

Prédiction et Modélisation de la réponse aux radiothérapies externe et moléculaire, points marquants à l'issue du 11^{ème} workshop du réseau Vectorisation & Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest.

Françoise Léost¹, Oscar Acosta², Jacques Barbet³, Michel Chérel⁴, Thierry Colin⁵, Mathieu Hatt⁶, Stéphane Supiot^{4,7}

1. Cancéropôle Grand Ouest, IRS-UN, 8 Quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1.
2. LTSI, INSERM, UMR1099, Campus de Beaulieu, Université de Rennes 1, 35042 Rennes.
3. GIP Arronax, 1 rue Aronnax, 44800 Saint-Herblain.
4. CRCINA, INSERM, CNRS, Université d'Angers, Université de Nantes, 8 quai Moncouso, 44007 Nantes cedex 1.
5. Institut de Mathématiques de Bordeaux, 351 Cours de la Libération, 33400 Talence.
6. LaTIM, INSERM, UMR 1011, IBSAM, UBO, UBL, 22 rue Camille Desmoulins, 29238 Brest.
7. Institut de Cancérologie de l'Ouest, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44805 Saint-Herblain.

Correspondance :

Françoise Léost

Francoise.leost@univ-nantes.fr

Résumé

Prédire les effets d'une irradiation, que ce soit au niveau de la tumeur ou bien au niveau des tissus sains, demeure un sujet d'intenses recherches portant aussi bien sur la meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la réponse à l'irradiation, que sur l'utilisation de tests prédictifs en clinique, la quantification de la distribution des doses de radiothérapie et la modélisation de leur action sur des bases mathématiques. Cet atelier du Cancéropôle Grand Ouest a réuni une soixantaine de chercheurs de nationalités et de formations multiples (physiciens, mathématiciens, ingénieurs, informaticiens, biologistes et cliniciens) pour faire le point sur les connaissances actuelles et les enjeux de demain.

Mots clés : Prédiction de la réponse aux radiothérapies / Modélisation de la réponse aux radiothérapies /Radiothérapie externe /Radiothérapie moléculaire/ Radiobiologie/ Imagerie multimodale /Radiomique / Modélisation multiparamétrique *in silico*

Summary

"Prediction and Modeling of response to Molecular and External Beam Radiotherapies", highlights of the eleventh workshop of the "tumor targeting & radiotherapies" network of the Cancéropôle Grand Ouest.

Predicting the effects of irradiation, either at the level of the tumor or at the level of healthy tissues, remains a research issue. Current works are looking into the understanding of the biological mechanisms involved in response to irradiation, or in the use of different predictive tests in the clinic, the quantification of the distribution of doses in radiotherapy and the development of mathematical models allowing to simulate the response. This Cancéropôle Grand Ouest workshop brought together 60 scientists (physicists, mathematicians, engineers, computer scientists, biologists and clinicians) from multiple backgrounds and nationalities to review the current knowledge and identify the upcoming challenges.

Keywords: Prediction of response to radiotherapies/ Modeling of response to radiotherapies/ External Beam Radiotherapy / Molecular Radiotherapy/ Radiobiology/ Multimodal imaging/ Radiomics/ *in silico* multiparametric modelling.

Le principal objectif de la onzième édition de ce workshop était de présenter les enjeux méthodologiques et les récentes contributions de l'imagerie multimodale et de la radiobiologie à l'élaboration des modèles prédictifs de réponse aux radiothérapies. Cet atelier du Cancéropôle Grand Ouest a réuni un nombre volontairement limité, une soixantaine de chercheurs de nationalités (figure 1) et de formations multiples (physiciens, mathématiciens, informaticiens, biologistes et cliniciens) pour faire le point sur les connaissances actuelles et les enjeux de demain.

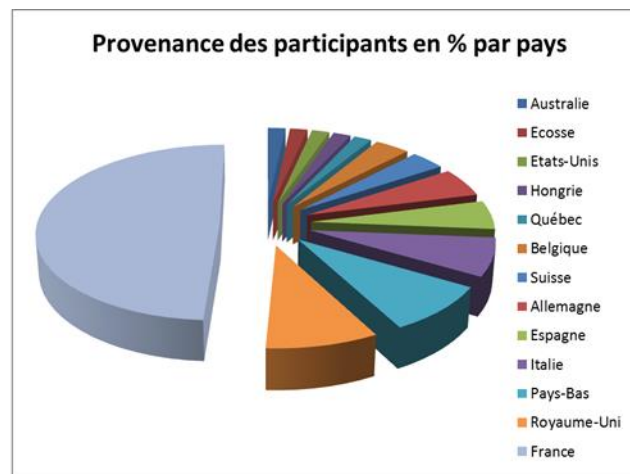


Figure 1

Contribution de l'imagerie multimodale dans la prédiction de la réponse aux traitements

L'utilisation de l'imagerie multimodale

Roland Hustinx (Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgique), a fourni un point de vue de clinicien sur la pratique actuelle, et sur les limites importantes de l'exploitation de métriques quantitatives des images. Il a particulièrement insisté sur la nécessité de mener des études multicentriques internationales pour valider les biomarqueurs d'imagerie (qu'ils soient simples, comme le SUVmax extrait de la TEP, ou complexes, comme les radiomics) afin qu'ils soient réellement transférables et *in fine*, concrètement utilisés par les cliniciens en routine (1).

Deux interventions étaient dédiées à l'utilisation de nouvelles (ou récentes) techniques d'imagerie multimodale afin de prédire ou caractériser la réponse thérapeutique. Nikolett Hegedüs (Semmelweis University, Budapest, Hongrie) a décrit ses travaux exploitant la combinaison d'images TEP et IRM pour suivre le traitement par radiothérapie externe. Anant Shah (The Institute of Cancer research, Sutton, Royaume-Uni), qui a d'ailleurs gagné un des deux prix de meilleure communication orale du workshop, présentait comment l'imagerie opto-acoustique peut être combinée avec l'imagerie par ultrasons dynamique afin de fournir des biomarqueurs quantitatifs caractérisant la réponse à la radiothérapie (2).

Trois interventions de la même session étaient consacrées à la radiothérapie de prostate et l'exploitation spatiale des distributions de dose de radiothérapie, prescrites ou délivrées. Auréline Fargeas (LTSI, Rennes, France) a montré comment développer et valider des modèles de prédiction spatiale de toxicité rectale en exploitant de façon statistique les cartes de dosimétries prescrites d'un grand nombre de patients, toutes recalées dans un référentiels commun (3). Leila Shelley (Cambridge University Hospitals HNS Foundation Trust, UK) s'intéresse également à la prédiction de toxicité rectale dans le même contexte, mais cette fois grâce à l'analyse de la dose réellement délivrée, qui peut différer de la dose prescrite pour un certain nombre de causes (4). Enfin, Marco Marcello (Sir Charles Gairdner Hospital, University of Western Australia, Perth, Australie) a présenté des résultats de prédiction de progression de la maladie en exploitant au niveau des voxels les distributions de dose 3D prescrites, montrant que certaines zones anatomiques présentant des variations de dose étaient associées à la progression de la maladie.

La radiomique

Arthur Jochems (Maastricht University Medical Centre, Pays-Bas), en conférence introductive, a donné une vue globale de l'approche de radiomique développée au centre de recherche MAASTRO sous la direction de Philippe Lambin, notamment les derniers résultats sur larges cohortes cliniques, la plus-value potentielle des paramètres de radiomique extraits des images par rapport aux informations contextuelles cliniques et génétiques, ainsi que l'approche d'apprentissage distribuée, consistant à distribuer les algorithmes d'apprentissage aux différents centres cliniques participants, plutôt que de centraliser les données d'imagerie et cliniques des patients (5). Le point de vue de traitement des images sur la problématique de la radiomique en imagerie multimodale (avant, pendant, après traitement), a été délivré par Mathieu Hatt (LaTIM, Brest, France) en insistant sur les nombreuses limites et défis auxquels le domaine est aujourd'hui confronté,

notamment en termes de standardisation des approches méthodologiques de calculs de paramètres de radiomique et de techniques d'apprentissage automatique et d'analyse statistique (6).

L'étendue des domaines applicatifs de la radiomique dans différents contextes cliniques d'imagerie et de pathologie a été exposée, ainsi que la popularité actuelle de l'approche dans le domaine de la prédiction de réponse thérapeutique à la radiothérapie. Tiziana Rancati (Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italie) a montré comment l'analyse de textures appliquée sur des images IRM T2 permet de caractériser quantitativement la réponse à la radiothérapie des muscles obturateurs dans le cadre de l'irradiation de prostate. MD Ibrahim (LaTIM, Brest, France) a présenté des résultats préliminaires de la mise au point d'un réseau de neurones convolutionnels (apprentissage profond) pour apprendre à différencier des cas sains de cas cancéreux sur une large base de données de scans TDM du thorax. Les techniques d'apprentissage profond sont depuis quelques années très prisées par le domaine de l'intelligence artificielle et cette présentation montrait comment elles pouvaient favorablement remplacer un schéma habituel de radiomique, notamment pour éviter l'étape chronophage de segmentation. Philip Whybra (School of Engineering, Cardiff, Royaume-Uni) a lui présenté une analyse technique des corrélations entre de nombreuses métriques de radiomique, afin de déterminer leur redondance ou au contraire leur valeur complémentaire dans l'optique de construire des modèles prédictifs en les combinant. Ses résultats confirment les redondances importantes existantes entre certains paramètres (et catégories de paramètres) de radiomique. Martin Vallières (McGill University, Montréal, Québec), a décrit trois études explorant différents aspects de la radiomique: la mise au point d'un contexte d'apprentissage statistique permettant d'explorer de façon complète les différents degrés de liberté impliqués dans les calculs de paramètres de radiomique, la faisabilité d'améliorer les modèles multiparamétriques en modifiant les paramètres d'acquisitions des images (TEP et IRM) sur la base d'images simulées, et enfin une étude clinique multicentrique de la prédiction de réponse thérapeutique à la chimioradiothérapie partir d'images TEP et TDM dans le cancer ORL (7). Adrien Depeursinge (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse) a présenté l'intérêt de nouvelles métriques de textures (ondelettes de Rietz) sur images TEP modélisant mieux les orientations par rapport aux filtrages (Laplacien) et textures (matrices de co-occurrence) habituellement considérés dans la radiomique, et permettant d'améliorer la valeur prédictive des modèles de prédiction de la survie dans les cancers oropharynx (8). Cynthia Périer (IMB, Talence, France) a présenté ses travaux sur l'analyse de texture des images de cancer du pancréas au cours de la radiothérapie, avec une comparaison de plusieurs algorithmes d'apprentissage, les machines à vecteur de support donnant les meilleurs résultats. Il faut souligner que de bonnes prédictions n'étaient obtenues qu'à condition de combiner les paramètres d'images avec d'autres informations cliniques. Paula Martin-Gonzalez (Universidad Carlos III, Madrid, Espagne) a décrit les résultats d'une analyse de l'hétérogénéité des images TEP par analyse de textures pour prédire la réponse à la radiochimiothérapie de tumeurs rectales.

Radiobiologie : les marqueurs potentiels et les modèles de réponse aux radiothérapies

Biomarqueurs et signatures moléculaires en radiobiologie

Dans une conférence introductive, Olivier Guipaud, (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, IRSN, Fontenay-aux-Roses, France), a détaillé les connaissances relatives aux tests radiobiologiques de prédiction des effets d'une irradiation. Lors d'une exposition accidentelle aux rayonnements ionisants, ces analyses permettent actuellement de déterminer rétrospectivement la dose reçue par l'organisme de façon à trier les personnes exposées selon leur niveau de dose d'irradiation et anticiper les effets toxiques de cette irradiation et permettre un traitement adapté. Plus récemment, se sont développés des tests biologiques permettant de prédire la toxicité d'une irradiation à visée thérapeutique, sur la base d'analyse génomique (SNP, GWAS...) ou de tests fonctionnels (réparation de l'ADN, apoptose lymphocytaire...). Pour tous ces tests, les enjeux actuels portent sur la détermination de la place qu'ils occuperont dans la prise en charge des patients et la modification du protocole d'irradiation qu'ils pourraient entraîner.

Plusieurs présentations ont par la suite illustré la grande diversité des approches relatives à ce sujet. De manière surprenante, certains organismes sont capables de survivre malgré des doses de plusieurs centaines de Gray. Comprendre ces résistances inattendues pourrait aider à développer de nouvelles stratégies de mitigation des effets de l'irradiation. Cécile Bopp (Université de Namur, Belgique) tente actuellement de comprendre les facteurs biologiques conduisant un organisme pluricellulaire, le bdelloïde rotif, à survivre à ces doses d'irradiation qui sont létales pour la grande majorité des autres organismes. Pour mieux comprendre les effets biologiques d'une irradiation, une approche de simulation physique pourrait permettre de mieux comprendre les variations de sensibilité entre les tissus. Nicolas Tang (IRSN, Fontenay-aux-Roses, France) s'attache à simuler à l'aide de modèle Monte-Carlo les dommages de l'ADN induits par l'irradiation selon le type de noyau cellulaire. Comprendre les effets biologiques d'une irradiation permet aussi de développer de nouvelles stratégies permettant de mieux protéger les tissus sains. Ainsi, Lorena Giuranno (Université de Maastricht, Pays-Bas) développe un modèle de toxicité pulmonaire de l'irradiation pour tester plusieurs approches favorisant la réparation tissulaire. Une autre approche consiste à reproduire chez l'animal les effets d'une irradiation pour développer de nouvelles stratégies chez l'homme. Pour tenter de mieux définir les protocoles d'irradiation stéréotaxique de plus en plus souvent utilisés chez les patients, Karen Clément-Colmou (CRCINA, Inserm, Nantes) cherche à décrire les effets de fortes doses d'irradiation sur l'endothélium vasculaire en faisant varier fractionnement et dose. Enfin, plusieurs tests prédictifs de la réponse tumorale à l'irradiation portent sur les liens entre l'expression génique analysée sur des prélèvements tumoraux réalisés avant irradiation et l'efficacité finale du traitement de radiothérapie. Stefan Schmidt (Universität Dresden,

Allemagne) présente les résultats de la première signature permettant de prédire le contrôle loco-régional à l'irradiation post-opératoire des carcinomes épidermoïdes ORL.

Radiobiologie et prédiction des effets secondaires en radiothérapie

Ester Orlandi (Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italie) a décrit un modèle prédictif de la mucite aiguë pour les patients atteints de carcinome du nasopharynx localement avancé traités par IMRT à 70 Gy plus chimiothérapie. Un calcul de dose uniforme équivalente a permis de relier les données cliniques et de traitement recueillies chez 132 patients à l'apparition de mucites de grade moyen (≥ 1.5) et élevé (≥ 3). La dose moyenne à la cavité buccale avait plus d'impact sur la durée de la mucite de grade moyen et la mucite de grade élevée était associée à un effet synergique entre dose aux parotides et forte dose sur des petits volumes de la cavité buccale, avec un effet péjoratif de l'indice de masse corporelle.

Abdulhamid Chaikh (CHU Grenoble-Alpes, Grenoble) a étudié l'impact des incertitudes des modèles de calcul de dose sur le calcul des probabilités de complication dans les tissus normaux (NTCP) pour des patients atteints de cancer du poumon. L'algorithme de calcul de dose avancé Acuros XB prédit une dose plus élevée pour le tissu pulmonaire normal menant à une NTCP significativement plus élevée par rapport à l'algorithme du point kernel. Une forte corrélation entre NTCP et dose moyenne du poumon est obtenue, mais les paramètres et algorithmes servant au calcul de NTCP doivent être actualisés et la qualité de vie doit être prise en compte (9).

Yvanka van Wijk (MAASTRO clinic, Maastricht, Pays-Bas) a présenté l'utilisation d'un espaceur implantable pour réduire la dose délivrée au rectum et la toxicité dans le traitement du cancer de prostate. La planification du traitement a été effectuée sur les images de tomodensitométrie avant et après le placement d'un espaceur réel ou virtuel. La NTCP calculée utilisant le modèle de Lyman-Kutcher-Burman pour les saignements rectaux et pour la toxicité tardive évaluée par les polymorphismes mononucléotidiques a montré que le modèle de l'espaceur virtuel pourrait être utile dans la décision médicale et qu'un espaceur pourrait augmenter le taux de guérison.

Modélisation des réponses aux traitements par radiothérapie interne

Pour la radiothérapie interne, qui utilise des agents radioactifs administrés de façon locale ou systémique, Jacques Barbet (GIP Arronax, Saint-Herblain) a montré qu'on peut effectuer un calcul des doses délivrées aux différents tissus par imagerie et qu'une modélisation pharmacocinétique permet d'améliorer la cohérence des évaluations des doses cumulées. Une approche de pharmacocinétique de populations, adaptée à des modèles multi-tissus, permettrait de réduire le nombre de séances d'imagerie et de prélèvements par individu, en clinique comme en préclinique. Malgré les difficultés de quantification des images et du calcul dosimétrique, on peut relier les doses absorbées calculées aux effets biologiques en utilisant, par exemple, le modèle linéaire-quadratique. Enfin, des modèles biocinétiques globaux intégrant la réparation, la différenciation et la prolifération cellulaire peuvent représenter l'ensemble de la réponse biologique à un traitement en radiothérapie interne. L'exemple de la toxicité hématologique observée suite à l'injection chez la souris d'un élément radioactif se localisant dans les os, le fluor 18 sous forme de fluorure, a été utilisé pour illustrer cette démarche (10).

Dans la radiothérapie de récepteurs peptidiques (PRRT), la moelle osseuse est aussi l'un des organes limitant la dose. Hendrik Bergsma (Erasmus University Medical Center, Rotterdam) a étudié les dysfonctions hématologiques persistantes suite à la PRRT avec ^{177}Lu -DOTATATE chez 367 patients. Les doses absorbées par la moelle osseuse ont été évaluées grâce à une approche pharmacocinétique et comparées avec la dose considérée comme acceptable de 2-3 Gy. La prévalence de dysfonctions hématologiques persistantes était de 3.5 %, donc augmentée par le traitement, mais les doses absorbées calculées n'expliquaient pas cette différence (11).

Nusrat Jihan Begum (Ulm University, Ulm, Allemagne) a présenté une étude de l'effet du volume total de tumeur sur la dose biologiquement efficace à la tumeur et aux organes à risque dans le traitement avec un peptide ciblant le PSMA marqué au ^{177}Lu chez 8 patients atteints de cancer de prostate métastatique (12). Un modèle pharmacocinétique physiologique a été conçu pour représenter les mesures biocinétiques. Les simulations ont montré que le volume total de la tumeur est un paramètre crucial qui affecte grandement l'activité requise pour effectuer un traitement optimal.

Aspects méthodologiques de la modélisation multiparamétrique *in silico*

Au lieu d'analyser le problème de la prédiction depuis la perspective des biomarqueurs, la modélisation computationnelle multiparamétrique, cherche à comprendre d'abord des mécanismes physiologiques qui interviennent lors de l'irradiation et analyser la réponse mais via des simulations. Ces modèles sont exprimés dans des formalismes multiples, par exemple sous la forme d'équations aux dérivées partielles, en considérant des comportements de tissus après irradiation. Victor Perez-Garcia (MoLAB, Mathematical Oncology Laboratory, Universidad Castilla-La Mancha, Espagne) a formulé les bases des modèles computationnels et les simulations pour prédire la croissance et la réponse thérapeutique dans le cas des gliomes de bas grade. La question à laquelle sa présentation répond est de savoir si en utilisant des modèles mathématiques qui décrivent la croissance de ces tumeurs en réponse à la radiothérapie, il est possible d'optimiser la stratégie thérapeutique afin de maximiser le contrôle local. Le modèle est basé sur des équations différentielles partielles décrivant la dynamique des cellules tumorales avec des paramètres biologiques en interaction avec la dose. Un modèle de

prédiction de transformation des gliomes vers l'état non- bénin est discuté. Des comparaisons avec des données cliniques confirment la validité des modèles. La partie finale de sa présentation ouvre la voie sur des nouvelles questions qui apparaissent afin de faire évoluer ces modèles. Des questions ouvertes sur l'utilisation de l'imagerie pour adapter les modèles aux patients (ADC pour la densité cellulaire ?), les analyses de sensibilité ou encore l'inclusion d'autres paramètres dans la construction des prototypes pour la planification apparaissent comme éléments clés dans la discussion (13).

Illustrations de différents aspects de modélisation mathématique et de simulation

Sarah Brueningk (Institute of Cancer Research / Joint Department of Physics with The Royal Marsden Hospital, London, Royaume-Uni) lauréate d'un des deux prix de meilleure présentation orale du workshop, a présenté un modèle multi-échelle, où les interactions sont simulées au niveau cellulaire pour déterminer les effets d'un traitement combiné de hyperthermie et radiothérapie. L'habilité de simuler progression du cycle cellulaire, prolifération et réponse au traitement sur une grande population de cellules (échelle 10^7) font partie du modèle. Une attention particulière est prêtée à l'analyse de sensibilité qui permet de trier les paramètres par ordre d'influence dans les résultats de la simulation. Dans une perspective d'application clinique le modèle présenté en effet peut être utilisé pour comparer différentes options de traitement et optimiser la planification (14). Thomas Lewin (Centre for mathematical Biology, Oxford & Integrated Mathematical Oncology USA) utilise également un modèle mathématique pour investiguer les effets de l'hétérogénéité d'oxygène sur la mort cellulaire radio-induite. Il reprend les équations du modèle linéaire-quadratique pour considérer l'oxygène, qui est simulé dans un processus de diffusion-réaction. Les résultats montrent l'importance de l'hypoxie dans la réponse à différents schémas de traitement (fractions). Dans un travail complémentaire, Vivien Aubert (LTSI, Rennes, France) a présenté un modèle computationnel dans un cadre intégrative multi-échelle en utilisant la librairie M2SL. La distribution d'oxygène basée sur l'équation diffusion-réaction, la croissance tumorale, la réponse à l'irradiation basée sur le modèle Linéaire Quadratique (LQ) et la résorption ont été implémentés dans le modèle. De manière originale, le cycle cellulaire a été considéré, afin d'intégrer des paramètres de radiosensibilité hétérogènes le long du tissu simulé. Dans son modèle, une grille représente le tissu, et chaque voxel représente une cellule. Afin de se rapprocher d'une architecture de tumeur réelle, les tissus ont été extraits de coupes histologiques de prostate. Ainsi, les vaisseaux marqués avec CD31 et segmentés pour construire la grille servent à simuler la diffusion d'oxygène. Les simulations permettent ensuite de tester plusieurs schémas d'irradiation. Ce travail vise à optimiser plusieurs schémas d'hypofractionnement dans le but d'augmenter le contrôle de la tumeur. Dans le même sens le travail de Rihab Hami (LaTIM, Brest, France) vise à simuler la réponse à la radiothérapie avec un modèle obtenu avec des informations de l'imagerie TEP. Ainsi, une évaluation peut être réalisée à l'échelle observable en clinique de processus simulés à l'échelle cellulaire. Le modèle a été validé en utilisant des images TEP de patients atteints du cancer du rectum.

Luca Possenti (Politecnico de Milano, Italie) a présenté un modèle computationnel intégrant flot, chaleur et transport de masse dans un microenvironnement tumoral. L'idée est de représenter un réseau vasculaire réel, un couplage de flot capillaire et interstitiel, la dépendance du flot à l'hématocrite, la prédiction de la distribution de cellules le long d'arbre vasculaire, le transfert de nanoparticules et le transfert de chaleur. Le modèle peut servir à simuler les phénomènes qui interviennent dans plusieurs processus comme le transport ciblé de médicaments en utilisant l'injection de microparticules dans le sang. Et finalement, dans la dernière présentation du workshop, Elena Cutri (LTSI, Rennes, France) a décrit le cadre général d'un projet de modélisation numérique visant à sélectionner des patients pour le traitement de carcinome hépatocellulaire. Dans les simulations, plusieurs scénarii de distribution de particules ont été présentés en considérant la position du cathéter, la présence de bifurcations, la taille des particules et la vitesse d'injection. Les modélisations se basent sur la dynamique de fluides.

Conclusion

C'est par la mise en relation de chercheurs provenant d'horizons divers comme la biologie, la clinique, la physique, l'informatique ou les mathématiques que pourront surgir de nouvelles approches permettant de mieux traiter par radiothérapie les patients porteurs de cancer. Cette approche multidisciplinaire bénéficie de l'engouement technologique actuel autour des données massives. En modélisant la réponse à l'irradiation dans une approche multi-échelle, depuis les aspects les plus fondamentaux au niveau des composants cellulaires, jusqu'aux cellules puis aux tissus et au patient, l'objectif de tous ces travaux est bien de permettre un traitement de radiothérapie sur-mesure adapté aux caractéristiques de chaque tumeur et ajusté à la tolérance de chaque patient. La radiothérapie de demain repose sur cette riche collaboration multidisciplinaire.

Le réseau Vectorisation & Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest remercie tous les soutiens académiques et industriels obtenus pour la réalisation de cette édition, en particulier ceux de la Société Française du Cancer, de la Fondation ARC et du labex CominLabs.

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

Références

- [1] Hustinx R. How to scan who: the delicate balance between selecting the patient and selecting the imaging protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):5-7.
- [2] Shah A, Bush N, Box G, Eccles S, Bamber J. Value of combining dynamic contrast enhanced ultrasound and optoacoustic tomography for hypoxia imaging. *Photoacoustics*. 2017 Sep 7;8:15-27.
- [3] Dréan G, Acosta O, Ospina JD, Fargeas A, Lafond C, Corrége G, Lagrange JL, Créhange G, Simon A, Haigron P, de Crevoisier R. Identification of a rectal subregion highly predictive of rectal bleeding in prostate cancer IMRT. *Radiother Oncol*. 2016 Jun;119(3):388-97.
- [4] Shelley LEA1, Scaife JE2, Romanchikova M3, Harrison K4, Forman JR5, Bates AM2, Noble DJ2, Jena R2, Parker MA4, Sutcliffe MPF6, Thomas SJ3, Burnet NG2. Delivered dose can be a better predictor of rectal toxicity than planned dose in prostate radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017 Jun;123(3):466-471. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.008. Epub 2017 Apr 28.
- [5] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, Sanduleanu S, Larue RTHM, Even AJG, Jochems A, van Wijk Y, Woodruff H, van Soest J, Lustberg T, Roelofs E, van Elmpt W, Dekker A, Mottaghy FM, Wildberger JE, Walsh S. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Oct 4.
- [6] 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 Jan;44(1):151-165.
- [7] Vallières M, Laberge S, Diamant A, El Naqa I. Enhancement of multimodality texture-based prediction models via optimization of PET and MR image acquisition protocols: a proof of concept. *Phys Med Biol*. 2017 Sep 5.
- [8] Cirujeda P, Dicente Cid Y, Muller H, Rubin D, Aguilera TA, Loo BW, Diehn M, Binefa X, Depeursinge A. A 3-D Riesz-Covariance Texture Model for Prediction of Nodule Recurrence in Lung CT. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016 Dec;35(12):2620-2630.
- [9]. Chaikh A, Khamphan C, Kumar T, Garcia R, Balosso J. What should we know about photon dose calculation algorithms used for radiotherapy? Their impact on dose distribution and medical decisions based on TCP/NTCP. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2016, 4, 4418.
- [10]. Sas N, Rousseau J, Nguyen F, Bellec E, Larsson E, Becavin S, Hindorf C, Abadie J, Chouin N, Barbet J. A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation. *J Nucl Med*. 2014, 55, 1355-60.
- [11]. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016, 43, 453-63.
- [12]. Kletting P, Schuchardt C, Kulkarni HR, Shahinfar M, Singh A, Glatting G, Baum RP, Beer AJ. Investigating the Effect of Ligand Amount and Injected Therapeutic Activity: A Simulation Study for ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-Targeting Peptides. *PLoS One*. 2016, 11, e0162303.
- [13] Bogdańska MU, Bodnar M, Belmonte-Beitia J, Murek M, Schucht P, Beck J, Pérez-García VM. A mathematical model of low grade gliomas treated with temozolomide and its therapeutical implications. *Math Biosci*. 2017 Jun;288:1-13.
- [14] Sarah Catharina Brüningk ORCID Icon, Jannat Ijaz, Ian Rivens, Simeon Nill, Gail ter Haar & Uwe Oelfke. A comprehensive model for heat-induced radio-sensitisation, *Journal of Hyperthermia*, 2017, 1-11.