

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de la curiethérapie sur la survie des patientes présentant un
cancer du col utérin de stade précoce**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Septembre 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Othman AISSAOUI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA

Monsieur le Docteur David VANDENDRIESSCHE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	5
INTRODUCTION.....	7
ARTICLE ORIGINAL	9
Abstract	11
Introduction	12
Methods.....	14
Results	17
Discussion	24
Conclusion	29
DISCUSSION	30
CONCLUSION	36
REFERENCES	37

RESUME

Titre : Impact de la curiethérapie sur la survie des patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce

Contexte : Le cancer du col utérin est classé au 4^e rang des cancers féminins. Si la prise en charge des stades avancés de ces tumeurs est aujourd'hui établie, celle des stades précoces reste encore débattue. L'objectif de notre étude est d'évaluer la survie des patientes présentant un cancer du col utérin de stade IB2 en comparant celles prises en charge par curiethérapie préopératoire suivie d'une hystérectomie élargie de type Wertheim aux patientes traitées par chirurgie élargie seule de type Wertheim.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique d'avril 1996 à décembre 2016. Les patientes avec une atteinte cervicale de stade FIGO IB2 histologiquement prouvée ont été recueillies dans la base FRANCOGYN, dont les données sont prospectivement mises à jour.

Résultats : Parmi les 211 patientes présentant un cancer du col de stade FIGO IB2 sans atteinte ganglionnaire, 136 ont bénéficié d'un traitement chirurgical seul et 75 ont bénéficié d'une chirurgie de stadification ganglionnaire, puis d'une curiethérapie préopératoire suivie d'un traitement chirurgical. On retrouve significativement plus d'utilisation de traitements adjuvants dans le groupe chirurgie seule (29 vs 3 ; $p=0,0002$). Une réponse complète au traitement est retrouvée chez 61 patientes (81%) du groupe curiethérapie. Les complications post-opératoires sont comparables dans les deux groupes (36 vs 27) et sont principalement liées à des complications urinaires et digestives (31 vs 22) ainsi qu'à des lymphocèles (4 vs 1). La curiethérapie ne montre aucun bénéfice en terme de survie sans récurrence ($p=0,09$) ou

de survie globale ($p=0,38$). Néanmoins, la curiethérapie préopératoire améliore la survie sans récurrence ($p=0,009$) mais est sans effet sur la survie globale ($p=0,41$) pour les tumeurs entre 2 et 3 cm. Cette différence n'est pas observée pour les tumeurs de plus de 3 cm (survie sans récurrence $p=0,80$; survie globale $p=0,78$)

Conclusion : La curiethérapie ne présente pas de bénéfice en terme de survie sans récurrence et globale pour les tumeurs cervicales de stade IB2. Cependant, pour les tumeurs de 2 à 3 cm, la curiethérapie préopératoire améliore la survie sans récurrence en diminuant les récurrences pelviennes principalement, mais sans amélioration de la survie globale.

INTRODUCTION

Le cancer du col est classé au 4^e rang des cancers féminins. A l'échelle mondiale, en 2018, 569 847 cas de cancers cervicaux ont été diagnostiqués, avec un nombre (de décès estimé à 311 355 (1, 2). Le facteur de risque principal est l'infection chronique par le human papillomavirus (HPV), retrouvée dans 99% des tumeurs cervicales (2). Les deux profils histologiques retrouvés en analyse anatomopathologique sont les carcinomes épidermoïdes (65-85%) et les adénocarcinomes (15-25%), ce dernier étant considéré comme plus agressif et à l'origine d'un plus mauvais pronostic à atteinte égale (Wu et al.).Le diagnostic et la stadification de ces lésions s'articulent autour de trois points : l'examen clinique, l'histologie sur pièce de conisation et l'IRM pelvienne préférentiellement réalisée en pré-thérapeutique. Le TEP-TDM est indiqué pour les tumeurs avancées ou en cas de suspicion d'atteinte métastatique ganglionnaire ou à distance (1-3). La classification FIGO, dans sa nouvelle version publiée en 2018, classe les stades précoces IB1 (<4cm) en deux entités distinctes IB1 (< 2 cm) et IB2 (2-4 cm) (6). Ces lésions cervicales sont par la suite classées selon leurs caractères histologiques par groupes de risque de métastase à distance. Si la prise en charge des stades avancés est aujourd'hui consensuelle, celle de certains stades précoces reste encore controversée (2-5). Il n'existe plus de consensus à l'échelle mondiale et européenne sur la voie d'abord chirurgicale à privilégier en cas de tumeur précoce. En effet, l'étude LACC (Laparoscopic approach to cervical cancer) publiée en 2018 en comparant l'abord chirurgical des cancers du col utérin de stade précoce (IA1 à IB1), a mis en évidence une amélioration significative de la survie globale et sans récurrence pour les cancers opérés par laparotomie (7). Bien qu'il s'agisse du seul essai prospectif randomisé en faveur

d'une prise en charge par laparotomie, les résultats invitent à remettre en question les pratiques actuelles et ont déjà un impact majeur sur la prise en charge de certaines équipes. Enfin l'absence de recommandations consensuelles sur la place de la curiethérapie engendre une hétérogénéité des pratiques au niveau mondial, mais aussi européen et français (ceci est d'ailleurs l'une des principales critiques adressées aux auteurs de l'étude LACC). La société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande par exemple la réalisation d'une curiethérapie préopératoire pour le traitement des stades IB2 (4), alors que le NCCN préconise une radiothérapie adjuvante en fonction de facteurs pronostiques retrouvés sur analyse histologique de la lésion (3). Cette diversité de recommandation est, au final, représentative de la diversité des prises en charge en France. En effet, bien que la curiethérapie soit historiquement ancrée dans les pratiques françaises, celle-ci est absente des protocoles pour cette indication dans plusieurs centres. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude, en comparant la prise en charge des tumeurs cervicales de stade IB2 par curiethérapie puis hystérectomie élargie (Type Wertheim) à la prise en charge chirurgicale seule.

ARTICLE ORIGINAL

Brachytherapy and surgery versus surgery alone for IB2 (FIGO 2018) cervical cancers: A FRANCOGYN study

Othman Aissaoui^{1,2}; Jérôme Phalipou MD¹; Abel Cordoba MD³; Henri Azais MD,PhD⁴; Lobna Ouldamer MD,PhD⁵; Pierre Adrien Bolze MD,PhD⁶; Marcos Ballester MD,PhD⁷; Cyrille Huchon MD,PhD⁸; Camille Mimoun MD⁸; Cherif Akladios MD,PhD⁹; Lise Lecointre MD⁹; Emilie Raimond MD¹⁰; Olivier Graesslin MD,PhD¹⁰; Xavier Carcopino MD,PhD¹¹; Vincent Lavoué MD,PhD¹²; Sofiane Bendifallah MD,PhD¹³; Cyril Touboul MD, PhD¹³; Yohann Dabi MD¹³; Geoffroy Canlorbe MD,PhD¹⁴; Martin Koskas MD,PhD¹⁵; Pauline Chauvet MD¹⁶; Pierre Collinet MD,PhD^{1,2}; Yohan Kerbage MD,PhD^{1,2}

Affiliations :

1. CHU Lille, Service de chirurgie gynécologique F-59000 Lille, France
2. Univ. Lille, CHU Lille, F-59000 Lille, France
3. Radiation Oncology and Brachytherapy Department, Centre Oscar Lambret, Lille, France
4. AP-HP.CUP, Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France
5. Department of Gynaecology. CHRU de Tours. Hôpital Bretonneau. INSERM Unit, 1069, 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS, France
6. Department of Gynaecologic and Oncologic Surgery and Obstetrics, Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, France
7. Department of Gynaecologic and Breast Surgery, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, 125 rue d'Avron, 75020, Paris, France
8. APHP. Service de gynécologie & obstétrique, GH Saint-Louis Lariboisière-Fernand Widal, Hôpital Lariboisière, Université de Paris, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France.
9. Department of Gynecologic Surgery, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
10. Department of Obstetrics and Gynaecology, Alix de Champagne Institute, Centre Hospitalier Universitaire, 45 rue Cognacq-Jay, 51092, Reims, France
11. Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpital Nord, APHM, Aix-Marseille University (AMU), Univ Avignon, CNRS, IRD, IMBE UMR 7263, 13397, Marseille, France
12. Department of Gynaecology, CHU de Rennes, France. INSERM, 1242, COSS, Rennes, Université de Rennes 1, France
13. Department of Gynaecology and Obstetrics, Tenon University Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Faculté de Médecine Sorbonne Université, Institut Universitaire de Cancérologie (IUC), France
14. Department of Gynecologic and Breast Surgery and Oncology, Hôpital la Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.
15. Department of Gynaecology and Obstetrics, Hôpital Bichat, AP HP, France.
16. Department of Gynaecology and Obstetrics, CHU de Clermont Ferrand, France

Keywords : brachytherapy, cervical cancer, IB2, surgery

Corresponding author :

Othman AISSAOUI

CHRU Lille, Department of Gynaecology, Rue Eugène Avinée 59037, Lille Cedex,
France

Tel : +33 3 20 44 63 88

Mail : othman.aissaoui@gmail.com

Disclosure of interest ; The authors have no conflicts of interest

Funding : No funding source was necessary for this work

ABSTRACT

Objective: Evaluation of the management by first brachytherapy followed by enlarged hysterectomy (Wertheim type) compared to enlarged surgery alone (Wertheim type) for the treatment of IB2 cervical cancer.

Methods: Data from women with histologically proven FIGO stage IB2 cervical cancer treated between April 1996 and December 2016 were retrospectively abstracted from twelve French institutions with prospectively maintained databases.

Results: Of the 211 patients with FIGO stage IB2 cervical cancer without lymph node involvement included, 136 had surgical treatment only and 75 had pelvic lymph node staging and brachytherapy followed by surgery. The surgery-only group had significantly more adjuvant treatment (29 vs. 3; $p = 0.0002$). A complete response was identified in 61 patients (81%) in the brachytherapy group. Postoperative complications were comparable (36 vs. 27) and consisted mainly of urinary and digestive complications (31 vs. 22) and lymphoceles (4 vs. 1). Brachytherapy had no benefit in terms of progression-free survival ($p=0.09$) or overall survival ($p=0.38$). However, for tumors of between 20 and 30 mm, preoperative brachytherapy improved recurrence-free survival ($p = 0.009$) but not overall survival ($p = 0.41$). This difference was not observed for larger tumors in terms of either recurrence-free survival ($p = 0.80$) or overall survival ($p = 0.78$).

Conclusion: Our study found that preoperative brachytherapy had no benefit for stage IB2 cervical cancers in terms of recurrence-free survival or overall survival. For tumor sizes between 2 and 3 cm, brachytherapy improves progression-free survival mainly by reducing pelvic recurrences without improving overall survival.

Keywords: brachytherapy, cervical cancer, IB2, surgery

INTRODUCTION

The management of early-stage cervical cancer is currently an important issue in gynecological surgery. Despite vaccine policies and screening offered by many countries, cervical cancer remains the fourth leading cause of cancer in women worldwide (1). While there is consensus on the management of advanced-stage cancer, the treatment of early-stage cervical cancer is debated (3,4). First, the precocity of cervical involvement is mainly based on tumor size and parametrial involvement. For this reason, the most recent International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) classification subdivided the old IB1 stage into IB1 and IB2 (6). Tumor measurement is based mainly on clinical assessment, the tumor size on conization specimen, and pre-therapeutic magnetic resonance imaging (MRI), which is often performed after conization. The second issue relates to the surgical approach. Laparoscopic approach to cervical cancer (LACC) study published in 2018 compared the surgical approaches to treating and managing early-stage cervical cancers (IA1 to IB1) and found that laparotomy significantly improved overall survival and recurrence-free survival (7). Although this is the only prospective randomized study to report this result, it puts our practices into question. The third issue, which relates to a criticism levied against Ramirez et al.'s (7) study which is one of the criticisms of Ramirez et al.'s (7) study, concerns standardization of treatment of early-stage tumors both surgically (vaginal preparation) and also by brachytherapy before radical hysterectomy (8). The European society for medical oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up recommend preoperative brachytherapy for the treatment of early-stage cancers larger than 2 cm (IB2) (4). By contrast, the National Comprehensive Cancer Network

guidelines recommend performing postoperative radiotherapy guided by various prognostic factors specific to the operative specimen without pre-or postoperative brachytherapy (3). These differences in care are illustrated by the mapping of early-stage cervical cancer treatment in France. Although France has historically promoted brachytherapy, several centers in France do not use preoperative brachytherapy in this indication. This diversity led us to evaluate the management of IB2 cervical cancer by brachytherapy followed by enlarged hysterectomy (Wertheim type) compared to enlarged surgery alone (Wertheim type).

MATERIALS AND METHODS

Data from women with histologically proven FIGO stage IB2 cervical cancer treated between April 1996 and December 2016 were retrospectively abstracted from twelve institutions in France with prospectively maintained databases (Tenon University Hospital, Tours University Hospital, Creteil University Hospital, Reims University Hospital, Rennes University Hospital, Jeanne de Flandre University Hospital, Poissy University Hospital, Jean Verdier Hospital, Marseille North University Hospital, Pitié Salpêtrière Hospital, Lyon Sud hospital, and Strasbourg University Hospital). All the women provided written consent to participate in the study, and the research protocol was approved by the Institutional Review Board of the Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CEROG 2016-GYN-). Patients were included if they were >18 years old and had a FIGO 2018 stage IB2 tumor and no clinical or imaging nodal involvement. The tumor size was defined by MRI and/or surgical specimen (where one or more conization was performed). For patients who had brachytherapy, pelvic lymphadenectomy and/or pelvic sentinel lymph node dissection was performed to confirm no nodal involvement; Surgery was performed 6–8 weeks after brachytherapy and consisted of radical hysterectomy, which removes the uterus and the surrounding parametrial tissue. Depending on age, some patients also underwent bilateral salpingo-oophorectomy. The exclusion criteria were previous pelvic radiotherapy, preoperative chemoradiotherapy, lymph node involvement detected during the primary lymphadenectomy in the brachytherapy group or during surgery in the surgery alone group, no surgical treatment after brachytherapy, or follow-up of less than 3 months after the end of the treatment.

All enrolled women underwent a preoperative workup, which included medical history, physical examination, cervical biopsy, MRI, and, where required, positron emission tomography–computed tomography (PET-CT). The following clinical, surgical, and pathological data and details of adjuvant therapies were collected: the woman's age, body mass index (BMI; calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), surgical procedure (type of hysterectomy and/or lymph node staging), brachytherapy side effects using Common Terminology Criteria for Adverse Events (v4), peri- and postoperative complications assessed by Clavien Dindo classification (9), FIGO stage, final pathological analysis (histological type, tumor size, and lympho-vascular space invasion [LVSI] status), treatment modalities, and prognosis (first recurrence, death). All women were classified according to the 2018 FIGO classification (6).

For patients who underwent brachytherapy, vaginal molds were created, and brachytherapy was performed to deliver a dose of 60 Gy in 120 pulses (0.5 Gy/pulse) using a 192-iridium remote afterloading system. The target volume was defined based on the treatment technique. For two-dimensional treatments, the aim was to deliver 60 Gy at an isodose volume encompassing point A. For three-dimensional treatments, the CT and MRI findings were used to define the target volume, which consisted of the gross tumor volume plus the entire cervical tissue and adequate margins. The prescribed dose aimed to deliver at least 60 Gy to 90% of this volume. Dose constraints to organs at risk were defined as a dose of <85 Gy delivered to 2 cm³ of the bladder and a dose of <75 Gy delivered to 2 cm³ of the rectum and sigmoid colon. This was the protocol mainly use. Small differences were noted regarding doses to be delivered on the surrounding tissues.

Patients were followed up with clinical examinations every 4–6 months for 5 years, then annually by their gynecologist. Suspected recurrences were confirmed by imaging (MRI, PET-CT, or CT) or clinical examination.

Operative times were not collected and were not studied since a comparison between the two groups was not possible, as lymphadenectomy was performed before brachytherapy in the brachytherapy group and during radical surgery in the surgery-only group. In both groups, complications collected peri- and postoperatively only related to radical surgery.

Quantitative variables were described by mean and standard deviation or by median and interquartile range. The normality of the distributions was verified graphically and by the Shapiro-Wilk test. Qualitative variables were described by frequency and percentage. When the numbers were sufficient, the qualitative variables were compared between groups using chi-square tests. If these tests were not valid (theoretical numbers <5), Fisher's exact tests were used. When the numbers were sufficient, quantitative variables were compared using Student's t-tests. In cases of non-normality of the data, non-parametric Wilcoxon tests were used. Overall survival and recurrence-free survival were estimated by the Kaplan-Meier method and compared between groups using Cox proportional hazards models. The significance level was set at 0.05. Analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTS

In total, 211 patients with IB2 FIGO stage without lymph node involvement were included. Patient characteristics are reported in Table 1. Of all patients included, 136 received surgical treatment only and 75 had pelvic lymph node staging and brachytherapy followed by surgery. Median of follow-up was 5.1 years (between 4 and 10 years). No significant difference was observed between the two treatment groups regarding age (mean), BMI (mean), number of patients with BMI over 25 kg/m², or menopause. There was significantly more adjuvant treatment in the surgery alone group (29 vs. 3; $p = 0.0002$).

There was no difference in terms of surgical approach ($p = 0.06$). Due to the low number of perioperative complications, these were not compared statistically but were observed to have occurred in the same proportions in the two groups (Table 2). The histological subtypes were also comparable between the two groups ($p = 0.2$). There was no significant difference between the two groups with respect to mean tumor size (27 vs. 28 mm; $p = 0.27$) or number of patients with a tumor size greater than 30 mm (53 patients vs. 33 patients; $p = 0.57$) (Table 2).

The anatomopathological data concerning the two groups showed no significant difference in the length of the vaginal cuff (12.5 mm vs. 16.7 mm; $p = 0.09$), the healthy margin (129 vs 69; $p = 1$), parametrial invasion (8 vs 2), LVSI (36 vs 22; $p = 0.97$) or vaginal invasion (6 vs 2; $p = 0.71$). A complete response was identified in 61 patients (81%) in the brachytherapy group (Table 2).

Postoperative complications were also comparable (36 vs. 27) and mainly consisted of urinary and digestive complications (31 vs. 22) and lymphoceles (4 vs. 1) (Table 3). Likewise, the number of reoperations was comparable. Toxicities after preoperative brachytherapy consisted of grade 1 or 2 urinary toxicity in five patients and grade 2 to 3 digestive toxicity in six patients.

The sites of recurrence were separated into pelvic recurrence and distant and/or lymph node recurrence. Significantly more pelvic recurrence was observed in the surgery group compared to the brachytherapy group ($p = 0.04$) (Table 3). However, there was no significant difference in instances of distant and/or lymph node recurrence ($p = 0.35$). Concerning survival data, brachytherapy did not have a significantly positive effect on recurrence-free survival (0.09) or overall survival ($p=0.38$) (Figures 1 and 2). However, for tumors between 20 and 30 mm, preoperative brachytherapy had a positive effect on recurrence-free survival ($p = 0.009$) but not on overall survival ($p = 0.41$) (Figures 3a and 3b). This difference was not observed for tumors greater than 30 mm in terms of recurrence-free survival ($p = 0.80$) or overall survival ($p = 0.78$) (Figures 3c and 3d).

A subgroup study was performed to evaluate the population with a BMI greater than 25 kg/m². No significant difference was between these patients and those with a lower BMI ($p = 0.29$).

Table 1 Patients characteristics

	Surgery alone n=136	Brachytherapy and surgery n=75	Missing	p
Age (mean)	50	47	0	0.13
BMI (mean)	26	24	19	0.09
BMI >25 kg/m ²	50	23	19	0.33
Menopausis	61	24	0	0.09
Adjuvant treatment	29	3	6	0.0002

Abbreviations, n, number ; BMI, Body mass index

Table 2 Surgical and pathological data

	Surgery alone n=136	Brachytherapy and surgery n=75	Missing	P value
Surgical route			0	0.06
Laparoscopy	100	47		
Laparotomy	19	11		
Robot-assisted laparoscopy	12	16		
Vaginal+ laparoscopy	5	1		
Histological subtypes			0	0.2
Squamous cell carcinoma	87	52		
Adenocarcinoma	38	14		
Adenosquamous carcinoma	4	3		
Mucosecretant	0	1		
Clear cell carcinoma	4	5		
Other	3	0		
Mean size (mm)	27	28	0	0.27
Size > 30 mm	53	33	0	0.57
Margin invasion	129	69	2	1
Parametrial invasion	8	2	4	NA
Lymphovascular space invasion	36	22	13	0.97

Abbreviations, n, number

Table 3 Complications

	Surgery alone n=136	Brachytherapy and surgery n=75	Missing	p
Complications after brachytherapy			0	NA
Urinary	NA	5		
Digestive	NA	6		
Perioperative	7	7	10	0.24
Hemorrhage	1	2		
Laparoconversion	1	1		
Ureteral injury	2	0		
Bladder injury	1	0		
Bowel injury	2	0		
Post-operative	86	54	16	0.19
Infection	8	2		
Urinary disorders	36	27		
Lymphocele	4	1		
Thrombosis	2	0		
Hemorrhage	3	0		
Scarring disorders	1	1		
Paresthesia	1	1		
Digestive disorders	31	22		
Reoperation	8	1	72	0.55

Na : Not applicable

Table 4 Recurrence pattern

	N=136	N=75	p
Overall recurrence	25	11	0.4
Pelvic recurrence	10	2	0.26
Extra pelvic recurrence	15	9	
Recurrence by tumor size			
2-3 cm	14	2	0.05
3-4 cm	11	9	0.48

Figure 1. Kaplan-Meier analysis of 5-year progression-free survival for patients with early stage cervical treated by preoperative brachytherapy and surgery (red) vs surgery alone (blue)

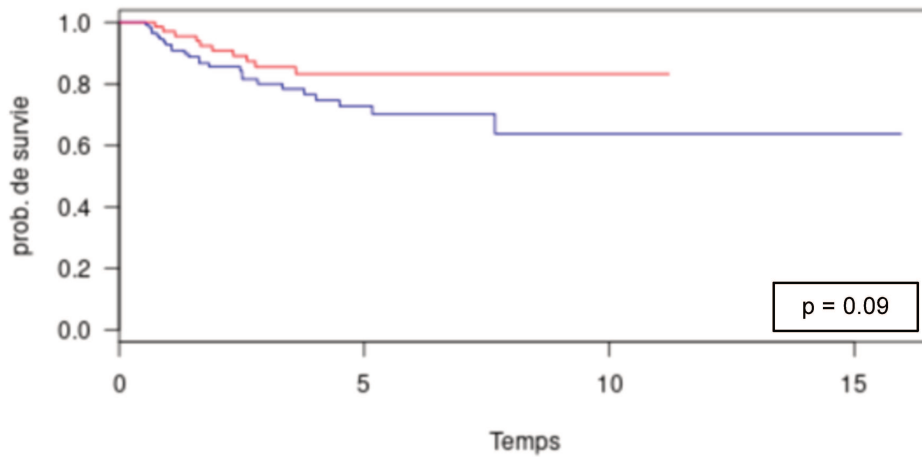


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of 5-year overall survival for patients with early stage cervical treated by preoperative brachytherapy and surgery (red) vs surgery alone (blue)

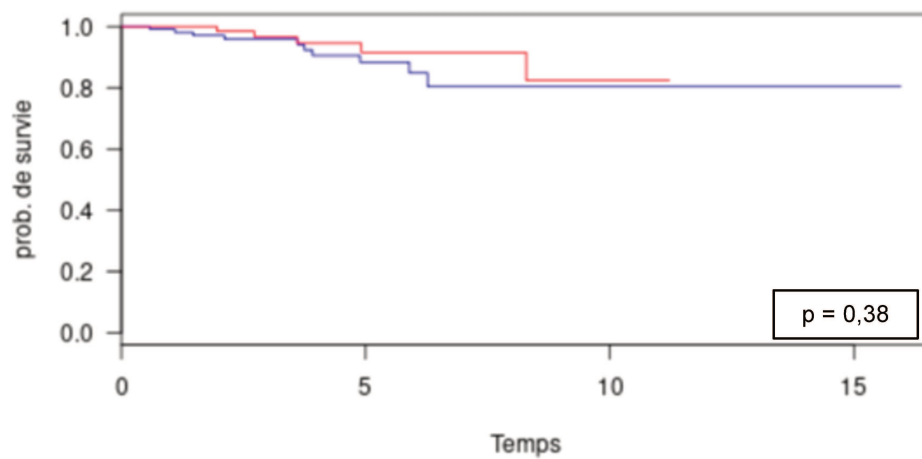
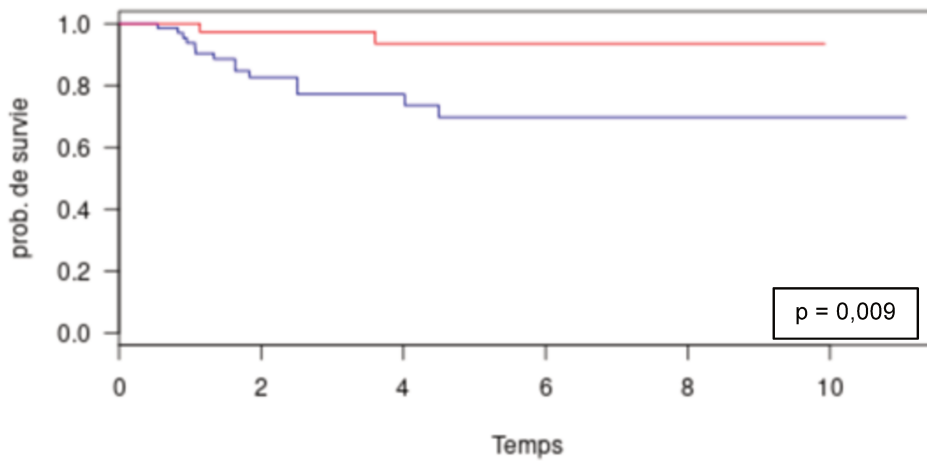
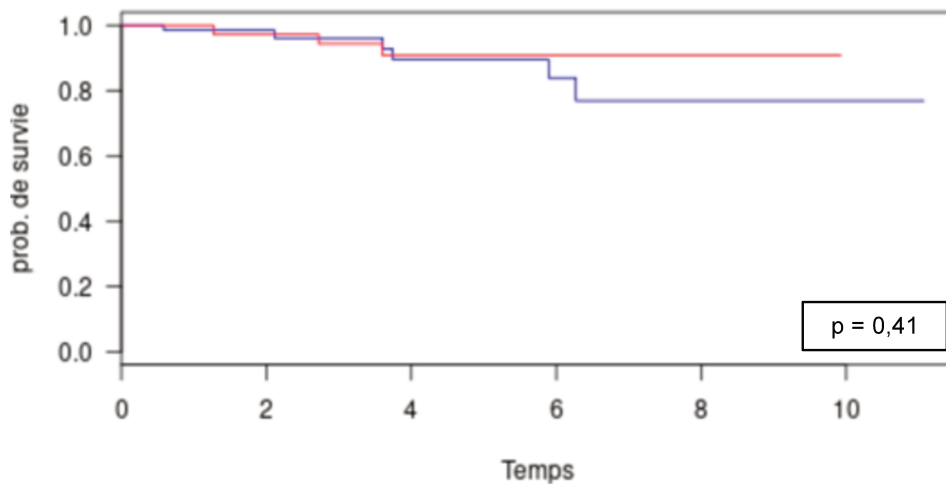


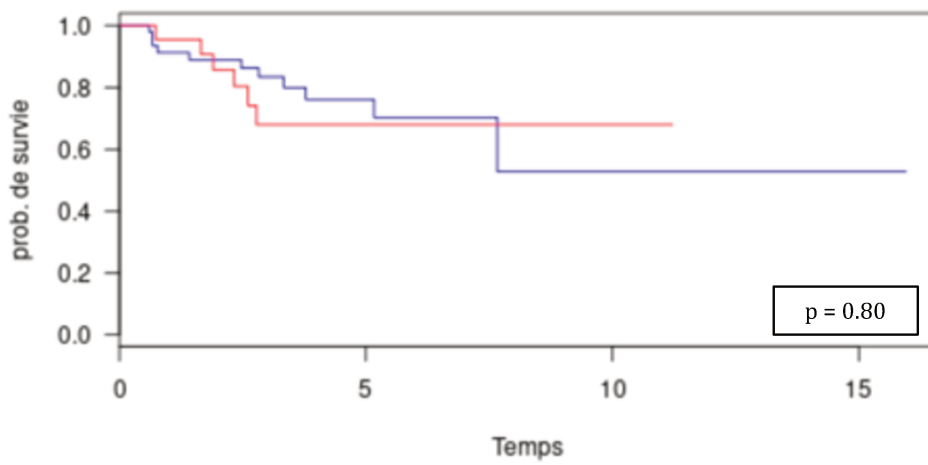
Figure 3 Kaplan-Meier analysis of 5 year progression-free survival and overall survival based on tumor size for patients with early stage cervical treated by preoperative brachytherapy and surgery (red) vs surgery alone (blue)



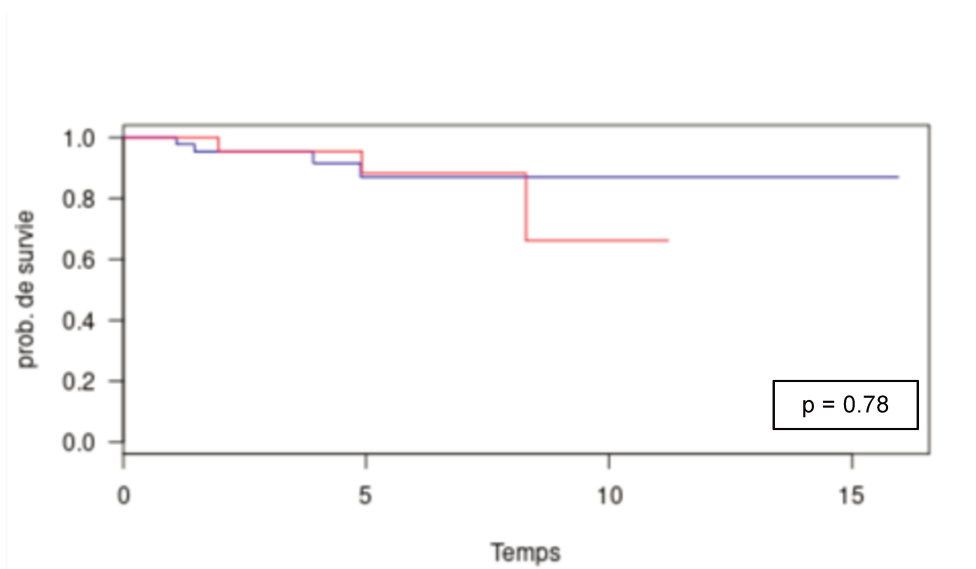
A. Kaplan Meyer analysis of 5 year progression-free survival for tumor between 2 and 3 cm.



B. Kaplan Meyer analysis of 5 year overall survival for tumor between 2 and 3 cm.



C. Kaplan Meyer analysis of 5 year progression-free survival for tumor greater than 3 cm.



D. Kaplan Meyer analysis of 5 year overall survival for tumor greater than 3 cm.

DISCUSSION

Our study demonstrated no benefit from performing preoperative brachytherapy for stage IB2 cervical cancers in terms of recurrence-free survival or overall survival. For tumor sizes between 2 and 3 cm, brachytherapy improved progression-free survival by reducing pelvic recurrences but did not improve overall survival.

These results are based on fundamental data regarding tumor size, which is in line with the revision of the FIGO classification in 2018 (6). Furthermore, a study by Matsuo et al. examined the prognostic impact of this classification by performing a multivariable analysis, which showed that stage IB2 cervical cancer was independently associated with an almost two-fold increased risk of mortality compared to stage IB1 cervical cancer (adjusted hazard ratio [HR] 1.98, 95% confidence interval [CI] 1.62–2.41, $p < 0.001$) (10). Therefore, good reliability of preoperative MRI, as well as pathological data on conization where applicable, is essential. Given this observation, several points concerning our results must be considered.

Brachytherapy is an effective modality for delivering radiation to cervical tumors and limiting the dose delivered to adjacent organs. Several retrospective series confirm the apparent effectiveness and safety of this treatment (8,13–17). Nevertheless, modification of the FIGO classification and the clear prognostic difference between the new different clinical stages make comparisons both more difficult and obsolete. To date, there is no published randomized trial evaluating the two management strategies, although there is one ongoing trial comparing preoperative brachytherapy

and surgery with surgery alone (13). The preliminary results that have been published do not show a significant difference between the groups. However, the results should be interpreted with caution since different tumor stages are included. Furthermore, Piver type III enlarged hysterectomy is no longer the recommended surgical technique in many centers, and the brachytherapy protocol, particularly high-dose brachytherapy, is not the most common treatment. In the absence of other randomized trials, our results can be compared with a recent study of a series of 80 patients who received preoperative brachytherapy as part of the management of stage IB to IIB cervical cancer (FIGO 2009). Brachytherapy treatment was found to have good tolerability. A tumor size greater than 3 cm and a BMI greater than 25 kg/m² were identified as predictors of poor response to brachytherapy. Our results, like those of Bataille et al., support the use of brachytherapy for tumor sizes between 2 and 3 cm. However, systematic management by radio-chemotherapy followed by brachytherapy, recommended by the authors, for tumor sizes greater than 3 cm should be tempered given the absence of randomized trials on this subject.

Given the current scientific context concerning the management of cervical cancer, the surgical route and, more generally, surgical techniques and surgical management must be considered. As the inclusion period for our study is long, consideration must be given to the fact that surgical modalities and the proportion of type B or C hysterectomies performed have changed over time. Moreover, on a more technical issue, vaginal preparation (Shauta) was probably not carried out in all the centers or during the entire period studied (19). This study also brings together a large number of French centers with different volumes of activity and surgical cultures. However, numerous criteria reflect the quality of care for these patients, such as the size of the

vaginal cuff length and the rate of patients with healthy margins. In our study, most of the patients in the two treatment groups were operated on by laparoscopy (robot-assisted or otherwise). Ramirez et al. have shown that laparotomy is more positively associated with recurrence-free survival and overall survival compared to laparoscopy (robot-assisted or otherwise) and does not increase surgical morbidity or mortality (7). However, comparing this study with our study is difficult, as the two studies have different aims. The population is also difficult to compare, as 10% of the population in Ramirez et al.'s study had stage-IA cervical cancer. In addition, among the stage-IB1 cervical cancers (FIGO 2009) included, only 40% in each group measured more than 2 cm. Finally, no preoperative brachytherapy protocol was performed, as the study was conducted exclusively in the United States, where national protocols do not recommend such treatment in this indication (3). Despite the differences between the two studies, it is not illegitimate to presume that brachytherapy could have a place in the treatment algorithm, regardless of the surgical approach.

The last point that must be discussed relates to adjuvant treatments. One of the goals of preoperative brachytherapy is to reduce the need for adjuvant treatment with the aim of improving quality of life by reducing the side effects associated with more radical surgeries and postoperative treatments. This should be balanced against the fact that the patient must undergo two surgical procedures under general anesthesia: lymph node staging and radical surgery. In the case of preoperative brachytherapy, there is currently no recommendation for adjuvant therapy, even in the presence of pejorative prognostic factors in the final histology. In the surgery-only group in our series, 21% of the patients received adjuvant treatment. Although this result must be

interpreted with caution, no increase in the number of long-term complications was found in either treatment group. . Furthermore, modalities of treatments (radiation doses, treatment devices...) differed across the study period. Nonetheless, the question of adjuvant treatments remains unresolved. In the presence of a high-risk situation, such as parametrial invasion, an unhealthy margin, or lymph node invasion, consensus supports the use of radio-chemotherapy (22). The situation is more questionable in the intermediate-risk group, definitions of which are variable (22) but take into account the presence of lymphovascular space invasion, tumor size, and stromal invasion. The benefit of adjuvant radiotherapy in this situation was demonstrated in the GOG-92 study conducted 20 years ago (22). Cao et al. recently conducted a retrospective study, which, while respecting the criteria of GOG 92, found no benefit in additional treatment by radiotherapy with or without chemotherapy (5-year recurrence-free survival 87.1%, 84.2%, 89.6% ($p=0.27$) and disease-specific survival 92.3%, 87.7%, 91.4% ($p=0.20$)) (23). An international phase III randomized trial (GOG-0263, NCT01101451) comparing adjuvant concurrent chemoradiotherapy in this sub-set of patients with radiation alone may instigate change in the adjuvant management of these patients. Recently, several teams have expressed interest in the potential benefits of postoperative brachytherapy with or without radio-chemotherapy in this situation (24,25). A study by Bronsart et al. found that postoperative brachytherapy alone resulted in good tolerance. A tumor size greater than 3 cm seemed to be a factor in the failure of brachytherapy. The authors recommend the use of postoperative pelvic radiotherapy instead of brachytherapy in this situation. A study by Contraras et al. is less conclusive since the population was more heterogeneous; it was not limited to patients at intermediate risk, and

brachytherapy was systematically associated with pelvic radiotherapy with or without chemotherapy. However, here too, the safety profile seemed satisfactory.

CONCLUSION

Preoperative brachytherapy for tumors between 2 and 3 cm is positively associated with progression-free survival, mainly through a reduction in pelvic recurrences, and has a satisfactory toxicity profile, but it provides no benefit in terms of overall survival. For tumors larger than 3 cm, the benefit of preoperative brachytherapy has not been demonstrated. The effectiveness of surgical treatment and/or radio-chemotherapy with brachytherapy in this situation should be assessed.

DISCUSSION

Notre étude ne retrouve pas d'avantage à la réalisation d'une curiethérapie préopératoire pour les cancers du col de stade IB2 en terme de survie globale ou de survie sans récurrence. Néanmoins, pour les tumeurs entre 2 et 3 cm, la curiethérapie préopératoire permet une amélioration de la survie sans progression en réduisant le nombre de récurrence pelvienne sans pour autant améliorer la survie globale.

Ces résultats retrouvés sur la base de la taille tumorale concordent avec l'établissement de la nouvelle classification FIGO révisée en 2018 (6). L'étude de Matsuo et al a étudié l'impact pronostique de cette classification par analyse multivariée. Celle ci conclut que les cancers cervicaux de stade IB2 ont une survie globale inférieure aux stade IB1 ([HR] 1.98, 95% [IC95%] 1.62–2.41, $p < 0.001$) (10). Ce résultat illustre l'importance prépondérante de l'interprétation adaptée de l'IRM préopératoire et des données histologiques.

Le plan d'analyse de notre étude ne prend pas en compte le type histologique. Les recommandations de prise en charge des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes cervicaux proposées par l'ESGO dans leur nouvelle version de 2018 sont similaires (5). Bien que Galic & al, en se fondant sur la base SEER, montre un meilleur taux de survie des carcinomes épidermoïdes, tant aux stades précoces qu'avancés (HR = 1.39; 95% CI, 1.23–1.56) (11), ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec parcimonie dans la mesure où aucune analyse en sous-groupe en fonction du traitement initial n'a été réalisée. En effet, d'autres études, notamment celle réalisée par Wu & al. (12) montre que le sous-type histologique n'a aucune

incidence sur la survie des patientes de risque faible ou intermédiaire après hystérectomie radicale.

La curiethérapie est une technique sûre et efficace dans le traitement des tumeurs cervicales. L'objectif thérapeutique est l'irradiation de la zone cible par projection d'éléments radioactif directement au contact selon un protocole de débit pulsé et étude de dosimétrie tridimensionnelle guidée par IRM (16), permettant ainsi une irradiation plus élevée de la lésion que la radiothérapie externe dans un objectif de diminution de la taille tumorale et d'obtention de marges saines sur pièce opératoire, tout en préservant les organes de voisinage, et diminuant ainsi la nécessité de traitement adjuvant. Plusieurs études rétrospectives confirment l'efficacité apparente et la sécurité de ce traitement (8,13–17). Cependant, la révision de la classification FIGO et la différence de pronostic de ces deux nouveaux stades rend toute nouvelle comparaison plus difficile et ancienne obsolète. On ne retrouve à ce jour aucun essai randomisé publié évaluant les stratégies de prise en charge pour ces nouveaux stades. Un essai randomisé en cours compare les deux stratégies de prise en charge évaluées dans notre étude (13). Les résultats préliminaires publiés ne montrent pas de différence significative entre le groupe chirurgie seule et chirurgie associée à une curiethérapie préopératoire. Ces résultats doivent être toutefois interprétés avec précaution dans la mesure où plusieurs stades tumoraux ont été inclus. De plus, l'hystérectomie élargie de type III selon la classification de Piver n'est plus recommandée dans les recommandations nationales et européennes. En effet, Landoni et al, en comparant les patientes avec une tumeur du col utérin de stade précoce traitées par hystérectomie de type I versus de type III, ont mis en évidence un taux de complications postopératoires plus important, à survie identique,

soulignant la sécurité et l'efficacité d'un élargissement paramétrial moins important (18). Par ailleurs, le protocole de curiethérapie décrit, particulièrement la curiethérapie haute dose, n'est pas la technique la plus commune. En l'absence d'essai randomisé supplémentaire, notre étude est comparable à une série rétrospective effectuée sur 80 patientes ayant bénéficié d'une curiethérapie préopératoire dans le cadre de la prise en charge de tumeurs de stade IB et IIB (FIGO 2009). Celle-ci est associée à une bonne tolérance. Deux facteurs de mauvaise réponse au traitement ont été identifiés : une taille tumorale > 3 cm et un IMC > 25 kg/m² (8). Comme ceux retrouvés par Bataille & al., nos résultats évoquent une indication de la curiethérapie pour les tumeurs comprises entre 2 et 3 cm. Cependant, la prise en charge systématique par radio-chimiothérapie suivie de curiethérapie, recommandée par les auteurs, pour les tumeurs de taille supérieure à 3 cm doit être tempérée compte tenu de l'absence d'essais randomisés sur ce sujet.

Dans le contexte actuel de la prise en charge du cancer du col utérin, la technique chirurgicale, voire de manière plus générale, la voie chirurgicale ainsi que la prise en charge post opératoire doivent être prises en compte. Il est nécessaire, devant le long délai d'inclusion de notre étude, de tenir compte du fait que les modalités chirurgicales ainsi que la proportion d'hystérectomie de type II et III a évolué dans le temps. Par ailleurs, sur un plan plus technique, la préparation vaginale de type Schauta n'a probablement pas été réalisée dans tous les centres ou pendant la totalité de la période étudiée (19). Cette étude regroupe un grand nombre de centres français dont l'activité et la culture chirurgicale sont différentes. Néanmoins, plusieurs critères reflètent la qualité de prise en charge des patientes, comme la taille de la collerette vaginale et le taux de pièces opératoires à marge saine. Dans notre étude,

la majorité des patientes a été opérée par coelioscopie ($p = 0,06$). L'étude LACC menée par Ramirez & al. montre que la laparotomie est associée à une meilleure survie sans récurrence (taux à 4,5 ans 86.0% vs 96.5% ; (IC95% -16.4 to -4.7)) et globale (taux à 3 ans, 93.8% vs. 99.0% (IC95% 1.77 to 20.30) ; HR = 6.00; (IC95% 1.77 to 20.30) par rapport à la chirurgie mini-invasive (robot-assistée ou non) et ce sans augmentation de la morbidité ou mortalité chirurgicale (7). Cependant, comparer cette étude à la nôtre semble difficile, car ces deux études présentent des objectifs différents. De plus les populations sont difficilement comparables car 10% de la population de l'étude LACC présentait un cancer de stade IA, et 40% des tumeurs de stade IB (FIGO 2009) seulement mesurait plus de 2 cm. Enfin, s'agissant d'une étude américaine, la curiethérapie n'est pas étudiée dans la mesure où elle ne fait pas partie des recommandations dans leurs protocoles nationaux (3). Malgré ces différences, on peut légitimement supposer que la curiethérapie a toute sa place dans les algorithmes de prise en charge, et ce quel que soit l'approche chirurgicale.

La prise en charge par curiethérapie préopératoire implique deux interventions chirurgicales sous anesthésie générale, la chirurgie de stadification ganglionnaire puis l'hystérectomie élargie. Bien que la lymphadénectomie pelvienne soit le gold standard dans la détermination du pronostic et de la prise en charge thérapeutique (5), celle-ci est tout de même à l'origine de comorbidités. Plusieurs études rétrospectives ont démontré l'intérêt du prélèvement des ganglions sentinelles pelviens par diminution des comorbidités à détection identique de métastase. L'étude SENTICOL III (20), essai prospectif en cours compare la survie sans récurrence et la qualité de vie après hystérectomie radicale et prélèvement du ganglion sentinelle pelvien versus hystérectomie élargie associée à un prélèvement du ganglion

sentinelle et curage pelvien chez des patientes avec un cancer de stade du col utérin de stade précoce (IA-IIA).

En cas de curiethérapie préopératoire, il n'existe à ce jour aucun consensus au sujet des traitements adjuvants, et ce même en cas de facteurs pronostiques péjoratifs à l'histologie. Dans notre série, 21% des patientes du groupe chirurgie seule ont reçu un traitement adjuvant, avec une modification des modalités de traitement durant la période étudiée (doses de radiation et dispositif de traitement). Néanmoins, la question des traitements adjuvants reste en suspens. Dans le cas d'une atteinte à haut risque, c'est à dire associée à une invasion des paramètres, une atteinte ganglionnaire et/ou des marges d'exérèse, les recommandations posent l'indication d'une radio-chimiothérapie (21). La question se pose plus particulièrement pour le groupe de risque intermédiaire, dont la définition reste variable (22), en prenant en compte la taille tumorale, la présence d'embole lymphovasculaire et l'atteinte stromale. Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante a été depuis longtemps démontré dans l'étude GOG-92. Celle-ci en comparant les patientes avec une atteinte cervicale de stade IB1 de associés à des facteurs pronostiques péjoratifs (LVSI, taille tumorale > 2, invasion stromale) retrouve une réduction du risque de récurrence chez les patientes traitées par radiothérapie adjuvante après chirurgie par rapport à un traitement par chirurgie seule (relative risk 0.53, P 0.008) (22). Cao et al, dans un essai rétrospectif respectant les critères du GOG-92 ne retrouvent pas de bénéfice à la radiothérapie, associée ou non à une chimiothérapie, lorsque celle-ci est comparée à un traitement par chirurgie seule (survie sans récurrence à 5 ans 87.1%, 84.2%, 89.6% ($p=0.27$) et survie globale 92.3%, 87.7%, 91.4% ($p=0.20$)) (23). Un essai randomisé international de phase III (GOG-0263, NCT01101451)

comparant un traitement adjuvant par radiochimiothérapie concomitante à un traitement par radiothérapie seule dans ce groupe de patiente de risque intermédiaire, pourrait faire évoluer la prise en charge dans ce contexte précis. Récemment, plusieurs équipes ont évalué le bénéfice d'une curiethérapie adjuvante associée ou non à une radiochimiothérapie concomitante (24,25). Bronsart et al. (24) retrouvent des taux de survie globale et sans récurrence encourageant (83.6% (CI95%: 67.8–100%) et 85.1% (CI95%: 72.6–99.9%)) associées à une bonne tolérance et un risque de récurrence corrélé à une taille tumorale > 3 cm. L'étude de Contreras et al. (25) est moins concluante car la population était plus hétérogène, non limitée aux patients à risque intermédiaire et la curiethérapie était systématiquement associée à une radiothérapie pelvienne avec ou sans chimiothérapie. Cependant, ici aussi, le profil de sécurité semble satisfaisant.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude montre que la curiethérapie préopératoire est associée à une meilleure survie sans récurrence pour les tumeurs entre 2 et 3 cm, en réduisant les récurrences pelviennes. Celle-ci présente un profil de toxicité satisfaisant. Néanmoins, elle ne montre aucun bénéfice en terme de survie globale. Pour les tumeurs de plus de 3 cm, le bénéfice de la curiethérapie préopératoire n'a pas été démontré. L'efficacité d'un traitement chirurgical associé ou non à une radiochimiothérapie et à une curiethérapie doit être étudié.

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 Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health.* févr 2020;8(2):e191-203.
3. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* janv 2019;17(1):64-84.
4. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* oct 2012;23:vii27-32.
5. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* mai 2018;28(4):641-55.
6. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* avr 2019;145(1):129-35.
7. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 15 nov 2018;379(20):1895-904.
8. Bataille B, Escande A, Le Tinier F, Parent A, Bogart E, Collinet P, et al. Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* févr 2020;30(2):181-6.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
10. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* janv 2019;152(1):87-93.
11. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* mai 2012;125(2):287-91.

12. Wu S-G, Sun J-Y, He Z-Y, Chen Q-H, Zhou J. Early-stage node negative cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma show similar survival outcomes after hysterectomy: a population-based study. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e81.
13. Vízkeleti J, Vereczkey I, Fröhlich G, Varga S, Horváth K, Pulay T, et al. Pathologic Complete Remission after Preoperative High-Dose-Rate Brachytherapy in Patients with Operable Cervical Cancer: Preliminary Results of a Prospective Randomized Multicenter Study. *Pathol Oncol Res.* avr 2015;21(2):247-56.
14. Uzan C, Merlot B, Gouy S, Belghiti J, Haie-Meder C, Nickers P, et al. Laparoscopic Radical Hysterectomy after Preoperative Brachytherapy for Stage IB1 Cervical Cancer: Feasibility, Results, and Surgical Implications in a Large Bicentric Study of 162 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):872-80.
15. Escande A, Mazon R, Gouy S, Bentivegna E, Maroun P, Fahra G, et al. Preoperative image-guided brachytherapy in early stage cervical cancers. *Radiother Oncol.* sept 2016;120(3):455-9.
16. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* juin 2012;103(3):305-13.
17. Espenel S, Garcia M-A, Vallard A, Langrand-Escure J, Guy J-B, Trone J-C, et al. Outcomes and treatments of IB1 cervical cancers with high recurrence risk: A 13 years' experience. *Cancer/Radiothérapie.* déc 2018;22(8):790-6.
18. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* mai 2017;28(3).
19. Courcier H, Azais H, Belghiti J, Uzan C, Canlorbe G. Minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer: Rediscovering the Schauthheim robot-assisted procedure. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* nov 2020;101980.
20. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer.* mai 2019;29(4):829-34.
21. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. 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. *J Clin Oncol.* 8 avr 2000;18(8):1606-13.
22. 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. *Gynecol*

Oncol. mai 1999;73(2):177-83.

23. Cao L, Wen H, Feng Z, Han X, Zhu J, Wu X. Role of adjuvant therapy after radical hysterectomy in intermediate-risk, early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 10 déc 2020;ijgc-2020-001974.

24. Bronsart E, Petit C, Gouy S, Bockel S, Espenel S, Kumar T, et al. Evaluation of adjuvant vaginal vault brachytherapy in early stage cervical cancer patients. *Cancer/Radiothérapie*. déc 2020;24(8):860-5.

25. Contreras J, Srivastava A, Chundury A, Schwarz JK, Markovina S, Thaker PH, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and high dose rate brachytherapy as adjuvant therapy after radical hysterectomy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. août 2020;30(8):1157-61.

AUTEUR : Nom : Aissaoui

Prénom : Othman

Date de soutenance : 20 Septembre 2021

Titre de la thèse : Impact de la curiethérapie sur la survie des patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce

Thèse – Médecine – Lille 2021

Cadre de classement : Chirurgie gynécologique et cancérologie

DES + spécialité : Gynécologie – obstétrique

Mots clés : curiethérapie, cancer du col utérin, IB2, chirurgie

Résumé

Contexte : Le cancer du col utérin est classé au 4^e rang des cancers féminins. Si la prise en charge des stades avancés de ces tumeurs est aujourd'hui établie, celle des stades précoces reste encore débattue. L'objectif de notre étude est d'évaluer la survie des patientes présentant un cancer du col utérin de stade IB2 en comparant celles prises en charge par curiethérapie préopératoire suivie d'une hystérectomie élargie de type Wertheim aux patientes traitées par chirurgie élargie seule de type Wertheim.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique d'avril 1996 à décembre 2016. Les patientes avec une atteinte cervicale de stade FIGO IB2 histologiquement prouvée ont été recueillies dans la base FRANCOGYN, dont les données sont prospectivement mises à jour.

Résultats : Parmi les 211 patientes présentant un cancer du col de stade FIGO IB2 sans atteinte ganglionnaire, 136 ont bénéficié d'un traitement chirurgical seul et 75 ont bénéficié d'une chirurgie de stadification ganglionnaire, puis d'une curiethérapie préopératoire suivie d'un traitement chirurgical. On retrouve significativement plus d'utilisation de traitements adjuvants dans le groupe chirurgie seule (29 vs 3 ; $p=0,0002$). Une réponse complète au traitement est retrouvée chez 61 patientes (81%) du groupe curiethérapie. Les complications post-opératoires sont comparables dans les deux groupes (36 vs 27) et sont principalement liées à des complications urinaires et digestives (31 vs 22) ainsi qu'à des lymphocèles (4 vs 1). La curiethérapie ne montre aucun bénéfice en terme de survie sans récurrence ($p=0,09$) ou de survie globale ($p=0,38$). Néanmoins, la curiethérapie préopératoire améliore la survie sans récurrence ($p=0,009$) mais est sans effet sur la survie globale ($p=0,41$) pour les tumeurs entre 2 et 3 cm. Cette différence n'est pas observée pour les tumeurs de plus de 3 cm (survie sans récurrence $p=0,80$; survie globale $p=0,78$)

Conclusion : La curiethérapie ne présente pas de bénéfice en terme de survie sans récurrence et globale pour les tumeurs cervicales de stade IB2. Cependant, pour les tumeurs de 2 à 3 cm, la curiethérapie préopératoire améliore la survie sans récurrence en diminuant les récurrences pelviennes principalement, mais sans amélioration de la survie globale.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs : Monsieur le Docteur Abel CORDOBA

Monsieur le Docteur David VANDENDRIESSCHE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE