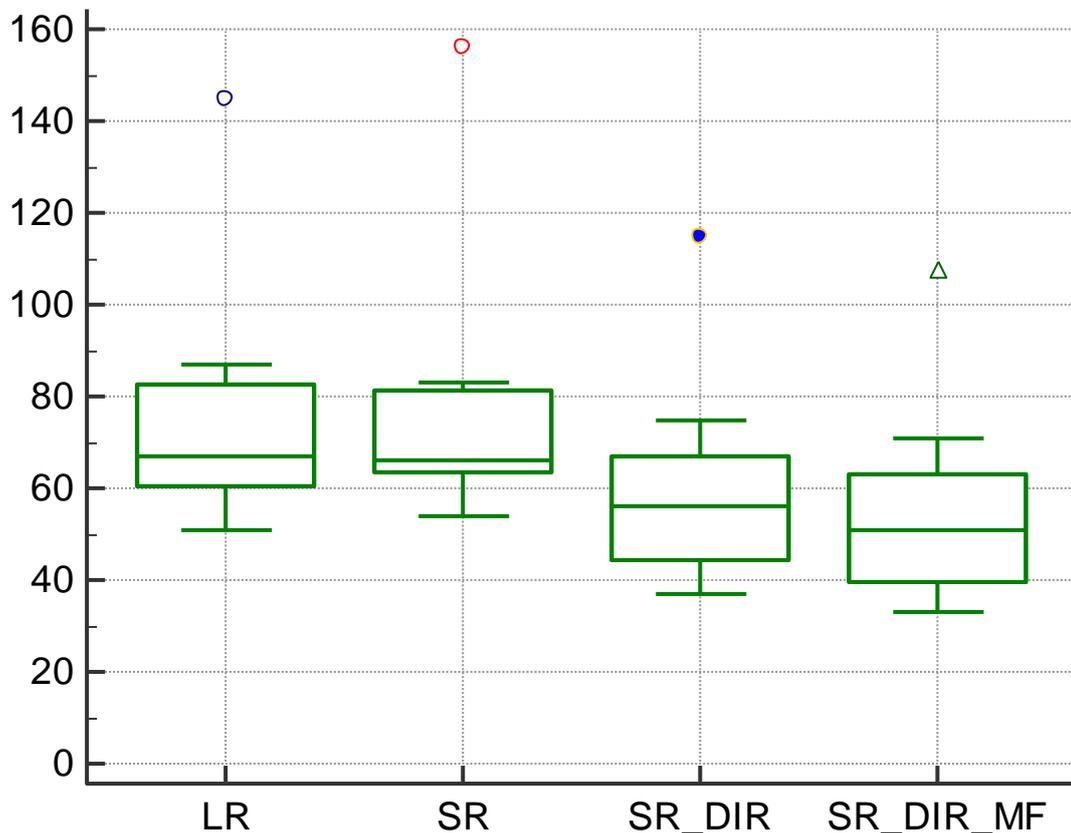
De plus, les résultats concernant une patiente (P22) semble aberrants, si on l'exclut des analyses, on retrouve des MAEs, en moyenne, de 69.0±11.9, 68.1±10.0, 53.1±12.6, 49.1±12.5 UH.

Tableau 1: Comparaison des TDM de référence avec les pseudoTDM obtenues par chaque méthode pour l'ensemble du pelvis sur la cohorte test

MAEs	Méthodes utilisées pour générer les pseudoTDM			
	PELVIS2D_LR	PELVIS2D_SR	PELVIS2D_SR_DIR	PELVIS2D_SR_DIR_MF
P03	65	63	45	39
P10	60	56	39	36
P13	67	66	56	52
P15	61	54	44	41
P16	60	83	75	71
P18	87	76	50	47
P19	78	70	70	66
P22	145	156	115	108
P23	51	65	37	33
P30	77	83	58	55
P31	84	65	57	51
Moyenne±SD	75.9±25.5	76.1±28.2	58.7±22.2	54.5±21.4

MAEs: mean absolute error, SD: deviation standard

Figure 1: box plot des erreurs moyennes absolues en fonction des 4 techniques.



Discussion

Les résultats de notre étude sont similaires aux autres études ayant étudié la génération de pseudoTDM à partir d'IRM au niveau pelvien, concernant plus particulièrement le cancer de la prostate [349, 350].

Les moins bons résultats concernant la méthode PELVIS2D_SR s'expliquent probablement par la difficulté d'un recalage rigide au niveau pelvien comme le suggèrent les meilleurs résultats obtenus avec la méthode PELVIS2D_SR_DIR avec un recalage élastique après reconstruction des images IRM par super-résolution. Il serait intéressant de comparer ces résultats avec un recalage rigide avant reconstruction des images IRM.

Aucune étude n'avait pour l'instant étudié l'intérêt de reconstruire les images IRM avec un algorithme de super-résolution pour entraîner le réseau de neurones.

Plus récemment, des études ont montré des résultats encourageants en terme d'analyse dosimétrique sur des pseudoTDM [351].

Ainsi, il serait intéressant que l'on procède à une comparaison dosimétrique des différentes méthodes utilisées dans notre travail avant d'envisager une étude sur une cohorte de plus grande taille et une validation de ces résultats.

3. Perspectives

3.1. RT adaptative

Plusieurs stratégies ont déjà été proposées pour prendre en compte les variations anatomiques d'une meilleure façon que par la définition d'un volume cible interne standard (ITV) qui expose au risque d'un surdosage des OAR et/ou d'un sous dosage du CTV.

Une méthode proposée consiste en une replanification soit à mi-traitement, soit multiple (au maximum hebdomadaire) avec un recalage d'image élastique [352-354].

Une autre méthode correspond à une RTA basée sur une bibliothèque de planification de prétraitement [355-361].

Une dernière méthode correspondant à une bibliothèque évolutive, qui consiste à enrichir une bibliothèque de prétraitement par un ou plusieurs CBCT en cas de forme de CTV différente de celles existantes dans la bibliothèque.

Au total, diverses stratégies de RTA chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus ont été étudiées dans la littérature, mais avec un nombre limité de patientes par série, montrant un bénéfice dosimétrique mais sans aucun résultat clinique rapporté. La RTA semble donc un futur prometteur dont la meilleure des stratégies reste à définir. L'étude PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) « ARCOL » est en cours. Cette phase II teste une librairie de plan de traitement réalisée à deux reprises : d'une part avant traitement et d'autre part à mi-traitement (20 Gy).

3.2. Utilisation de l'imagerie fonctionnelle per-traitement

Actuellement, il est recommandé de réaliser une IRM pour la planification de la curiethérapie, avec utilisation uniquement de la séquence anatomique T2 pour la définition de nos volumes cibles et plus particulièrement du CTV HR [80]. Il serait intéressant d'évaluer l'apport des séquences fonctionnelles en IRM et de l'imagerie métabolique dans la sélection des patientes qui pourraient bénéficier le plus d'une stratégie d'escalade de dose. La place de ces nouvelles modalités d'imagerie reste à définir dans le cadre d'évaluations prospectives avec des validations de cohortes indépendantes, incluant

non seulement des paramètres dosimétriques mais aussi des critères d'évaluation cliniquement pertinents (contrôle local, morbidité, données de survie) [362].

Des études prospectives de désescalade de dose pourraient également être envisagées, afin de diminuer potentiellement les toxicités aiguës et tardives chez les patientes qui répondent bien sans compromettre le contrôle local. Là encore, l'imagerie fonctionnelle, en plus des séquences d'IRM standard, sont des outils prometteurs pour mieux surveiller la réponse tumorale, mais restent à valider avant d'être intégrées dans le processus de planification.

3.3. Futur de l'apprentissage profond

Des voies de recherche en apprentissage profond pourront amener à une amélioration de la planification en RTE et BT.

D'abord, les CycleGANs, faisant référence à un sous-ensemble de GAN capables de prendre une image et de générer une nouvelle image reflétant un type de transformation, pourrait être une solution intéressante pour la génération de pseudoTDM. En effet, l'avantage des CycleGANs est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir d'images jumelées. Lors de la formation d'un CycleGAN, quatre réseaux de neurones doivent être formés, un générateur qui génère des images de scanner (générateur de scanner), un générateur qui génère des images d'IRM (générateur d'IRM), un discriminateur capable de faire la différence entre les images réelles et fausses de scanners (discriminateur de scanner) et un discriminateur capable de faire la différence entre les images réelles et fausses d'IRM (discriminateur d'IRM).

Enfin, l'étape de la délimitation des volumes cibles et des OAR est une tâche difficile et une partie chronophage dans le processus de planification en RTE et BT, associée à une grande variabilité intra-observateur. Les méthodes de segmentation automatique basées sur l'IRM doivent être validées mais pourraient constituer une amélioration significative de la qualité du traitement en amenant à une meilleure standardisation et un meilleur respect des recommandations [363]. Diverses méthodes de segmentation automatiques ou semi-automatiques sont à l'étude, y compris par apprentissage profond [363]. Mais, à l'heure actuelle, aucune méthode de segmentation automatique robuste ou validée pour les cancers du col de l'utérus n'a été publiée.

3.4. PseudoTDM

Pour envisager une utilisation en routine clinique, une comparaison dosimétrique entre les pseudoTDM et les TDM de référence est nécessaire.

Il est également important de rendre la génération des pseudoTDM suffisamment rapide pour l'intégrer dans le workflow de radiothérapie.

De plus, en cas de bons résultats sur notre cohorte de patiente, une validation externe serait intéressante.

A noter que les acquisitions standards en IRM ne concernent pas nécessairement l'intégralité du champ de traitement, plus particulièrement en cas de traitement des ganglions lombo-aortiques.

On pourrait alors discuter d'acquisitions d'IRM à FOV plus étendus pour une validation prospective.

3.5. Nouveaux applicateurs en curiethérapie

Des applicateurs personnalisés pourraient être créés avec l'impression 3D [364]. La modélisation virtuelle de nouveaux prototypes d'applicateurs pour la curiethérapie du cancer du col de l'utérus est également considérée comme une amélioration possible [365].

Conclusion

Au cours des dernières années, il n'a pas été publié d'étude randomisée permettant de révolutionner la prise en charge des cancers du col utérin localement évolué, dont le traitement de référence demeure la chimioradiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie pour la majorité des patientes.

Dans ce contexte, la recherche de facteurs pronostiques et prédictifs au traitement afin de proposer une prise en charge plus personnalisée semble indispensable.

Dans un premier temps, nous avons mis en évidence l'intérêt pronostique de deux paramètres radiomiques permettant de quantifier l'hétérogénéité tumorale, l'un issu de la cartographie de diffusion en IRM ($Entropy_{GLCM}$), l'autre de la 18F-FDG TEP/TDM ($GLNU_{GLRM}$). La valeur pronostique de ces 2 paramètres a d'abord montré sa supériorité par rapport aux facteurs pronostiques standards dans une population test. Elle a, ensuite, été validée dans deux populations issues d'autres centres, sous couvert d'une harmonisation des images effectuée a posteriori (ComBat).

A partir de ces premiers résultats, nous avons proposé un diagramme de stratification des patientes en 3 groupes de risque : un premier groupe à faible risque de récurrence, un second à haut risque de récurrence métastatique et enfin un troisième à haut risque de récurrence pelvienne.

Avant d'envisager une modification thérapeutique chez les patientes à haut risque de récurrence, nous avons recherché de meilleurs modèles de prédiction de la toxicité des organes à risque à l'aide de paramètres radiomiques issus des cartes de dose de la radiothérapie externe. La combinaison de ces paramètres avec les paramètres standards, cliniques et des histogrammes dose-volume, a permis d'améliorer la performance prédictive des modèles (>75%), notamment pour la toxicité tardive qui est la plus problématique pour les patientes.

Enfin, nous avons envisagé des stratégies de modification de la planification de la radiothérapie en identifiant la zone la plus métaboliquement active ("hotspot") au sein de la lésion primitive afin de guider une éventuelle escalade de dose focale. Ainsi, nous avons montré une corrélation modérée à forte entre ce "hotspot" et le site de récurrence locale et un risque de récurrence accru en cas de couverture insuffisante de ce "hotspot" en curiethérapie.

Au vu de ces résultats, une personnalisation du traitement pourrait être envisagée pour les 3 sous-populations identifiées à l'aide des 2 paramètres de texture.

Dans le groupe à faible risque de récurrence, il ne semble pas pertinent de modifier le traitement standard sur la base de nos résultats.

Dans le groupe à haut risque de récurrence à distance, une modification thérapeutique serait intéressante. Au vu de nos résultats, il faudrait s'assurer dans un premier temps d'une meilleure couverture du hotspot au moment de la curiethérapie. Il pourrait également être envisagé un traitement systémique complémentaire par chimiothérapie voire immunothérapie comme il est actuellement étudié dans des essais cliniques.

Enfin dans le groupe à haut risque de récurrence locorégionale, une intensification du traitement pelvien pourrait être discutée. Ainsi, nous pourrions proposer à ces patientes une escalade de dose en curiethérapie, notamment sur le hotspot, ou une chirurgie de clôture.

En conclusion, ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives au premier rang desquelles figure la personnalisation du traitement (planification de la radiothérapie externe et/ou de la curiethérapie, traitement systémique adjuvant...) selon des facteurs pronostiques spécifiques, dans une stratégie basée sur l'imagerie fonctionnelle.

REFERENCES

1. Gosset M, Chargari C, Bentivegna E, Leary A, Genestie C, Maulard A, Morice P, Gouy S: **Should We Cease to Perform Salvage Hysterectomy After Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer?** *Anticancer research* 2019, **39**(6):2919-2926.
2. **ICRU REPORT 89: Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix.**
3. Barillot I, Haie-Meder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L: **[Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma].** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2016, **20 Suppl**:S189-195.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, **68**(6):394-424.
5. Alain S HS, Denis F.: **Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection.** *Mt pédiatrie, vol 13, n° 1, janvier-février 2010, P5-19* 2010.
6. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study G: **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** *The New England journal of medicine* 2003, **348**(6):518-527.
7. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L: **Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.** *Vaccine* 2006, **24 Suppl 3**:S3/1-10.
8. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL: **Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.** *Vaccine* 2006, **24 Suppl 3**:S3/52-61.
9. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ: **Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective.** *International journal of cancer* 2004, **111**(2):278-285.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: **Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.** *The New England journal of medicine* 1998, **338**(7):423-428.
11. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D *et al*: **Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study.** *International journal of cancer* 2008, **122**(2):428-432.
12. N. D: **Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances.** InVs. . 2007.
13. J. M: **Monsonogo J. Infections à papillomavirus - État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale.** Springer. Paris. 2006.
14. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, Smith JS, Lazcano-Ponce E, Sukvirach S, Shin HR *et al*: **Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(2):326-333.
15. Cox JT: **The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection?** *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2006, **18 Suppl 1**:s5-s13.
16. Baseman JG, Koutsky LA: **The epidemiology of human papillomavirus infections.** *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005, **32 Suppl 1**:S16-24.

17. Franco EL FA: **Part III, site-specific precancerous conditions : cervix.** In : Franco EL, Rohan TE, eds. **Cancer Precursors : Epidemiology, Detection, and Prevention.** Springer- Verlag. New York, 2002 : 249-86.
18. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL: **Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer.** *Vaccine* 2006, **24 Suppl 3**:S3/42-51.
19. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, Tommasino M, Zehbe I: **Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(4):820-822.
20. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-de-depistage-organise>.
21. Rezvani M, Shaaban A: **Imaging of cervical pathology.** *Top Magn Reson Imaging* 2010, **21**(4):261-271.
22. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D: **[MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix].** *Radiologia* 2008, **50**(6):449-461.
23. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C: **The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know.** *Radiology* 2013, **266**(3):717-740.
24. Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA, De Silva SS, McWhinney NA, Katesmark M, Attygalle AD, DeSouza NM: **Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease.** *Radiology* 2008, **249**(2):541-550.
25. Lin G, Ho KC, Wang JJ, Ng KK, Wai YY, Chen YT, Chang CJ, Ng SH, Lai CH, Yen TC: **Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T.** *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2008, **28**(1):128-135.
26. Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS: **Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls.** *European radiology* 2001, **11**(9):1828-1833.
27. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, Shepherd JH, Reznik RH: **The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience.** *Int J Gynecol Cancer* 2007, **17**(3):629-636.
28. Jeong BK, Huh SJ, Choi DH, Park W, Oh D, Kim T, Lee HB: **Indications for endoscopy according to the revised FIGO staging for cervical cancer after MRI and CT scanning.** *Journal of gynecologic oncology* 2012, **23**(2):80-85.
29. Rizzo S, Calareso G, Maccagnoni S, Angileri SA, Landoni F, Raimondi S, Pasquali E, Lazzari R, Bellomi M: **Pre-operative MR evaluation of features that indicate the need of adjuvant therapies in early stage cervical cancer patients. A single-centre experience.** *European journal of radiology* 2014, **83**(5):858-864.
30. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, Schwartz LH, Woodward P, Pannu H, Hricak H: **Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, **24**(36):5687-5694.
31. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, Snyder B, Reinhold C, Schwartz LH, Woodward PJ, Pannu HK, Amendola M, Mitchell DG: **Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability.** *Radiology* 2007, **245**(2):491-498.
32. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, Babar S, Younis MT, Naz S, Jacobs IJ, Reznik RH: **Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA?** *Gynecologic oncology* 2006, **101**(2):244-249.

33. sur:<https://www.eortc.org/blog/2019/06/03/defining-the-best-treatment-for-locally-advanced-cervical-cancer/>. Dtbtfllacc-clEcjD.
34. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A *et al*: **Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **79**(2):348-355.
35. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, Yoshimura R *et al*: **A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer**. *Japanese journal of clinical oncology* 2011, **41**(9):1119-1126.
36. Haie-Meder C, Group GGEW: **3D image based concepts in brachytherapy for cervical cancer**. *Gynecologic oncology* 2005, **99**(3 Suppl 1):S176.
37. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW: **Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, **28**(12):2108-2113.
38. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, Nedergaard L, Hojgaard L, Engelholm SA: **The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study**. *Gynecologic oncology* 2007, **106**(1):29-34.
39. Amit A, Beck D, Lowenstein L, Lavie O, Bar Shalom R, Kedar Z, Israel O: **The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer**. *Gynecologic oncology* 2006, **100**(1):65-69.
40. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER: **FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer**. *Gynecologic oncology* 2005, **97**(1):183-191.
41. Akkas BE, Demirel BB, Vural GU: **Clinical impact of (1)(8)F-FDG PET/CT in the pretreatment evaluation of patients with locally advanced cervical carcinoma**. *Nuclear medicine communications* 2012, **33**(10):1081-1088.
42. Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Lee SP, Hong JH: **A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **76**(2):477-484.
43. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D *et al*: **Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, **31**(24):3026-3033.
44. Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA, Travaini LL, Dell' Acqua V, Cattani F, Rizzo S, Fodor C, Landoni F, Orecchia R: **The role of [(18)F]FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy**. *Ecancermedicalscience* 2014, **8**:405.
45. Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I: **Lymph node control in cervical cancer**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **59**(3):706-712.
46. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, Kelley JL, Edwards RP: **Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **68**(1):166-171.
47. Badoual C, Tartour E, Roussel H, Bats AS, Pavie J, Pernot S, Weiss L, Mohamed AS, Thariat J, Hoffmann C *et al*: **[HPV (Human Papilloma Virus) implication in other cancers than gynaecological]**. *La Revue de medecine interne* 2015, **36**(8):540-547.
48. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R: **Cancer of the cervix uteri**. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2018, **143** Suppl 2:22-36.

49. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C: **[Place of radiotherapy and surgery in the treatment of cervical cancer patients]**. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2019, **23**(6-7):737-744.
50. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Committee EG: **Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018, **29**(Suppl 4):iv262.
51. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Clark R, Cohn D *et al*: **Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2019, **17**(1):64-84.
52. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, Jones E, Kirisits C, Thomadsen B, Erickson B *et al*: **American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy**. *Brachytherapy* 2012, **11**(1):47-52.
53. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C: **Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer**. *Lancet* 1997, **350**(9077):535-540.
54. Small W, Jr., Strauss JB, Jhingran A, Yashar CM, Cardenes HR, Erickson-Wittmann BA, Gullett N, Kidd E, Lee LJ, Mayr NA *et al*: **ACR Appropriateness Criteria(R) definitive therapy for early-stage cervical cancer**. *American journal of clinical oncology* 2012, **35**(4):399-405.
55. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M: **Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system**. *Gynecologic oncology* 2019, **152**(1):87-93.
56. Huertas A, Oldrini S, Nessler JP, Courrech F, Retif P, Charra-Brunaud C, Peiffert D: **FIGO stage IB1 cervical carcinoma: Place and principles of brachytherapy**. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2017, **21**(2):155-163.
57. Escande A, Gouy S, Mazon R, Bentivegna E, Bacorro W, Maroun P, Schernberg A, Oberlander AS, Dumas I, Genestie C *et al*: **Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors**. *Gynecologic oncology* 2017, **144**(3):541-546.
58. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: **A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **65**(1):169-176.
59. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: **A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study**. *Gynecologic oncology* 1999, **73**(2):177-183.
60. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS: **Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000, **18**(8):1606-1613.
61. Jelavic TB, Mise BP, Strikic A, Ban M, Vrdoljak E: **Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer After Treatment with Concomitant Chemoradiotherapy--Room for Improvement?** *Anticancer research* 2015, **35**(7):4161-4165.
62. Angioli R, Luvero D, Aloisi A, Capriglione S, Gennari P, Linciano F, Li Destri M, Scaletta G, Montera R, Plotti F: **Adjuvant chemotherapy after primary treatments for cervical cancer: a critical point of view and review of the literature**. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014, **14**(4):431-439.
63. Huang H, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, Huang Q: **Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma**. *European journal of surgical*

- oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2011, **37**(11):978-983.
64. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S: **Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy.** *Cancer* 1999, **85**(7):1547-1554.
 65. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R: **Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.** *Cancer* 2008, **112**(9):1954-1963.
 66. Dabi Y, Simon V, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, Raimond E, Coutant C, Graesslin O *et al*: **Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group.** *Journal of translational medicine* 2018, **16**(1):326.
 67. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, Macapinlac HA, Leblanc E, Martinez A, Ramirez PT: **Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer.** *Journal of minimally invasive gynecology* 2014, **21**(1):3-8.
 68. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC, Jr., Gynecologic Oncology G: **Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group.** *Gynecologic oncology* 2003, **89**(3):343-353.
 69. Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ: **Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy.** *Gynecologic oncology* 2004, **94**(1):61-66.
 70. Mazon R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, Tailleur A, Morice P, Haie-Meder C: **Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer.** *The oncologist* 2013, **18**(4):415-422.
 71. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D: **Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(4):CD010260.
 72. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G: **Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery.** *Int J Gynecol Cancer* 1993, **3**(4):193-198.
 73. Friedlander M, Grogan M, Force USPST: **Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer.** *The oncologist* 2002, **7**(4):342-347.
 74. Estape R, Angioli R: **Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer.** *Seminars in surgical oncology* 1999, **16**(3):236-241.
 75. Cetina L, Gonzalez-Enciso A, Cantu D, Coronel J, Perez-Montiel D, Hinojosa J, Serrano A, Rivera L, Poitevin A, Mota A *et al*: **Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013, **24**(8):2043-2047.
 76. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, Kerkar R, Engineer R, Tongaonkar H, Ghosh J *et al*: **Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018, **36**(16):1548-1555.

77. Ramlov A, Kroon PS, Jurgenliemk-Schulz IM, De Leeuw AA, Gormsen LC, Fokdal LU, Tanderup K, Lindegaard JC: **Impact of radiation dose and standardized uptake value of (18)FDG PET on nodal control in locally advanced cervical cancer.** *Acta oncologica* 2015, **54**(9):1567-1573.
78. Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Levy L, Eifel PJ: **Vaginal motion and bladder and rectal volumes during pelvic intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **82**(1):256-262.
79. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R *et al*: **Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**(2):428-434.
80. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, Tan LT, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B *et al*: **The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies.** *Clinical and translational radiation oncology* 2018, **9**:48-60.
81. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, Rosenthal SA, Lawton C, Lee WR, Sandler H *et al*: **Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **83**(3):e353-362.
82. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, Williamson J: **Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999, **44**(4):855-866.
83. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC: **Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, **52**(5):1330-1337.
84. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC: **Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003, **57**(2):516-521.
85. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ: **Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, **54**(5):1388-1396.
86. Ahmed RS, Kim RY, Duan J, Meleth S, De Los Santos JF, Fiveash JB: **IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, **60**(2):505-512.
87. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, King GC, Sonnik D, Gallion H, Comerci J, Edwards RP, Wu A, Andrade RS *et al*: **Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms.** *Gynecologic oncology* 2003, **91**(1):39-45.
88. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, Manigandan D, Laviraj MA, Kumar S, Thulkar S: **Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, **87**(3):542-548.
89. Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V: **Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study.** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2016, **20**(5):370-376.
90. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, Jamema SV, Vanetti E, Clivio A, Nicolini G *et al*: **A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy.** *Radiotherapy*

- and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2008, **89**(2):180-191.
91. Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard L, Bouzid D, Harter V, Peiffert D: **[Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer]**. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2012, **16**(3):209-214.
 92. Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho YB, Jaffray D, Lockwood G, Levin W, Manchul L, Fyles A, Milosevic M: **Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008, **70**(5):1507-1515.
 93. Taylor A, Powell ME: **An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2008, **88**(2):250-257.
 94. Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM, Vo D, Jiang SB, Mundt AJ, Mell LK: **Daily online cone beam computed tomography to assess interfractional motion in patients with intact cervical cancer**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011, **80**(1):273-280.
 95. Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, Dhawtal V, Quint S, De Pree I, Mens JW, Heijmen BJ: **Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: proof of principle**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011, **98**(3):340-346.
 96. Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J, Lackner G, Bohmer D, Schlenger L, Budach V: **Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1999, **52**(1):29-34.
 97. Georg P, Georg D, Hillbrand M, Kirisits C, Potter R: **Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2006, **80**(1):19-26.
 98. Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, Iyer R, Tucker SL, Jhingran A, Eifel PJ: **Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005, **62**(4):1117-1124.
 99. Kaatee RS, Olofsen MJ, Verstraate MB, Quint S, Heijmen BJ: **Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, **54**(2):576-583.
 100. Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK: **Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, **58**(2):625-630.
 101. Collen C, Engels B, Duchateau M, Tournel K, De Ridder M, Bral S, Verellen D, Storme G: **Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, **77**(5):1590-1595.
 102. Chen W, Bai P, Pan J, Xu Y, Chen K: **Changes in Tumor Volumes and Spatial Locations Relative to Normal Tissues During Cervical Cancer Radiotherapy Assessed by Cone Beam Computed Tomography**. *Technology in cancer research & treatment* 2017, **16**(2):246-252.
 103. Maemoto H, Toita T, Ariga T, Heianna J, Yamashiro T, Murayama S: **Predictive factors of uterine movement during definitive radiotherapy for cervical cancer**. *Journal of radiation research* 2017, **58**(3):397-404.
 104. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, Petric P, Segedin B, Jurgenliemk-Schulz IM, Nomden C *et al*: **Image guided brachytherapy in locally advanced**

- cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):428-433.
105. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, Jurgenliemk-Schulz I, Petric P, Hoskin P, Dorr W *et al*: **Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):441-446.
106. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S *et al*: **Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, **74**(3):235-245.
107. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, Rohl L, Pedersen EM, Nielsen SK, Paludan M, Lindegaard JC: **Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2013, **107**(1):63-68.
108. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, Leveque J, Cowen D, Mathevet P, Malhaire JP *et al*: **Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer.** *The oncologist* 2012, **17**(1):64-71.
109. Tewari KS MB: **Invasive cervical cancer, in Clinical Gynecologic Oncology:** Elsevier; 2017.
110. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG: **Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.** *The New England journal of medicine* 1999, **340**(15):1137-1143.
111. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S: **Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.** *The New England journal of medicine* 1999, **340**(15):1144-1153.
112. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, Walker JL, Gersell D: **Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma.** *The New England journal of medicine* 1999, **340**(15):1154-1161.
113. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., Clarke-Pearson DL, Liao SY: **Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999, **17**(5):1339-1348.
114. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H *et al*: **Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(13):1678-1685.
115. Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Jr., Sause W, Gaffney D, Radiation Therapy Oncology G: **RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, **88**(1):101-105.

116. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E: **Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **55**(5):1226-1232.
117. Domingo E, Lorvidhaya V, de Los Reyes R, Syortin T, Kamnerdsupaphon P, Lertbutsayanukul C, Vito-Cruz E, Tharavichitkul E, Jin K, Yoshihara M *et al*: **Capecitabine-based chemoradiotherapy with adjuvant capecitabine for locally advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: phase II results.** *The oncologist* 2009, **14**(8):828-834.
118. Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, Tantivatana T, Manusirivithaya S, Rongsriyam K, Cholpaisal A: **Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients.** *Gynecologic oncology* 2011, **123**(3):571-576.
119. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, Kim JW, Kim YT: **Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks.** *The oncologist* 2013, **18**(7):843-849.
120. Xue R, Cai X, Xu H, Wu S, Huang H: **The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: A meta-analysis.** *Gynecologic oncology* 2018, **150**(3):412-419.
121. Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, Sturdza A, Georg P, Dorr W, Potter R: **Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy.** *Gynecologic oncology* 2014, **133**(2):256-262.
122. Escande A, Khettab M, Bockel S, Dumas I, Schernberg A, Gouy S, Morice P, Pautier P, Deutsch E, Haie-Meder C *et al*: **Interaction between the Number of Chemotherapy Cycles and Brachytherapy Dose/Volume Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients.** *Journal of clinical medicine* 2020, **9**(6).
123. Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED: **Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **81**(4):e577-581.
124. Kenter G GS, Vergote I, et al. : **Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage IB2-IIB cervical cancer, EORTC 55994.** *J Clin Oncol* 37:15 suppl abstract #5503 2019.
125. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S *et al*: **Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102).** *British journal of cancer* 2013, **108**(10):1957-1963.
126. **Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer.** *NCT01414608*.
127. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, van Brummelen EMJ, Rugo HS, Thomas S, Saraf S *et al*: **Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017, **35**(36):4035-4041.
128. Lheureux S, Butler MO, Clarke B, Cristea MC, Martin LP, Tonkin K, Fleming GF, Tinker AV, Hirte HW, Tsoref D *et al*: **Association of Ipilimumab With Safety and Antitumor Activity in Women With Metastatic or Recurrent Human Papillomavirus-Related Cervical Carcinoma.** *JAMA oncology* 2018, **4**(7):e173776.
129. Deutsch E, Haie-Meder C, Bayar MA, Mondini M, Laporte M, Mazon R, Adam J, Varga A, Vassal G, Magne N *et al*: **Phase I trial evaluating the antiviral agent Cidofovir in combination with chemoradiation in cervical cancer patients.** *Oncotarget* 2016, **7**(18):25549-25557.

130. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S: **Chronic radiation enteritis**. *Clinical oncology* 2010, **22**(1):70-83.
131. Andreyev HJ: **Pelvic radiation disease**. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2015, **17**(1):2-6.
132. Jensen NBK, Potter R, Kirchheiner K, Fokdal L, Lindegaard JC, Kirisits C, Mazon R, Mahantshetty U, Jurgeliemk-Schulz IM, Segedin B *et al*: **Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **127**(3):431-439.
133. Mazon R, Maroun P, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Cao K, Slocker-Escarpa A, M'Bagui R, Martinetti F, Tailleur A *et al*: **Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose-volume effect relationships for the rectum and bladder**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2015, **116**(2):226-232.
134. Putta S, Andreyev HJ: **Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy**. *Clinical oncology* 2005, **17**(6):469-477.
135. Chopra S, Engineer R, Mahantshetty U, Misra S, Phurailatpam R, Paul SN, Kannan S, Kerkar R, Maheshwari A, Shylasree T *et al*: **Protocol for a phase III randomised trial of image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) and conventional radiotherapy for late small bowel toxicity reduction after postoperative adjuvant radiation in Ca cervix**. *BMJ open* 2012, **2**(6).
136. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Segedin B, Mahantshetty U, Hoskin P, Jurgeliemk-Schulz I, Kirisits C *et al*: **Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):412-419.
137. Fokdal L, Potter R, Kirchheiner K, Lindegaard JC, Jensen NBK, Kirisits C, Chargari C, Mahantshetty U, Jurgeliemk-Schulz IM, Segedin B *et al*: **Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **127**(3):423-430.
138. Fokdal L, Tanderup K, Potter R, Sturdza A, Kirchheiner K, Chargari C, Jurgeliemk-Schulz IM, Segedin B, Tan LT, Hoskin P *et al*: **Risk Factors for Ureteral Stricture After Radiochemotherapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy in Cervical Cancer: Results From the EMBRACE Studies**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019, **103**(4):887-894.
139. Manea E, Escande A, Bockel S, Khettab M, Dumas I, Lazarescu I, Fumagalli I, Morice P, Deutsch E, Haie-Meder C *et al*: **Risk of Late Urinary Complications Following Image Guided Adaptive Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Refining Bladder Dose-Volume Parameters**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018, **101**(2):411-420.
140. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, Mirabeau-Beale KL, Rose BS, von Keudell AG, Wo JY: **Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies**. *Cancer* 2014, **120**(24):3870-3883.
141. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, Petric P, Mahantshetty U, Dorr W, Potter R: **Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, **89**(1):88-95.
142. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, Jurgeliemk-Schulz IM, Hoskin PJ, Rai B, Dorr W *et al*: **Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided**

- brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **118**(1):160-166.
143. Westerveld H, de Leeuw A, Kirchheiner K, Dankulchai P, Oosterveld B, Oinam A, Hudej R, Swamidas J, Lindegaard J, Tanderup K *et al*: **Multicentre evaluation of a novel vaginal dose reporting method in 153 cervical cancer patients.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):420-427.
144. Mell LK, Sirak I, Wei L, Tarnawski R, Mahantshetty U, Yashar CM, McHale MT, Xu R, Honerkamp-Smith G, Carmona R *et al*: **Bone Marrow-sparing Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Cisplatin For Stage IB-IVA Cervical Cancer: An International Multicenter Phase II Clinical Trial (INTERTECC-2).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017, **97**(3):536-545.
145. Huang J, Gu F, Ji T, Zhao J, Li G: **Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial.** *Radiation oncology* 2020, **15**(1):180.
146. Smet S, Potter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Schulz-Juergenliemk I, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Hoskin P, Rai B *et al*: **Fatigue, insomnia and hot flashes after definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: An analysis from the EMBRACE study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **127**(3):440-448.
147. Najjari Jamal D, Potter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Juergenliemk-Schulz IM, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Hoskin P, Rai B *et al*: **Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **127**(3):449-455.
148. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F: **Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.** *Gynecologic oncology* 1990, **38**(3):352-357.
149. Bae HS, Kim YJ, Lim MC, Seo SS, Park SY, Kang S, Kim SH, Kim JY: **Predictors of Radiation Field Failure After Definitive Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer.** *Int J Gynecol Cancer* 2016, **26**(4):737-742.
150. Joo J, Shin HJ, Park B, Park SY, Yoo CW, Yoon KA, Kong SY, Kim YJ, Kim SS, Kim JY: **Integration Pattern of Human Papillomavirus Is a Strong Prognostic Factor for Disease-Free Survival After Radiation Therapy in Cervical Cancer Patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017, **98**(3):654-661.
151. Li P, Tan Y, Zhu LX, Zhou LN, Zeng P, Liu Q, Chen MB, Tian Y: **Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: a systematic review and meta-analysis.** *Oncotarget* 2017, **8**(39):66352-66359.
152. Biomarkers Definitions Working G: **Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001, **69**(3):89-95.
153. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD: **The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix.** *Cancer* 1999, **86**(8):1528-1536.
154. Koulis TA, Kornaga EN, Banerjee R, Phan T, Ghatage P, Magliocco AM, Lees-Miller SP, Doll CM: **Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study.** *Clinical and translational radiation oncology* 2017, **4**:51-56.

155. Cho Y, Kim KH, Yoon HI, Kim GE, Kim YB: **Tumor-related leukocytosis is associated with poor radiation response and clinical outcome in uterine cervical cancer patients.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016, **27**(11):2067-2074.
156. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN, Levinson KL, Tanner EJ, 3rd, Stone RL, Piotrowski A *et al*: **Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer.** *Gynecologic oncology* 2016, **140**(1):76-82.
157. Serkies K, Badzio A, Jassem J: **Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy.** *Acta oncologica* 2006, **45**(6):695-701.
158. Cho O, Chun M, Oh YT, Noh OK, Chang SJ, Ryu HS, Lee EJ: **Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma.** *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2017, **39**(10):1010428317733144.
159. Cho O, Chun M, Chang SJ, Oh YT, Noh OK: **Prognostic Value of Severe Lymphopenia During Pelvic Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer.** *Anticancer research* 2016, **36**(7):3541-3547.
160. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, Hisamatsu T, Kakigano A *et al*: **Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature.** *Journal of the National Cancer Institute* 2014, **106**(7).
161. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazon R, Leroy T, Bentivegna E, Morice P, Deutsch E, Chargari C: **Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy?** *Oncotarget* 2016, **7**(46):74886-74894.
162. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S: **Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis.** *Gynecologic oncology* 2017, **145**(3):584-594.
163. Cheng J, Zeng Z, Ye Q, Zhang Y, Yan R, Liang C, Wang J, Li M, Yi M: **The association of pretreatment thrombocytosis with prognosis and clinicopathological significance in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Oncotarget* 2017, **8**(15):24327-24336.
164. A. Maulard CC, M. Faron, *et al*. : **A new score based on biomarker values to predict the prognosis of locally advanced cervical cancer.** *Gynecologic oncology* 2020.
165. Perez-Regadera J, Sanchez-Munoz A, De-la-Cruz J, Ballestin C, Lora D, Garcia-Martin R, Mendiola C, Alonso L, Alba E, Lanzas E: **Negative prognostic impact of the coexpression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in locally advanced cervical cancer.** *Oncology* 2009, **76**(2):133-141.
166. Noordhuis MG, Eijssink JJ, Ten Hoor KA, Roossink F, Hollema H, Arts HJ, Pras E, Maduro JH, Reyners AK, de Bock GH *et al*: **Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and activated EGFR predict poor response to (chemo)radiation and survival in cervical cancer.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009, **15**(23):7389-7397.
167. Fuchs I, Vorstehner N, Buhler H, Evers K, Sehouli J, Schaller G, Kummel S: **The prognostic significance of human epidermal growth factor receptor correlations in squamous cell cervical carcinoma.** *Anticancer research* 2007, **27**(2):959-963.
168. Lee CM, Shrieve DC, Zempolich KA, Lee RJ, Hammond E, Handrahan DL, Gaffney DK: **Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix.** *Gynecologic oncology* 2005, **99**(2):415-421.
169. Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Templeton A, Pandiella A, Amir E: **HER3 overexpression and survival in solid tumors: a meta-analysis.** *Journal of the National Cancer Institute* 2013, **105**(4):266-273.

170. Campbell MR, Amin D, Moasser MM: **HER3 comes of age: new insights into its functions and role in signaling, tumor biology, and cancer therapy.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010, **16**(5):1373-1383.
171. Gala K, Chandarlapaty S: **Molecular pathways: HER3 targeted therapy.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014, **20**(6):1410-1416.
172. Contessa JN, Abell A, Mikkelsen RB, Valerie K, Schmidt-Ullrich RK: **Compensatory ErbB3/c-Src signaling enhances carcinoma cell survival to ionizing radiation.** *Breast cancer research and treatment* 2006, **95**(1):17-27.
173. Li C, Brand TM, Iida M, Huang S, Armstrong EA, van der Kogel A, Wheeler DL: **Human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) blockade with U3-1287/AMG888 enhances the efficacy of radiation therapy in lung and head and neck carcinoma.** *Discovery medicine* 2013, **16**(87):79-92.
174. Bourillon L, Demontoy S, Lenglet A, Zampieri A, Fraisse J, Jarlier M, Boissiere-Michot F, Perrochia H, Rathat G, Garambois V *et al*: **Higher Anti-Tumor Efficacy of the Dual HER3-EGFR Antibody MEHD7945a Combined with Ionizing Irradiation in Cervical Cancer Cells.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020, **106**(5):1039-1051.
175. Le QT, Kong C, Lavori PW, O'Byrne K, Erler JT, Huang X, Chen Y, Cao H, Tibshirani R, Denko N *et al*: **Expression and prognostic significance of a panel of tissue hypoxia markers in head-and-neck squamous cell carcinomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **69**(1):167-175.
176. Zhao XY, Chen TT, Xia L, Guo M, Xu Y, Yue F, Jiang Y, Chen GQ, Zhao KW: **Hypoxia inducible factor-1 mediates expression of galectin-1: the potential role in migration/invasion of colorectal cancer cells.** *Carcinogenesis* 2010, **31**(8):1367-1375.
177. Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E, Kloog Y: **Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation.** *Oncogene* 2001, **20**(51):7486-7493.
178. Elad-Sfadia G, Haklai R, Ballan E, Gabius HJ, Kloog Y: **Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase.** *The Journal of biological chemistry* 2002, **277**(40):37169-37175.
179. Chen C, Pore N, Behrooz A, Ismail-Beigi F, Maity A: **Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia.** *The Journal of biological chemistry* 2001, **276**(12):9519-9525.
180. Zhao XY, Zhao KW, Jiang Y, Zhao M, Chen GQ: **Synergistic induction of galectin-1 by CCAAT/enhancer binding protein alpha and hypoxia-inducible factor 1alpha and its role in differentiation of acute myeloid leukemic cells.** *The Journal of biological chemistry* 2011, **286**(42):36808-36819.
181. Le QT, Shi G, Cao H, Nelson DW, Wang Y, Chen EY, Zhao S, Kong C, Richardson D, O'Byrne KJ *et al*: **Galectin-1: a link between tumor hypoxia and tumor immune privilege.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, **23**(35):8932-8941.
182. Huang EY, Chen YF, Chen YM, Lin IH, Wang CC, Su WH, Chuang PC, Yang KD: **A novel radioresistant mechanism of galectin-1 mediated by H-Ras-dependent pathways in cervical cancer cells.** *Cell death & disease* 2012, **3**:e251.
183. Huang EY, Chanchien CC, Lin H, Wang CC, Wang CJ, Huang CC: **Galectin-1 is an independent prognostic factor for local recurrence and survival after definitive radiation therapy for patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, **87**(5):975-982.
184. Samatov TR, Wicklein D, Tonevitsky AG: **L1CAM: Cell adhesion and more.** *Progress in histochemistry and cytochemistry* 2016, **51**(2):25-32.
185. Thies A, Schachner M, Moll I, Berger J, Schulze HJ, Brunner G, Schumacher U: **Overexpression of the cell adhesion molecule L1 is associated with metastasis in cutaneous malignant melanoma.** *European journal of cancer* 2002, **38**(13):1708-1716.

186. Hua T, Liu S, Xin X, Jin Z, Liu Q, Chi S, Wang X, Wang H: **Prognostic significance of L1 cell adhesion molecule in cancer patients: A systematic review and meta-analysis.** *Oncotarget* 2016, **7**(51):85196-85207.
187. Schrevel M, Corver WE, Vegter ME, Ter Haar NT, Dreef EJ, Beltman JJ, Kenter G, Bosse T, de Kroon CD, Jordanova ES: **L1 cell adhesion molecule (L1CAM) is a strong predictor for locoregional recurrences in cervical cancer.** *Oncotarget* 2017, **8**(50):87568-87581.
188. Hung SC, Wu IH, Hsue SS, Liao CH, Wang HC, Chuang PH, Sung SY, Hsieh CL: **Targeting I1 cell adhesion molecule using lentivirus-mediated short hairpin RNA interference reverses aggressiveness of oral squamous cell carcinoma.** *Molecular pharmaceutics* 2010, **7**(6):2312-2323.
189. Canaz E, Ozyurek ES, Erdem B, Aldikactioglu Talmac M, Yildiz Ozaydin I, Akbayir O, Numanoglu C, Ulker V: **Preoperatively Assessable Clinical and Pathological Risk Factors for Parametrial Involvement in Surgically Treated FIGO Stage IB-IIA Cervical Cancer.** *Int J Gynecol Cancer* 2017, **27**(8):1722-1728.
190. Lee JH, Lee SW, Kim JR, Kim YS, Yoon MS, Jeong S, Kim JH, Lee JY, Eom KY, Jeong BK *et al*: **Tumour size, volume, and marker expression during radiation therapy can predict survival of cervical cancer patients: a multi-institutional retrospective analysis of KROG 16-01.** *Gynecologic oncology* 2017, **147**(3):577-584.
191. Kalash R, Glaser SM, Rangaswamy B, Horne ZD, Kim H, Houser C, Beriwal S: **Use of Functional Magnetic Resonance Imaging in Cervical Cancer Patients With Incomplete Response on Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Image-Based High-Dose-Rate Brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018, **102**(4):1008-1013.
192. Nakamura K, Joja I, Kodama J, Hongo A, Hiramatsu Y: **Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, **39**(2):283-290.
193. Kuang F, Ren J, Zhong Q, Liyuan F, Huan Y, Chen Z: **The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer.** *European radiology* 2013, **23**(4):1050-1058.
194. Park JJ, Kim CK, Park SY, Park BK, Kim B: **Value of diffusion-weighted imaging in predicting parametrial invasion in stage IA2-IIA cervical cancer.** *European radiology* 2014, **24**(5):1081-1088.
195. Karunya RJ, Tharani P, John S, Kumar RM, Das S: **Role of Functional Magnetic Resonance Imaging Derived Parameters as Imaging Biomarkers and Correlation with Clinicopathological Features in Carcinoma of Uterine Cervix.** *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2017, **11**(8):XC06-XC11.
196. Kim HS, Kim CK, Park BK, Huh SJ, Kim B: **Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging.** *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2013, **37**(1):187-193.
197. Makino H, Kato H, Furui T, Morishige K, Kanematsu M: **Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for uterine cervical cancer.** *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2014, **40**(4):1098-1104.
198. Onal C, Erbay G, Guler OC: **Treatment response evaluation using the mean apparent diffusion coefficient in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy.** *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2016, **44**(4):1010-1019.
199. Leach MO, Morgan B, Tofts PS, Buckley DL, Huang W, Horsfield MA, Chenevert TL, Collins DJ, Jackson A, Lomas D *et al*: **Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.** *European radiology* 2012, **22**(7):1451-1464.
200. Vaupel P, Mayer A: **Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome.** *Cancer metastasis reviews* 2007, **26**(2):225-239.
201. Carmeliet P, Jain RK: **Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis.** *Nature* 2011, **473**(7347):298-307.

202. Halle C, Andersen E, Lando M, Aarnes EK, Hasvold G, Holden M, Syljuasen RG, Sundfor K, Kristensen GB, Holm R *et al*: **Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI.** *Cancer research* 2012, **72**(20):5285-5295.
203. Dickie BR, Rose CJ, Kershaw LE, Withey SB, Carrington BM, Davidson SE, Hutchison G, West CML: **The prognostic value of dynamic contrast-enhanced MRI contrast agent transfer constant K(trans) in cervical cancer is explained by plasma flow rather than vessel permeability.** *British journal of cancer* 2017, **116**(11):1436-1443.
204. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ: **Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy.** *The Lancet Oncology* 2010, **11**(1):92-102.
205. Lin G, Lai CH, Tsai SY, Lin YC, Huang YT, Wu RC, Yang LY, Lu HY, Chao A, Wang CC *et al*: **(1) H MR spectroscopy in cervical carcinoma using external phase array body coil at 3.0 Tesla: Prediction of poor prognostic human papillomavirus genotypes.** *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2017, **45**(3):899-907.
206. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based C: **Follow-up for women after treatment for cervical cancer.** *Current oncology* 2010, **17**(3):65-69.
207. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A: **Recurrent cervical cancer: detection and prognosis.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002, **81**(8):759-763.
208. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, Maggino T, Sartori E, Zola P, Landoni F: **Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature.** *Int J Gynecol Cancer* 2009, **19**(3):306-313.
209. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL: **The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer.** *Gynecologic oncology* 2003, **90**(1):186-190.
210. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Siegel BA, Grigsby PW: **Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer.** *Gynecologic oncology* 2009, **112**(1):104-109.
211. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, Galletto L, Landoni F, Maggino T, Raspagliesi F *et al*: **Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis.** *Gynecologic oncology* 2007, **107**(1 Suppl 1):S150-154.
212. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
213. Orr JM, Barnett JC, Leath CA, 3rd: **Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatment surveillance without evidence of recurrence.** *Gynecologic oncology* 2011, **122**(3):501-504.
214. Rimel BJ, Ferda A, Erwin J, Dewdney SB, Seamon L, Gao F, DeSimone C, Cotney KK, Huh W, Massad LS: **Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment.** *Obstetrics and gynecology* 2011, **118**(3):548-553.
215. Tergas AI, Havrilesky LJ, Fader AN, Guntupalli SR, Huh WK, Massad LS, Rimel BJ: **Cost analysis of colposcopy for abnormal cytology in post-treatment surveillance for cervical cancer.** *Gynecologic oncology* 2013, **130**(3):421-425.
216. Yu MC, Austin RM, Lin J, Beck T, Beriwal S, Comerci JT, Edwards RP, Sukumvanich P, Kelley J, Olawaiye AB: **The Role of High-Risk Human Papilloma Virus Testing in the Surveillance of Cervical Cancer After Treatment.** *Archives of pathology & laboratory medicine* 2015, **139**(11):1437-1440.
217. Salaun PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, Coriat R, Hindie E, Taieb D, Tabarin A *et al*: **Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019.
218. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, Mayr NA, Puthawala AA, Moore D, Rao GG, Small W, Jr., Varia MA, Wolfson AH *et al*: **ACR Appropriateness Criteria(R) on Advanced**

- Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **81**(3):609-614.
219. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, Lee SP, Hsueh S: **Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **60**(1):249-257.
220. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE *et al*: **Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240).** *Lancet* 2017, **390**(10103):1654-1663.
221. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD: **Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(7):1069-1074.
222. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV, Gynecologic Oncology Group S: **Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, **23**(21):4626-4633.
223. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, Miller DS, Olt G, King S, Boggess JF *et al*: **Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004, **22**(15):3113-3119.
224. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T *et al*: **Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015, **33**(19):2129-2135.
225. Wolford JE, Tewari KS: **Rational design for cervical cancer therapeutics: cellular and non-cellular based strategies on the horizon for recurrent, metastatic or refractory cervical cancer.** *Expert opinion on drug discovery* 2018, **13**(5):445-457.
226. Huh WK, Brady WE, Fracasso PM, Dizon DS, Powell MA, Monk BJ, Leath CA, 3rd, Landrum LM, Tanner EJ, Crane EK *et al*: **Phase II study of axalimogene filolisbac (ADXS-HPV) for platinum-refractory cervical carcinoma: An NRG oncology/gynecologic oncology group study.** *Gynecologic oncology* 2020.
227. Kang Z, Stevanovic S, Hinrichs CS, Cao L: **Circulating Cell-free DNA for Metastatic Cervical Cancer Detection, Genotyping, and Monitoring.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017, **23**(22):6856-6862.
228. Stevanovic S, Draper LM, Langhan MM, Campbell TE, Kwong ML, Wunderlich JR, Dudley ME, Yang JC, Sherry RM, Kammula US *et al*: **Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015, **33**(14):1543-1550.
229. Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W, Khleif S, Lankes HA, Ratner ES, O'Cearbhaill RE *et al*: **Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002).** *Gynecologic oncology* 2020, **157**(1):161-166.
230. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, Piha-Paul SA, Xu L, Zeigenfuss S *et al*: **Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019, **37**(17):1470-1478.

231. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Peadamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, Cherniack AD, Ambrogio L, Cibulskis K, Bertelsen B *et al*: **Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas.** *Nature* 2014, **506**(7488):371-375.
232. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, Farha G, Tailleur A, Morice P, Chargari C *et al*: **Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2015, **114**(2):257-263.
233. Chargari C, Magne N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, Morice P, Haie-Meder C: **Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **74**(1):133-139.
234. Ho JC, Allen PK, Bhosale PR, Rauch GM, Fuller CD, Mohamed AS, Frumovitz M, Jhingran A, Klopp AH: **Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Outcome in Cervical Cancer After Chemoradiation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017, **97**(3):546-553.
235. Lund KV, Simonsen TG, Hompland T, Kristensen GB, Rofstad EK: **Short-term pretreatment DCE-MRI in prediction of outcome in locally advanced cervical cancer.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2015, **115**(3):379-385.
236. Oh D, Lee JE, Huh SJ, Park W, Nam H, Choi JY, Kim BT: **Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, **87**(3):549-554.
237. de Bruijne M: **Machine learning approaches in medical image analysis: From detection to diagnosis.** *Medical image analysis* 2016, **33**:94-97.
238. Abe Y, Hanai K, Nakano M, Ohkubo Y, Hasizume T, Kakizaki T, Nakamura M, Niki N, Eguchi K, Fujino T *et al*: **A computer-aided diagnosis (CAD) system in lung cancer screening with computed tomography.** *Anticancer research* 2005, **25**(1B):483-488.
239. Li F: **Potential clinical impact of advanced imaging and computer-aided diagnosis in chest radiology: importance of radiologist's role and successful observer study.** *Radiol Phys Technol* 2015, **8**(2):161-173.
240. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H: **Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data.** *Radiology* 2016, **278**(2):563-577.
241. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A *et al*: **Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis.** *Eur J Cancer* 2012, **48**(4):441-446.
242. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, Ganeshan B, Miles KA, Cook GJ, Goh V: **Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?** *Insights Imaging* 2012, **3**(6):573-589.
243. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D *et al*: **Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach.** *Nat Commun* 2014, **5**:4006.
244. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, Chaudhari S, Yang D, Schmitt M, Laforest R *et al*: **Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes.** *Pattern Recognit* 2009, **42**(6):1162-1171.
245. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, Corcos L, Visvikis D: **Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer.** *J Nucl Med* 2011, **52**(3):369-378.
246. Nakajo M, Jinguji M, Nakabeppu Y, Nakajo M, Higashi R, Fukukura Y, Sasaki K, Uchikado Y, Natsugoe S, Yoshiura T: **Texture analysis of 18F-FDG PET/CT to predict tumour response and prognosis of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**(2):206-214.

247. Yip SS, Coroller TP, Sanford NN, Huynh E, Mamon H, Aerts HJ, Berbeco RI: **Use of registration-based contour propagation in texture analysis for esophageal cancer pathologic response prediction.** *Physics in medicine and biology* 2016, **61**(2):906-922.
248. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, Mayer B, Specht HM, Papp L, Zsoter N, Essler M: **Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy.** *Radiation oncology* 2015, **10**:100.
249. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, Marsden P, Ahmad S, Landau D: **Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy?** *J Nucl Med* 2013, **54**(1):19-26.
250. Bundschuh RA, Dinges J, Neumann L, Seyfried M, Zsoter N, Papp L, Rosenberg R, Becker K, Astner ST, Henninger M *et al*: **Textural Parameters of Tumor Heterogeneity in (1)(8)F-FDG PET/CT for Therapy Response Assessment and Prognosis in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer.** *J Nucl Med* 2014, **55**(6):891-897.
251. Vallieres M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I: **A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities.** *Physics in medicine and biology* 2015, **60**(14):5471-5496.
252. Ho KC, Fang YH, Chung HW, Yen TC, Ho TY, Chou HH, Hong JH, Huang YT, Wang CC, Lai CH: **A preliminary investigation into textural features of intratumoral metabolic heterogeneity in (18)F-FDG PET for overall survival prognosis in patients with bulky cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy.** *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016, **6**(3):166-175.
253. Yang F, Young L, Grigsby P: **Predictive Value of Standardized Intratumoral Metabolic Heterogeneity in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Chemoradiation.** *Int J Gynecol Cancer* 2016, **26**(4):777-784.
254. Chung HH, Kang SY, Ha S, Kim JW, Park NH, Song YS, Cheon GJ: **Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer.** *Journal of gynecologic oncology* 2016, **27**(2):e15.
255. Reuze S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, Escande A, Haie-Meder C, Derclé L, Gouy S *et al*: **Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners.** *Oncotarget* 2017, **8**(26):43169-43179.
256. Torheim T, Groendahl AR, Andersen EK, Lyng H, Malinen E, Kvaal K, Futsaether CM: **Cluster analysis of dynamic contrast enhanced MRI reveals tumor subregions related to locoregional relapse for cervical cancer patients.** *Acta oncologica* 2016, **55**(11):1294-1298.
257. Guan Y, Shi H, Chen Y, Liu S, Li W, Jiang Z, Wang H, He J, Zhou Z, Ge Y: **Whole-Lesion Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient for the Assessment of Cervical Cancer.** *Journal of computer assisted tomography* 2016, **40**(2):212-217.
258. Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, Ng QS, Hoskin PJ, Miles KA: **Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT.** *Radiology* 2013, **266**(1):326-336.
259. Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, Campbell DH, Cheung PY, Frank S, Korn RL: **Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic.** *PLoS one* 2014, **9**(7):e100244.
260. Na, II, Byun BH, Kang HJ, Cheon GJ, Koh JS, Kim CH, Choe DH, Ryoo BY, Lee JC, Lim SM *et al*: **18F-fluoro-2-deoxy-glucose uptake predicts clinical outcome in patients with gefitinib-treated non-small cell lung cancer.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008, **14**(7):2036-2041.
261. Semenza GL: **HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics.** *Trends in molecular medicine* 2002, **8**(4 Suppl):S62-67.
262. Yin Q, Hung SC, Wang L, Lin W, Fielding JR, Rathmell WK, Khandani AH, Woods ME, Milowsky MI, Brooks SA *et al*: **Associations between Tumor Vascularity, Vascular Endothelial Growth Factor Expression and PET/MRI Radiomic Signatures in Primary Clear-Cell-Renal-Cell-Carcinoma: Proof-of-Concept Study.** *Sci Rep* 2017, **7**:43356.

263. Sanduleanu S, Woodruff HC, de Jong EEC, van Timmeren JE, Jochems A, Dubois L, Lambin P: **Tracking tumor biology with radiomics: A systematic review utilizing a radiomics quality score.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, **127**(3):349-360.
264. xxxx: xxxx. xxxx xxxx, xxxx(xxxx):xxxx.
265. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, Hindie E, Martineau A, Pradier O, Hustinx R *et al*: **18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort.** *J Nucl Med* 2015, **56**(1):38-44.
266. Wei L, Osman S, Hatt M, El Naqa I: **Machine learning for radiomics-based multimodality and multiparametric modeling.** *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine* 2019, **63**(4):323-338.
267. Zwanenburg A, Vallieres M, Abdalah MA, Aerts H, Andrearczyk V, Apte A, Ashrafinia S, Bakas S, Beukinga RJ, Boellaard R *et al*: **The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping.** *Radiology* 2020, **295**(2):328-338.
268. Da-Ano R, Masson I, Lucia F, Dore M, Robin P, Alfieri J, Rousseau C, Mervoyer A, Reinhold C, Castelli J *et al*: **Performance comparison of modified ComBat for harmonization of radiomic features for multicenter studies.** *Sci Rep* 2020, **10**(1):10248.
269. Choe J, Lee SM, Do KH, Lee G, Lee JG, Lee SM, Seo JB: **Deep Learning-based Image Conversion of CT Reconstruction Kernels Improves Radiomics Reproducibility for Pulmonary Nodules or Masses.** *Radiology* 2019, **292**(2):365-373.
270. Hatt M, Le Rest CC, Tixier F, Badic B, Schick U, Visvikis D: **Radiomics: Data Are Also Images.** *J Nucl Med* 2019, **60**(Suppl 2):38S-44S.
271. Thompson RF, Valdes G, Fuller CD, Carpenter CM, Morin O, Aneja S, Lindsay WD, Aerts H, Agrimson B, Deville C *et al*: **The Future of Artificial Intelligence in Radiation Oncology.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018, **102**(2):247-248.
272. Diamant A, Chatterjee A, Vallieres M, Shenouda G, Seuntjens J: **Deep learning in head & neck cancer outcome prediction.** *Sci Rep* 2019, **9**(1):2764.
273. Hosny A, Parmar C, Coroller TP, Grossmann P, Zeleznik R, Kumar A, Bussink J, Gillies RJ, Mak RH, Aerts H: **Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study.** *PLoS medicine* 2018, **15**(11):e1002711.
274. Hustinx R: **Physician centred imaging interpretation is dying out - why should I be a nuclear medicine physician?** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, **46**(13):2708-2714.
275. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, Allison T, Arnaout O, Abbosh C, Dunn IF *et al*: **Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2019, **69**(2):127-157.
276. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D: **Robustness of intratumour (1)(8)F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, **40**(11):1662-1671.
277. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I: **Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis.** *J Nucl Med* 2014, **55**(3):414-422.
278. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, Ingrand P, Perdrisot R, Visvikis D, Le Rest CC: **Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer.** *J Nucl Med* 2014, **55**(8):1235-1241.
279. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R: **Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters.** *Acta oncologica* 2010, **49**(7):1012-1016.

280. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D: **Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET.** *J Nucl Med* 2012, **53**(5):693-700.
281. Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmpt WJ, Parmar C, Hoekstra OS, Hoekstra CJ, Boellaard R, Dekker AL, Gillies RJ *et al*: **Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability.** *Acta oncologica* 2013, **52**(7):1391-1397.
282. van Velden FH, Nissen IA, Jongsma F, Velasquez LM, Hayes W, Lammertsma AA, Hoekstra OS, Boellaard R: **Test-retest variability of various quantitative measures to characterize tracer uptake and/or tracer uptake heterogeneity in metastasized liver for patients with colorectal carcinoma.** *Mol Imaging Biol* 2014, **16**(1):13-18.
283. Willaime JM, Turkheimer FE, Kenny LM, Aboagye EO: **Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of 18F fluorothymidine-positron emission tomography.** *Physics in medicine and biology* 2013, **58**(2):187-203.
284. Hatt M, Lucia F, Schick U, Visvikis D: **Multicentric validation of radiomics findings: challenges and opportunities.** *EBioMedicine* 2019, **47**:20-21.
285. Zwanenburg A: **Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, **46**(13):2638-2655.
286. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, Sanduleanu S, Larue R, Even AJG, Jochems A *et al*: **Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine.** *Nature reviews Clinical oncology* 2017, **14**(12):749-762.
287. xxxx: xxxx. xxxx xxxx, xx(xx):xxxx.
288. Sarabhai T, Schaarschmidt BM, Wetter A, Kirchner J, Aktas B, Forsting M, Ruhlmann V, Herrmann K, Umutlu L, Grueneisen J: **Comparison of (18)F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018, **45**(1):67-76.
289. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, Aktas B, Kinner S, Forsting M, Lauenstein T, Ruhlmann V, Umutlu L: **Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, **42**(12):1814-1824.
290. Lyng H, Malinen E: **Hypoxia in cervical cancer: from biology to imaging.** *Clinical and translational imaging* 2017, **5**(4):373-388.
291. Kirchheiner K, Potter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petric P, Mahantshetty U, Jurgensliemk-Schulz IM, Rai B, Cooper R *et al*: **Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, **94**(5):1088-1098.
292. Lind H, Waldenstrom AC, Dunberger G, al-Abany M, Alevronta E, Johansson KA, Olsson C, Nyberg T, Wilderang U, Steineck G *et al*: **Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study.** *British journal of cancer* 2011, **105**(6):737-745.
293. Noel G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B: **[Delineation of organs at risk and dose constraints].** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2016, **20 Suppl**:S36-60.
294. Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D: **Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**(3):901-911.
295. Au SP, Grigsby PW: **The irradiation tolerance dose of the proximal vagina.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003, **67**(1):77-85.

296. Hintz BL, Kagan AR, Chan P, Gilbert HA, Nussbaum H, Rao AR, Wollin M: **Radiation tolerance of the vaginal mucosa.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980, **6**(6):711-716.
297. Berger D, Dimopoulos J, Georg P, Georg D, Potter R, Kirisits C: **Uncertainties in assessment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **67**(5):1451-1459.
298. Georg P, Lang S, Dimopoulos JC, Dorr W, Sturdza AE, Berger D, Georg D, Kirisits C, Potter R: **Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **79**(2):356-362.
299. Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, Berger D, Kirisits C, Dorr W: **Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **82**(2):653-657.
300. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, Potter R: **Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003, **68**(3):269-276.
301. Nkiwane KS, Potter R, Fokdal LU, Hoskin P, Pearcey R, Segedin B, Mahantshetty U, Kirisits C: **Use of bladder dose points for assessment of the spatial dose distribution in the posterior bladder wall in cervical cancer brachytherapy and the impact of applicator position.** *Brachytherapy* 2015, **14**(2):252-259.
302. Mazon R, Dumas I, Rivin E, Martin V, Benhabib-Boukhelef W, Tailleur A, Guemnie-Tafo A, Martinetti F, Chargari C, Lefkopoulos D *et al*: **D2cm(3)/DICRU ratio as a surrogate of bladder hotspots localizations during image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: assessment and implications in late urinary morbidity analysis.** *Brachytherapy* 2015, **14**(2):300-307.
303. Zakariaee R, Hamarneh G, Brown CJ, Gaudet M, Aquino-Parsons C, Spadinger I: **Association of bladder dose with late urinary side effects in cervical cancer high-dose-rate brachytherapy.** *Brachytherapy* 2017, **16**(6):1175-1183.
304. Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, Cattaneo GM, Bolognesi A, Calandrino R, Villa E: **Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **55**(3):688-694.
305. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, Foppiano F, Magli A, Piazzolla A: **Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2002, **64**(1):1-12.
306. Fiorino C, Fellin G, Rancati T, Vavassori V, Bianchi C, Borca VC, Girelli G, Mapelli M, Menegotti L, Nava S *et al*: **Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**(4):1130-1137.
307. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA: **Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **54**(5):1314-1321.
308. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA *et al*: **Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **49**(3):685-698.
309. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Hart AA, Koper PC, Lebesque JV: **Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for**

- prostate cancer: normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**(1):11-19.**
310. Munbodh R, Jackson A, Bauer J, Schmidlein CR, Zelefsky MJ: **Dosimetric and anatomic indicators of late rectal toxicity after high-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer.** *Medical physics* 2008, **35**(5):2137-2150.
311. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO: **Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **76**(3 Suppl):S123-129.
312. Buettner F, Gulliford SL, Webb S, Partridge M: **Modeling late rectal toxicities based on a parameterized representation of the 3D dose distribution.** *Physics in medicine and biology* 2011, **56**(7):2103-2118.
313. Lee R, Chan EK, Kosztyla R, Liu M, Moiseenko V: **Dose-distance metric that predicts late rectal bleeding in patients receiving radical prostate external-beam radiotherapy.** *Physics in medicine and biology* 2012, **57**(24):8297-8307.
314. Drean G, Acosta O, Ospina JD, Fargeas A, Lafond C, Correge G, Lagrange JL, Crehange G, Simon A, Haigron P *et al*: **Identification of a rectal subregion highly predictive of rectal bleeding in prostate cancer IMRT.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **119**(3):388-397.
315. Jensen PT, Froeding LP: **Pelvic radiotherapy and sexual function in women.** *Translational andrology and urology* 2015, **4**(2):186-205.
316. Adams E, Boulton MG, Horne A, Rose PW, Durrant L, Collingwood M, Oskrochi R, Davidson SE, Watson EK: **The effects of pelvic radiotherapy on cancer survivors: symptom profile, psychological morbidity and quality of life.** *Clinical oncology* 2014, **26**(1):10-17.
317. White ID, Allan H, Faithfull S: **Assessment of treatment-induced female sexual morbidity in oncology: is this a part of routine medical follow-up after radical pelvic radiotherapy?** *British journal of cancer* 2011, **105**(7):903-910.
318. Barker CL, Routledge JA, Farnell DJ, Swindell R, Davidson SE: **The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients.** *British journal of cancer* 2009, **100**(10):1558-1565.
319. Susko M, Craciunescu O, Meltsner S, Yang Y, Steffey B, Cai J, Chino J: **Vaginal Dose Is Associated With Toxicity in Image Guided Tandem Ring or Ovoid-Based Brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, **94**(5):1099-1105.
320. T LJ: **Complication probability as assessed from dose-volume histograms** *Radiat Res* 1985, **Suppl. 8 S13-9**.
321. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R: **Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, **21**(1):137-146.
322. Annede P, Mailleux H, Sfumato P, Ferre M, Autret A, Varela Cagetti L, Macagno A, Fau P, Chargari C, Tallet A *et al*: **Multivariate normal tissue complication probability modeling of vaginal late toxicity after brachytherapy for cervical cancer.** *Brachytherapy* 2018, **17**(6):922-928.
323. Swamidas J, Kirisits C, De Brabandere M, Hellebust TP, Siebert FA, Tanderup K: **Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2020, **143**:1-11.
324. El Naqa I, Bradley J, Blanco AI, Lindsay PE, Vicic M, Hope A, Deasy JO: **Multivariable modeling of radiotherapy outcomes, including dose-volume and clinical factors.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **64**(4):1275-1286.
325. Chen J, Chen H, Zhong Z, Wang Z, Hrycushko B, Zhou L, Jiang S, Albuquerque K, Gu X, Zhen X: **Investigating rectal toxicity associated dosimetric features with deformable accumulated rectal surface dose maps for cervical cancer radiotherapy.** *Radiation oncology* 2018, **13**(1):125.

326. El Naqa I, Brock K, Yu Y, Langen K, Klein EE: **On the Fuzziness of Machine Learning, Neural Networks, and Artificial Intelligence in Radiation Oncology.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2018, **100**(1):1-4.
327. Gabrys HS, Buettner F, Sterzing F, Hauswald H, Bangert M: **Design and Selection of Machine Learning Methods Using Radiomics and Dosiomics for Normal Tissue Complication Probability Modeling of Xerostomia.** *Frontiers in oncology* 2018, **8**:35.
328. van Dijk LV, Brouwer CL, van der Schaaf A, Burgerhof JGM, Beukinga RJ, Langendijk JA, Sijtsema NM, Steenbakkens R: **CT image biomarkers to improve patient-specific prediction of radiation-induced xerostomia and sticky saliva.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2017, **122**(2):185-191.
329. Cunliffe A, Armato SG, 3rd, Castillo R, Pham N, Guerrero T, Al-Hallaq HA: **Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2015, **91**(5):1048-1056.
330. Moran A, Daly ME, Yip SSF, Yamamoto T: **Radiomics-based Assessment of Radiation-induced Lung Injury After Stereotactic Body Radiotherapy.** *Clinical lung cancer* 2017, **18**(6):e425-e431.
331. Krafft SP, Rao A, Stingo F, Briere TM, Court LE, Liao Z, Martel MK: **The utility of quantitative CT radiomics features for improved prediction of radiation pneumonitis.** *Medical physics* 2018, **45**(11):5317-5324.
332. Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, Serre A, Gregoire V: **A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2013, **106**(3):333-340.
333. van Diessen J, De Ruyscher D, Sonke JJ, Damen E, Sikorska K, Reymen B, van Elmp W, Westman G, Fredberg Persson G, Dieleman E *et al*: **The acute and late toxicity results of a randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer (PET-boost trial).** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2019, **131**:166-173.
334. Welsh JW, Seyedin SN, Allen PK, Hofstetter WL, Ajani JA, Chang JY, Gomez DR, Amini A, Swisher SG, Blum MA *et al*: **Local Control and Toxicity of a Simultaneous Integrated Boost for Dose Escalation in Locally Advanced Esophageal Cancer: Interim Results from a Prospective Phase I/II Trial.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2017, **12**(2):375-382.
335. Alfonso JCL, Berk L: **Modeling the effect of intratumoral heterogeneity of radiosensitivity on tumor response over the course of fractionated radiation therapy.** *Radiation oncology* 2019, **14**(1):88.
336. S SMAaPG: **Radiotherapy planning using MRI.** *Phys Med Bio* 2015.
337. Devic S: **MRI simulation for radiotherapy treatment planning.** *Medical physics* 2012, **39**(11):6701-6711.
338. Nyholm T, Nyberg M, Karlsson MG, Karlsson M: **Systematisation of spatial uncertainties for comparison between a MR and a CT-based radiotherapy workflow for prostate treatments.** *Radiation oncology* 2009, **4**:54.
339. Hofmann M, Steinke F, Scheel V, Charpiat G, Farquhar J, Aschoff P, Brady M, Scholkopf B, Pichler BJ: **MRI-based attenuation correction for PET/MRI: a novel approach combining pattern recognition and atlas registration.** *J Nucl Med* 2008, **49**(11):1875-1883.
340. Han X: **MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method.** *Medical physics* 2017, **44**(4):1408-1419.
341. K. Simonyan aAZ: **Very deep convolutional networks for large-scale image recognition.** *arXiv preprint arXiv:14091556* 2014.

342. K. He XZ, S. Ren, and J. Sun: **Deep residual learning for image recognition**. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* 2016:pp. 770-778.
343. I. Goodfellow JP-A, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, and Y. Bengio **Generative adversarial nets**. *Advances in neural information processing systems* 2014:pp. 2672-2680.
344. P. Isola J-YZ, T. Zhou, and A. A. Efros: **Image-to-image translation with conditional adversarial networks**. *arXiv preprint arXiv:161107004* 2016.
345. Nie D, Trullo R, Lian J, Petitjean C, Ruan S, Wang Q, Shen D: **Medical Image Synthesis with Context-Aware Generative Adversarial Networks**. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 2017, **10435**:417-425.
346. Isola P ZJ-Y, Zhou T, Efros A: **Image-to-image translation with conditional adversarial networks**. *The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* 2017:1125-1134.
347. Ronneberger O FP, NBrox T: **U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation**. *Cham: Springer International Publishing* 2015:234-241.
348. Ebner M, Wang G, Li W, Aertsen M, Patel PA, Aughwane R, Melbourne A, Doel T, Dymarkowski S, De Coppi P *et al*: **An automated framework for localization, segmentation and super-resolution reconstruction of fetal brain MRI**. *NeuroImage* 2020, **206**:116324.
349. Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, Short SC, Sebag-Montefiore D, Murray L, Kelly CG, McCallum HM, Speight R: **Systematic Review of Synthetic Computed Tomography Generation Methodologies for Use in Magnetic Resonance Imaging-Only Radiation Therapy**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2018, **100**(1):199-217.
350. Largent A, Barateau A, Nunes JC, Lafond C, Greer PB, Dowling JA, Saint-Jalmes H, Acosta O, de Crevoisier R: **Pseudo-CT Generation for MRI-Only Radiation Therapy Treatment Planning: Comparison Among Patch-Based, Atlas-Based, and Bulk Density Methods**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2019, **103**(2):479-490.
351. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, Seevinck PR, Intven MPW, Jurgenliemk-Schulz IM, Kerkmeijer LGW, van den Berg CAT: **Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy**. *Physics in medicine and biology* 2018, **63**(18):185001.
352. Lim K, Stewart J, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, Cho YB, Fyles A, Lundin A, Rehbinder H *et al*: **Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014, **90**(1):147-154.
353. Oh S, Stewart J, Moseley J, Kelly V, Lim K, Xie J, Fyles A, Brock KK, Lundin A, Rehbinder H *et al*: **Hybrid adaptive radiotherapy with on-line MRI in cervix cancer IMRT**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014, **110**(2):323-328.
354. Stewart J, Lim K, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, Cho YB, Fyles A, Lundin A, Rehbinder H *et al*: **Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervix cancer**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010, **78**(2):350-358.
355. Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, Dhawtal G, de Pree I, Ahmad R, Quint S, Heijmen B: **Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011, **99**(2):240-245.
356. Langerak T, Heijkoop S, Quint S, Mens JW, Heijmen B, Hoogeman M: **Towards automatic plan selection for radiotherapy of cervical cancer by fast automatic segmentation of cone beam CT scans**. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 2014, **17**(Pt 1):528-535.
357. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, Hoogeman MS: **Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion**

- management in locally advanced cervical cancer IMRT.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014, **90**(3):673-679.
358. Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, Heijmen BJ: **Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012, **83**(5):1617-1623.
359. Seppenwoolde Y, Stock M, Buschmann M, Georg D, Bauer-Novotny KY, Potter R, Georg P: **Impact of organ shape variations on margin concepts for cervix cancer ART.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **120**(3):526-531.
360. van de Schoot A, de Boer P, Visser J, Stalpers LJA, Rasch CRN, Bel A: **Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy.** *Acta oncologica* 2017, **56**(5):667-674.
361. Gobeli M, Simon A, Getain M, Leseur J, Lahlou E, Lafond C, Dardelet E, Guillaume D, Rigaud B, de Crevoisier R: **[Benefit of a pretreatment planning library-based adaptive radiotherapy for cervix carcinoma?].** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2015, **19**(6-7):471-478.
362. Kumar T, Achkar S, Haie-Meder C, Chargari C: **[Multimodal imaging guided brachytherapy: the example of cervical cancer].** *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2019, **23**(6-7):765-772.
363. Torheim T, Malinen E, Hole KH, Lund KV, Indahl UG, Lyng H, Kvaal K, Futsaether CM: **Autodelineation of cervical cancers using multiparametric magnetic resonance imaging and machine learning.** *Acta oncologica* 2017, **56**(6):806-812.
364. Lindegaard JC, Madsen ML, Traberg A, Meisner B, Nielsen SK, Tanderup K, Spejlborg H, Fokdal LU, Norrevang O: **Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016, **118**(1):173-175.
365. Petric P, Hudej R, Al-Hammadi N, Segedin B: **Virtual modelling of novel applicator prototypes for cervical cancer brachytherapy.** *Radiology and oncology* 2016, **50**(4):433-441.

Titre : Développement d'un modèle prédictif de réponse thérapeutique et de toxicité dans les cancers du col de l'utérus: de l'imagerie à la clinique

Mots clés : cancer du col de l'utérus ; biomarqueurs ; radiothérapie ; curiethérapie ; radiomique

Résumé : Prédire l'efficacité et la toxicité de la chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie à partir du bilan d'imagerie initial dans le cancer du col de l'utérus, en s'appuyant notamment sur la radiomique avant d'étudier la planification thérapeutique.

190 patientes du centre de Brest, du centre René Gauducheau et du centre de McGill ont été incluses. Le bilan d'imagerie comprenait une ^{18}F -FDG TEP/TDM et une IRM. Pour l'efficacité, les paramètres de radiomique ont été extraits des volumes des tumeurs primitives. Pour la toxicité, ces mêmes paramètres ont été extraits des cartes de doses de la radiothérapie externe. La valeur prédictive et pronostique des paramètres cliniques, dosimétriques et de radiomique a été déterminée en séparant la cohorte de patientes en données d'apprentissage et de validation. Concernant la planification, nous avons évalué la corrélation entre la zone la plus hypermétabolique (« hotspot ») sur la TEP initiale et la zone de récurrence sur la TEP post-traitement en cas de rechute locale, puis nous avons étudié la couverture de cette zone au moment de la curiethérapie.

Deux paramètres de texture ont constitué notre signature radiomique pour prédire l'efficacité du traitement avec une précision très élevée (>90%). Concernant la toxicité, l'ajout de paramètres radiomiques aux modèles a permis d'améliorer leur performance prédictive (>75%). Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation élevée entre le hotspot initial et la zone de récurrence locale sur les images TEP, ainsi qu'une moins bonne couverture dosimétrique de ce hotspot chez les patientes avec une récurrence à distance. Dans le cancer du col de l'utérus, la radiomique appliquée aux images ^{18}F -FDG TEP/TDM et IRM fournit des facteurs prédictifs indépendants de l'efficacité du traitement et lorsqu'appliquée aux cartes de dose, permet de mieux prédire la toxicité que les modèles de l'état de l'art. Enfin, l'utilisation de la TEP initiale pourrait être intéressante dans la planification de la radiothérapie, notamment en s'assurant de la bonne couverture du hotspot initial.

Title : Development of a Predictive Model of Therapeutic Response and Toxicity in Cervical Cancer: From Imaging to the Clinical Practice

Keywords : cervical cancer ; biomarkers ; radiation therapy ; brachytherapy ; radiomics

Abstract : To determine the efficacy and toxicity of chemoradiotherapy followed by brachytherapy based on the initial imaging work-up, using radiomics in cervical cancer as one of the main tools, before studying treatment planning.

190 patients from the university hospital of Brest, the René Gauducheau institute and McGill were included. The imaging workup included an ^{18}F -FDG PET/CT and MRI. For efficacy, radiomics features were extracted from the primary tumour volumes. For toxicity, the same features were extracted from external radiotherapy dose maps. The predictive and prognostic value of the clinical, dosimetric and radiomics features was determined by splitting the patient cohort into training and validation data. For planning purposes, firstly, we evaluated the correlation between the most hypermetabolic area ("hotspot") on initial PET/CT and the area of recurrence on post-treatment PET/CT in case of local relapse, and secondly, we studied the dosimetric coverage of these hotspots with high dose-rate brachytherapy.

Two features constituted our radiomics signature to predict treatment efficacy with very high accuracy (>90%). About toxicity, the addition of radiomics features to the models improved their predictive performance (>75%). Finally, we demonstrated a good overlap between the initial "hotspot" and the recurrent metabolic volume on the PET images, as well as a lower dosimetric coverage of this hotspot observed in the treatment plans of patients with a distant recurrence.

In cervical cancer, radiomics applied to ^{18}F -FDG PET/CT and MRI images provides independent predictive factors of treatment efficacy and when applied to dose maps, better prediction of toxicity than state-of-the-art models. Finally, the use of initial PET/CT may be of interest in planning radiation therapy, particularly in ensuring good coverage of the initial hotspot.