

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Apport de l'échographie Doppler pour la prise en charge des cancers du col utérin

H. MARRET ^{1a}, I. BARILLOT ^{1b}, Y. ROLLAND ², J. LEVÊQUE ³
(Tours, Rennes)

Résumé

Le cancer du col de petit stade pose le problème de sa taille pour discuter de la chirurgie possible. L'échographie se positionne face à l'IRM pour effectuer cette mesure. À l'inverse, le cancer du col de l'utérus de stade avancé est désormais pris en charge par un protocole de radiothérapie et chimiothérapie concomitante suivi d'une curiethérapie. Une colpohystérectomie élargie est parfois proposée en clôture. Le monitoring actuel de la thérapeutique est centré sur l'examen clinique et sur la comparaison de la taille de la lésion visualisée sur deux IRM pré et post-thérapeutiques. L'intérêt de l'échographie Doppler par voie transvaginale, ou parfois transrectale en 2D, 3D ou avec injection d'un produit de contraste comme le SonoVue[®], est modeste et encore peu évalué. Il convient de la comparer à l'IRM technique plus lourde d'accès et plus coûteuse. La littérature montre qu'elle est possible, souvent comparable en fiabilité à l'IRM, il convient donc d'utiliser

1 - Hôpital Bretonneau - 2 boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 1

a - Service de gynécologie

b - Service de radiothérapie

2 - CRLCC Eugène Marquis - CS 44 229 - 35042 Rennes cedex

3 - Hôpital Anne de Bretagne - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 Rennes cedex

L'échographie lorsque l'accès à l'IRM est difficile pour faire le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Une étude pour évaluer l'échographie de contraste dans la recherche de résidus tumoraux après radiochimiothérapie concomitante, en définissant les paramètres ultrasonores prédictifs de réponse thérapeutique précoce et complète pour mieux sélectionner les patientes à opérer, est en cours.

Mots clés : cancer du col, radiothérapie, chimiothérapie, échographie contraste, 3D, SonoVue®, IRM

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Henri Marret, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté : travail de recherche conjoint avec la société Insightec.

Les cancers du col de l'utérus sont une pathologie rare devenue moins fréquente dans les pays industrialisés, mais qui demeure la principale tumeur maligne des pays en voie de développement. Malgré une amélioration importante de la prise en charge de ce type de tumeur, la mortalité de ce cancer reste importante, en particulier en raison de sa découverte parfois tardive et de tumeurs rapidement agressives. La taille tumorale au niveau du col et l'extension locale sont des paramètres pronostiques péjoratifs inversement associés à la survie sans récurrence et à la survie globale.

Les tumeurs cervicales de plus de 4 cm avec ou sans extension locale limitée, stades IB et IIA de la classification de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), sont des tumeurs à risque important d'envahissement ganglionnaire et de récurrences locales, voire métastatiques [1, 2]. Sardi a, le premier, montré que la chimiothérapie associée à l'irradiation pouvait constituer une bonne alternative thérapeutique entraînant un gain de survie [3]. La littérature scientifique récente [4-9] a rapporté les résultats de plusieurs essais cliniques montrant la supériorité thérapeutique de l'association radiochimiothérapie contenant du platine par rapport à la radiothérapie seule. Le National Cancer Institute a largement diffusé ces résultats avant publication et recommandé le transfert immédiat de ces données à la clinique pour le traitement des patients.

Ces données sont applicables selon le stade clinique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du col, quel que soit l'âge et quel que soit le type histologique (carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou carcinome adéno-squameux). Les résultats de ces essais montrent une amélioration significative du contrôle local et de la survie globale par la radiochimiothérapie concomitante (RCC) avec platine par rapport à la radiothérapie seule ou la radiochimiothérapie avec hydroxyurée. De même, les « SOR » initiales (Standards, Options et Recommandations) de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ont été modifiées en 2000 pour en recommander la pratique [4].

Pour les cancers du col à un stade avancé au moins IB2 avec des facteurs de mauvais pronostic (taille tumorale supérieure à 4 cm, envahissement ganglionnaire pelvien, envahissement microscopique des paramètres) sans envahissement des ganglions lombo-aortiques, la radiochimiothérapie concomitante avec platine doit être considérée comme le standard de traitement en association ou non à la chirurgie radicale. La toxicité de la radiochimiothérapie est essentiellement hématologique et digestive. Elle est supérieure à celle de la radiothérapie seule, mais acceptable. Ces résultats ont été obtenus par l'association concomitante d'une chimiothérapie à base de cisplatine, utilisée seule ou associée au 5FU avec ou sans hydroxyurée.

L'ÉCHOGRAPHIE

Concernant le diagnostic du cancer du col par imagerie, il existe peu d'études sur le sujet et la plus importante est celle de Testa *et al.* [10] comparant écho et IRM, les performances sont identiques pour la mesure de la masse tumorale et son extension intracervicale. L'atteinte des paramètres est difficile à évaluer avec une sensibilité de l'ordre de 60 % et un taux de faux positif de 11 %.

L'angiogenèse ou formation de la néovascularisation est un mécanisme fondamental de la formation et du développement des tumeurs.

L'échographie Doppler offre une méthode d'évaluation de la vascularisation des tumeurs peu invasive et facile à renouveler si nécessaire. L'utilisation du Doppler énergie ou power Doppler est utile pour obtenir une cartographie de la macrovascularisation ; la quantification vasculaire associée est un paramètre récent encore peu utilisé. Le Doppler pulsé des vaisseaux de la lésion du cancer du col a été étudié par certains et les index de pulsatilité et de résistance sont

significativement diminués en présence de cancer invasif [11]. Ils sont parfois associés au stade et au grade, mais semblent moins efficaces pour prédire le pronostic que l'index vasculaire donné par l'analyse quantitative de l'image [12, 13]. Il n'a pas été retrouvé de différence avec l'*in situ* mais les effectifs sont trop faibles pour apporter une réponse à cette question. La quantification vasculaire a été utilisée pour ce cancer afin de différencier tumeurs bénigne et maligne, en semi-quantitatif [11] d'abord, puis en quantitatif [12,] en le comparant à la densité des vaisseaux mesurée par immunohistochimie. Il a été retrouvé une bonne corrélation entre le nombre de vaisseaux ou l'importance de la vascularisation et l'analyse histologique de la tumeur.

De plus ce facteur est prédictif de tumeurs de mauvais pronostic avec une corrélation entre une vascularisation importante et le stade, la taille, l'envahissement du stroma et ganglionnaire. Alcazar [13] a retrouvé également en semi-quantitatif une corrélation avec le type de cancer (squameux) et le grade tumoral faiblement différencié ou indifférencié. Le 3D et les paramètres Doppler ont été proposés [14]. Les tumeurs peu différenciées et à des stades avancés ont des index vasculaires différents. Mais le 3D apporte peu en diagnostic.

Quelques études récentes concernant le **monitoring de la thérapeutique** ont été réalisées et il semble intéressant d'apprécier le taux de stérilisation des tumeurs par la radiothérapie, ou l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante en fonction du volume et de la vascularisation initiale de la tumeur [15-18]. L'échographie Doppler couleur et l'IRM ont été évaluées comme examens de monitoring, et parfois comme éléments prédictifs de l'efficacité thérapeutique de la radiochimiothérapie concomitante, mais les résultats demeurent controversés et insuffisamment validés. Les résidus tumoraux sont difficiles à détecter surtout s'ils sont de petite taille. Ils sont néanmoins la justification de la chirurgie, et il est important d'essayer de quantifier et de localiser, pour définir le type de chirurgie nécessaire, l'absence si aucun résidu n'est visible, l'hystérectomie simple en présence de résidus minimes et bien centrés au niveau du col ou la colpohystérectomie élargie devant une réponse médiocre ou des résidus latéraux. Tanaka [19] a évalué l'échographie 3D et les paramètres vasculaires dans une courte étude avec 9 patientes, le paramètre vasculaire (index de flux) FI est corrélé à la baisse de volume sous traitement.

Dans l'analyse préliminaire en contraste avec le SonoVue® de Testa *et al.* [20], sur 10 cancers du col une hypervascularisation a presque toujours été retrouvée (8/10), les deux plus petits cancers IA ou IB < 2 cm n'étant pas visibles à l'écho 2D ni identifiables après

injection de contraste. La prise de contraste est rapide et homogène pour l'ensemble du col. Quatre fois sur dix, les limites de l'extension de la tumeur sont mieux définies par la prise de contraste comparées à l'analyse en 2D simple. C'est dans l'objectif de développer le monitoring pré et post-thérapeutique que nous avons démarré notre étude par échographie de contraste. Néanmoins, il ne peut se concevoir d'étude sans comparatif à l'IRM.

L'IRM

L'IRM a démontré son efficacité pour la localisation et la stadification de la tumeur [21-24] ainsi que pour la mesure du volume tumoral, et elle constitue l'examen de choix pour apprécier le volume de la tumeur et son extension au-delà du col ainsi qu'aux ganglions. L'IRM permet, grâce à la réalisation d'examens répétés, d'évaluer la réponse tumorale au traitement [25]. Le signal tumoral, hyperintense en séquences pondérées en T2, est progressivement remplacé par une zone en hyposignal. La persistance d'un hypersignal localisé est un signe en faveur d'un résidu tumoral. En raison d'une appréciation parfois délicate et imprécise, certains ont ajouté la mesure de volume par analyse en IRM 3D de la tumeur [26]. L'analyse vasculaire est peu étudiée par l'IRM mais quelques études de monitoring de cancer du col pris en charge par radiothérapie et suivi par IRM dynamique avec injection de contraste comparent les résultats de l'IRM avec les résidus tumoraux histologiques [27-29].

L'intérêt de l'IRM pour le diagnostic du cancer du col est démontré, son utilisation pour juger de l'efficacité thérapeutique est reconnue mais limitée pour évaluation de l'existence de résidus tumoraux avant la chirurgie.

En séquences pondérées en T1, les cancers du col ont en général un signal identique à celui de l'ensemble de l'utérus et ne sont individualisables que par les déformations qu'ils entraînent. Néanmoins, quelques cas de volumineuses néoformations présentant un hypersignal modéré par rapport à l'utérus environnant ont été rapportés.

Après injection de gadolinium, les cancers du col ont un rehaussement très modéré, proche de celui du stroma cervical dont il est très difficile de les différencier de façon certaine. Les études de la dynamique de distribution du gadolinium ont montré que le contraste entre

le stroma cervical et la tumeur existe entre la trentième et la soixantième seconde qui suivent l'injection, puis décroît de façon rapide dès la quatre-vingt-dixième seconde.

En séquence pondérée en T2, les cancers du col ont un signal hyperintense, interrompant le bas signal physiologique du col utérin. D'autres types de séquences peuvent être intéressants comme les séquences FLASH dynamiques (Fast Low Angle Shot), en particulier dans le plan transversal [29].

Si l'IRM permet de localiser avec précision 91 % des tumeurs, l'estimation de la taille exacte des tumeurs du col souffre de près de 20 % de surestimation, en raison probablement de l'œdème péri-tumoral qui n'est pas différenciable de la tumeur en T2. Les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium, ne paraissent pas non plus améliorer la fiabilité de l'IRM dans la détermination du volume exact de la néoformation.

En T2, l'atteinte du myomètre est visible devant une interruption du bas signal physiologique du myomètre par une zone de signal élevé en continuité avec la néoformation cervicale. Les séquences dynamiques pondérées en T1, après injection de gadolinium, sont intéressantes car il existe une différence de contraste entre la tumeur très rehaussée aux temps précoces suivant l'injection et le myomètre dont le rehaussement est plus tardif.

L'atteinte vaginale est en général bien évaluée en séquence pondérée en T2 sur les coupes sagittales et les coupes transversales. Elle est suspectée devant un comblement des fornix, associé à une interruption de l'hyposignal physiologique de la paroi vaginale, remplacé par un épaississement hyperintense en contact avec la néoformation.

La sensibilité de l'IRM dans la détermination des envahissements paramétriaux est élevée puisqu'elle est de l'ordre de 90 %, la spécificité aux alentours de 85 % et la fiabilité de 90 %.

Les coupes transversales et coronales sont les plus adaptées à l'étude de l'envahissement paramétrial. Lorsque la tumeur a un développement supravaginal, elle est au contact des paramètres, et l'extension peut se faire directement. Pour les néoformations à développement cervical intravaginal, la disparition de l'hyposignal en T2 des parois des fornix peut être un signe d'extension paramétriale, alors que la préservation de cet hyposignal périphérique signe l'intégrité paramétriale. La désorganisation des structures vasculaires paramétriales par un prolongement tumoral, et non leur simple refoulement harmonieux en cas d'hypertrophie intravaginale de la tumeur, la présence d'une urétéro-hydronephrose sans qu'il y ait d'atteinte vésicale, sont aussi de bons signes d'atteinte paramétriale.

L'injection de gadolinium améliore la fiabilité de l'IRM sur les coupes transversales, en augmentant le contraste entre la tumeur peu rehaussée et le paramètre au très important rehaussement dû à sa richesse vasculaire. Ces séquences pondérées en T1 avec injection de gadolinium trouvent un intérêt particulier s'il existe en T2 une disparition de l'hyposignal du stroma cervical autour de la néoformation, sans qu'il y ait de signe formel d'extension intraparamétriale.

Les séquences de type dynamiques FLASH [29] après injection de gadolinium sont, elles aussi, particulièrement intéressantes mais non réalisées en pratique courante. Elles améliorent le contraste entre la tumeur au signal hyperintense et le paramètre au signal relativement hypo-intense sur les acquisitions précoces.

EXAMEN ULTRASONORE EN MODE CONTRASTE

L'échographie de contraste avec injection périphérique de produit de contraste ultrasonore de nouvelle génération s'est développée récemment pour caractériser la vascularisation des tumeurs. Une cartographie précise de la microvascularisation des lésions est ainsi rendue possible. La faisabilité de cette technique d'imagerie ultrasonore en fait une alternative intéressante pour des objectifs de monitoring des traitements, autorise un meilleur encadrement de la procédure, ainsi qu'une évaluation précoce de la réponse locale.

L'échographie avec amplification de la vascularisation par contraste est actuellement utilisée en gynécologie dans plusieurs indications sans effets secondaires : le diagnostic des tumeurs de l'ovaire où elle permet de mieux discriminer les tumeurs malignes et bénignes, le suivi des cancers du sein sous traitement par chimiothérapie néoadjuvante, et le suivi des fibromes traités par embolisation des artères utérines [30, 31]. Testa [20] a publié une petite série de 10 cancers du col de l'utérus après injection de produit de contraste, avec un certain intérêt pour le diagnostic et l'extension, comme vu plus haut. À ce jour, il n'y a pas d'autres travaux sur le sujet et notre étude est la première à tester le SonoVue® pour le monitoring du traitement des tumeurs du col.

L'imagerie ultrasonore de contraste (ECUS) est une technique d'imagerie en temps réel combinant la transmission d'ondes ultrasonores de faible pression acoustique avec la réponse non linéaire (signal harmonique) des agents de contraste de seconde génération. Les

examens sont réalisés sur des appareils de dernière génération IU22 (Philips), Sequoia (Siemens), et MyLab ou Technos (Esaote).

AGENT DE CONTRASTE ULTRASONORE

Le SonoVue® (Bracco Imaging BV) est utilisé comme agent de contraste. Sa formulation est une poudre lyophilisée de phospholipides et polyéthylène glycol sous une atmosphère d'hexafluorure de soufre (SF6) qui, après dissolution dans une phase aqueuse, produit une suspension stable de bulles de gaz prête pour l'injection.

ADMINISTRATION DE L'AGENT DE CONTRASTE

L'agent de contraste est administré selon le schéma suivant : pour une échographie endovaginale, 4,8 ml de SonoVue® sont injectés en deux fois par voie veineuse antébrachiale au moyen d'une aiguille cathéter d'au moins 20 G *par une ligne de perfusion de moins de 15 cm* suivie d'un flush de 10 ml de sérum physiologique. La première injection permet de visualiser la microvascularisation de la tumeur, et la seconde de mesurer les paramètres de la cinétique du contraste au sein de la tumeur.

L'objectif de notre étude prospective est d'évaluer l'utilisation de l'échographie de contraste dans le monitoring des tumeurs du col traitées par association radiothérapie-chimiothérapie concomitante suivie de chirurgie radicale, la disponibilité et le coût de cette technique la rendant attrayante en comparaison de l'IRM.

La prise de contraste du col et de la tumeur se fait rapidement en moins de 20 secondes avec un pic de rehaussement, puis la vidange se fait progressivement sur environ 5 minutes. Le SonoVue® a disparu de l'organisme en 12 minutes. La tumeur apparaît plus vite que le myomètre. La limite de la tumeur est assez bien visible par le biais de sa microvascularisation.

La figure 1 montre un exemple de tumeur du col après injection de contraste.

- Sur la première échographie, notre objectif est de confirmer l'utilité de l'échographie [20, 32], pour le diagnostic d'extension

de la tumeur par le Doppler normal, pour valider les résultats récents de l'équipe espagnole d'Alcazar [32], montrant que l'intensité de la vascularisation est un facteur pronostique et probablement aussi d'évaluation thérapeutique ; mais aussi par les paramètres de rehaussement après injection de SonoVue®, qui nous permettront de confirmer les limites et l'extension de la tumeur [20]. De plus, la cinétique du contraste apportera un critère supplémentaire d'agressivité tumorale.

- Nous attendons sur l'échographie à mi-parcours une diminution de la vascularisation avec apparition de zone de nécrose précoce, peut-être une modeste diminution de taille de la tumeur et peut-être une modification de la cinétique du contraste au sein de la tumeur.
- Enfin sur l'échographie avant la chirurgie, nous espérons montrer une diminution de la taille de la tumeur, de la vascularisation homogène sans zone demeurant plus vascularisée, et avec une modification nette de la cinétique du produit de contraste.

Toutes les patientes devront être opérées par colpohystérectomie [33, 34], le stade avancé de la maladie n'autorise pas pour l'instant la

Figure 1 - Tumeur cervicale de stade IB de plus de 4 cm avant injection de contraste (à droite) et après injection de SonoVue® (à gauche)



réalisation d'hystérectomie simple chez ces patientes même en rémission complète clinique ou sur l'IRM, du fait de l'absence de corrélation précise entre une absence de résidus tumoraux à l'histologie et une rémission préopératoire clinique, ou sur l'imagerie. En revanche, la lymphadénectomie pelvienne systématique ne sera pas justifiée chez ces patientes traitées par radiochimiothérapie, seule l'ablation de ganglions suspects pouvant être réalisée si le curage n'a pas été réalisé en préthérapeutique.

Si l'échographie Doppler avec injection de produit de contraste fait preuve d'efficacité pour l'évaluation des caractéristiques tumorales, elle permettra une amélioration du monitoring et de la prise en charge des patientes : sélection des patientes répondant à la thérapeutique précocement ou tardivement afin de leur éviter ou de limiter la chirurgie et orientation des non répondeuses vers des thérapeutiques ciblées ou vers une procédure chirurgicale d'emblée associée ou non à un traitement adjuvant, ce pour un moindre coût et avec une simplicité plus grande.

L'institut Gustave Roussy avait débuté un essai randomisé il y a 5 ans qui aurait permis de savoir si la chirurgie par colpohystérectomie dans les cancers du col opérables après radiochimiothérapie était utile ; en effet, devant une rémission complète (clinique et par IRM) les patientes étaient tirées au sort entre chirurgie ou absence de chirurgie. Malheureusement, l'essai est clos et très incomplet par manque d'inclusion de 70 patientes sur les 300 requises. Nous n'aurons donc pas de réponses dans un avenir proche. Ceci relance l'intérêt de la détection des résidus tumoraux en préopératoire afin de sélectionner les patientes opérables ou à opérer. Il serait possible d'imaginer une colpohystérectomie si les résidus sont importants ou périphériques, une hystérectomie simple si les résidus sont modestes ou centraux ou absents, voire même une abstention chirurgicale devant l'absence de résidus tumoraux, la réduction de la morbidité chirurgicale allant de pair avec la réduction d'extension de la chirurgie.

**EN CONCLUSION, LES RETOMBÉES
DE NOTRE ÉTUDE SERONT :**

- sélection de patientes susceptibles de répondre à la RCC avec réponse complète permettant d'éviter ou de simplifier la chirurgie,
- sélection de patientes avec réponses partielles permettant de justifier la chirurgie et son extension,
- sélection précoce de patientes non répondeuses justifiant d'une autre prise en charge chirurgicale exclusive ou autre,
- sélection et monitoring de patientes susceptibles d'accéder à une thérapie ciblée, notamment antiangiogénique,
- sélection de l'échographie Doppler avec contraste comme moyen le plus économique et simple pour monitorer la RCC dans les tumeurs du col de l'utérus.

Bibliographie

- [1] 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. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352-7.
- [2] Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC *et al*. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;35:130-5.
- [3] Sardi JE, di Paola GR, Giaroli A, Sananes C, Gomez Rueda N, Cachau A *et al*. Results of a phase II trial with neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1988;31:256-61.
- [4] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et Société française d'oncologie gynécologique. Standards, Options et Recommandations. Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques. Éditions John Libbey Eurotext, 1999 revue 2000. PDQ® Treatment Health Professionals. Cervical cancer. Website : <http://cancernet.nci.nih.com>. Date last modified 07/1999.
- [5] Morris M, Eifel PJ, Lu J *et al*. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1137-43.
- [6] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB *et al*. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-53.
- [7] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB *et al*. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999;340:1154-61.
- [8] Whitney CW, Sause W, Bundy BN *et al*. 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. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
- [9] Peters III WA, Liu PY, Baret R *et al*. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III Inter-group study. Society of Gynecologic Oncologists, 30th annual meeting. Website: <http://www.sgo.org>.
- [10] Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, Zannoni G, Gui B, Basso D, Di Legge A, Licameli A, Di Bidino R, Scambia G, Ferrandina G. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:335-44.
- [11] Wu YC, Yuan CC, Hung JH, Chao KC, Yen MS, Ng HT. Power Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79:181-6.
- [12] Cheng WF, Lee CN, Chen CA, Chen JS, Shau WY, Hsieh CY, Hsieh FJ. Vascularity index as a novel parameter for the *in vivo* assessment of angiogenesis in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 1999;85:651-7.
- [13] Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal colour Doppler ultrasonography: correlation with tumour characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:510-14.
- [14] Testa AC, Ferrandina G, Distefano M, Fruscella E, Mansueto D, Basso D, Salutati V, Scambia G. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:445-52.
- [15] Greco P, Cormio G, Vimercati A, Nacci G, di Vagno G, Loverro G. Transvaginal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:169-72.
- [16] Manfredi R, Maresca G, Smaniotto D, Greggi S, Andrulli D, Rabitti C. Cervical cancer

response to neoadjuvant therapy: MR imaging assessment. *Radiology* 1988;209:819-24.

[17] Chen CA, Cheng WF, Lee CN, Su YN, Hsieh CY, Hsieh FJ. Power Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004; 83:591-597.

[18] Alcazar JL, Castillo G, Martinez-Monge R, Jurado M. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2004; 32:267-72.

[19] Tanaka K, Umesaki N. Impact of 3D US and power doppler angiography in the management of cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2010;31:10-7.

[20] Testa AC, Ferrandina G, Fruscella E, Van Holsbeke C, Ferrazzi E, Leone FP, Arduini D, Exacoustos C, Bokor D, Scambia G, Timmerman D. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study. *J Ultrasound Med* 2005;24:1267-78.

[21] Bartoli JM, Moulin G, Distefano-Louineau D, Gaubert JY, Delannoy L, Delpero JR, Blanc B, Kasbarian M. Cancers du col utérin : stadification par imagerie par résonance magnétique. *Ann Radiol* 1990;33:241-247.

[22] Yamashita Y, Takahashi M, Sawada T, Miyazaki K, Okamura H. Carcinoma of the Cervix: dynamic MR Imaging. *Radiology* 1992;182:643-648.

[23] Hricak J, Lacey CG, Sandles LG, Chang YCF, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166:623-631.

[24] Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:573-582.

[25] Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, Gaston RC, Sorosky JI, Meeks SL, Walker JL, Mannel RS, Buatti JM. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:14-22.

[26] Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2002;100:781-7.

[27] Belhocine T, Kridelka F, Thille A, De Barys C, Foidart-Willems J, Hustinx R, Rigo P. Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:275-84.

[28] Iwata S, Joja I, Okuno K, Miyagi Y, Sakaguchi Y, Kudo T, Hiraki Y. Cervical carcinoma with full-thickness stromal invasion: efficacy of dynamic MR imaging in the assessment of parametrial involvement. *Radiat Med* 2002;20:247-55.

[29] Boss EA, Massuger LF, Pop LA, Verhoef LC, Huisman HJ, Boonstra H, Barentsz JO. Post-radiotherapy contrast enhancement changes in fast dynamic MRI of cervical carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:600-6.

[30] Marret H, Tranquart F, Sauguet S, Alonso AM, Cottier JP, Herbretreau D. Contrast enhanced sonography during Myomas embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23: 77-79.

[31] Marret H, Sauguet S, Giraudeau B, Brewer M, Ranger-Moore J, Body G, Tranquart F. Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2004;23: 1629-39.

[32] Jurado M, Galvan R, Martinez-Monge R, Mazaira J, Alcazar JL. Neovascularization in early cervical cancer: correlation between color Doppler findings and risk factors. A prospective observational study. *World Journal of Surgical Oncology* 2008;6:126-133.

[33] Rouzier R, Morice P, De Crevoisier R, Pomel C, Rey A, Bonnet K, Recoules-Arche A, Duvillard P, Lhomme C, Haie-Meder C, Castaigne D. Survival in cervix cancer patients treated with radiotherapy followed by radical surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005;3:424-33.

[34] Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12.