

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des pratiques professionnelles dans la prise en  
charge du cancer du col utérin  
≥ 3cm sans atteinte ganglionnaire depuis la mise en place  
de la stratégie multimodale par radiochimiothérapie et  
curiethérapie**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2023  
à 16h au pôle Recherche

**Par Diane SAYADI**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

**Asseseurs :**

Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI

Madame le Docteur Stéphanie BECOURT

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA LARGO

---

# Avertissement

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

# Sigles

<b>BDD</b>	Curiethérapie à bas débit de dose
<b>CIN</b>	Néoplasie cervicale intra épithéliale
<b>CTVHR</b>	<i>Clinical target volume high risk</i>
<b>CTVIR</b>	<i>Clinical target volume intermediate risk</i>
<b>CTVn</b>	<i>Clinical target volume nodal</i>
<b>CTVt</b>	<i>Clinical target volume tumoral</i>
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>GTV</b>	<i>Gross tumour volume</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HDD</b>	Curiethérapie à haut débit de dose
<b>HPV</b>	Papillomavirus humain
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IST</b>	Infection sexuellement transmissible
<b>N0</b>	Sans atteinte ganglionnaire
<b>OAR</b>	Organes à risque
<b>PDR</b>	Curiethérapie à bas débit pulsé
<b>PTV</b>	Planning target volume
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie / scanner
<b>TEP-FDG</b>	Tomographie par émission de positons au fluoro désoxy glucose

# Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Sigles.....	3
Sommaire .....	4
Préambule .....	6
Introduction générale.....	7
1 Epidémiologie .....	7
2 Facteurs de risques / préventions.....	9
3 Physiopathologie .....	10
4 Diagnostic et bilan complémentaire.....	12
5 Facteurs pronostiques .....	13
6 Indications de Traitement .....	15
6.1 Les cancers du col de l'utérus < 2cm .....	15
6.2 Les cancers du col de l'utérus 2-4 cm .....	15
6.3 Les cancers du col de l'utérus localement avancés.....	16
7 Traitements des cancers du col localement avancés .....	17
7.1 La radiothérapie externe.....	17
7.1.1 Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) .....	17
7.1.2 La délinéation des volumes d'intérêt en radiothérapie externe chez les patientes sans atteinte ganglionnaire .....	18
7.2 Curiethérapie .....	19
7.2.1 Généralités.....	19
7.2.2 La délinéation du volume cible en curiethérapie après radiothérapie externe	22
7.3 La prescription de dose en radiothérapie externe et curiethérapie.....	22
7.4 La chimiothérapie .....	23
8 Surveillance des patientes.....	24
9 Evolution des patientes et récives .....	25
10 Objectifs.....	26
Article en Anglais.....	27
Abstract: .....	28
1 INTRODUCTION .....	30
2 Material and methods .....	32

2.1	Inclusion/Exclusion criteria .....	32
2.2	Endpoints .....	32
2.2.1	Primary endpoints .....	32
2.3	Secondary endpoints.....	33
2.4	Treatments .....	34
2.4.1	Radiochemotherapy then brachytherapy .....	34
2.4.2	Preoperative brachytherapy then surgery .....	35
3	Statistical analysis .....	36
4	Results .....	37
4.1	Descriptive analysis.....	37
4.1.1	Flowchart .....	37
4.1.2	Description of patients at inclusion.....	38
4.1.3	Description of initial disease.....	39
4.1.4	Description of treatment.....	41
4.2	Efficacy .....	44
4.2.1	Median follow-up.....	44
4.2.2	Disease free survival.....	44
4.2.3	Cumulative incidence of Local control.....	47
4.2.4	Overall survival and Describing causes of death .....	48
4.2.5	Prognostics factor of DFS .....	50
4.3	Safety .....	52
5	Discussion .....	54
7	Conclusion en Français .....	58
8	Liste des tables .....	59
9	Liste des figures .....	60
10	Références .....	61
11	Annexes.....	66
11.1	Annexe 1 : Complete Baseline characteristics .....	66
11.2	Annexe 2: Characteristics by radiotherapy center .....	68

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une conclusion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction générale

## 1 Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers les plus courants chez les femmes dans le monde. Il représente [1] en 2020 plus de 600.000 nouveaux cas et environ 340.000 décès. Dans le monde, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus sont plus élevées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et particulièrement en Afrique subsaharienne.

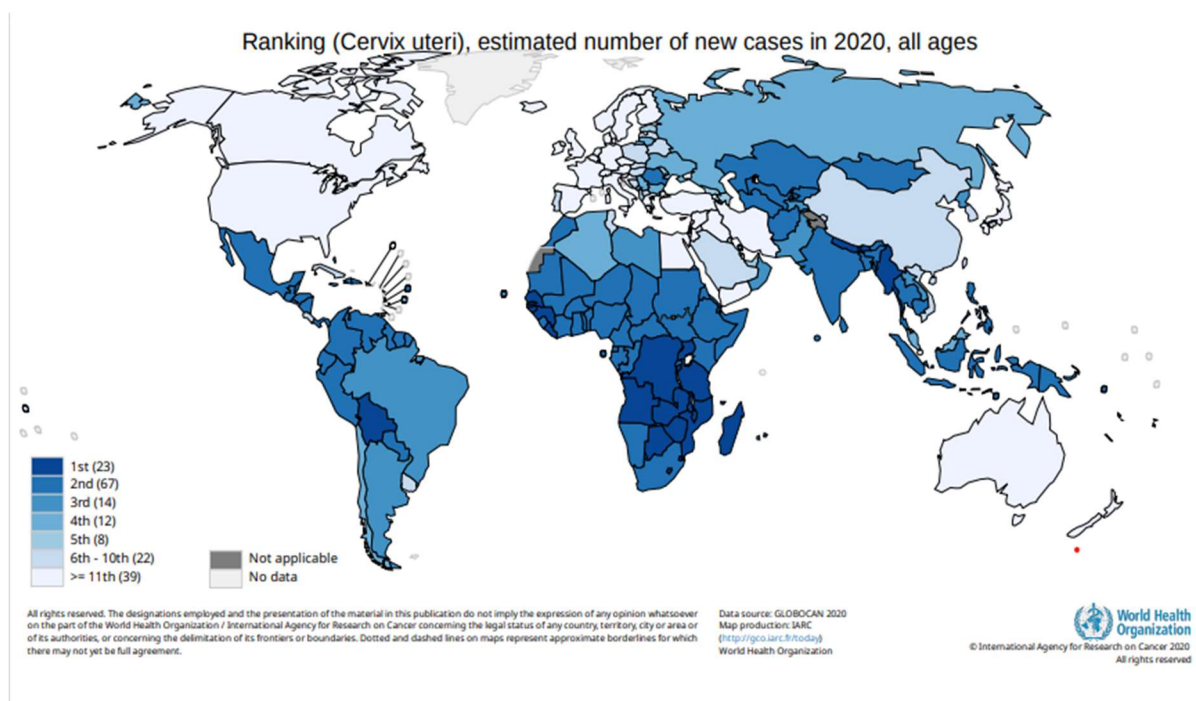
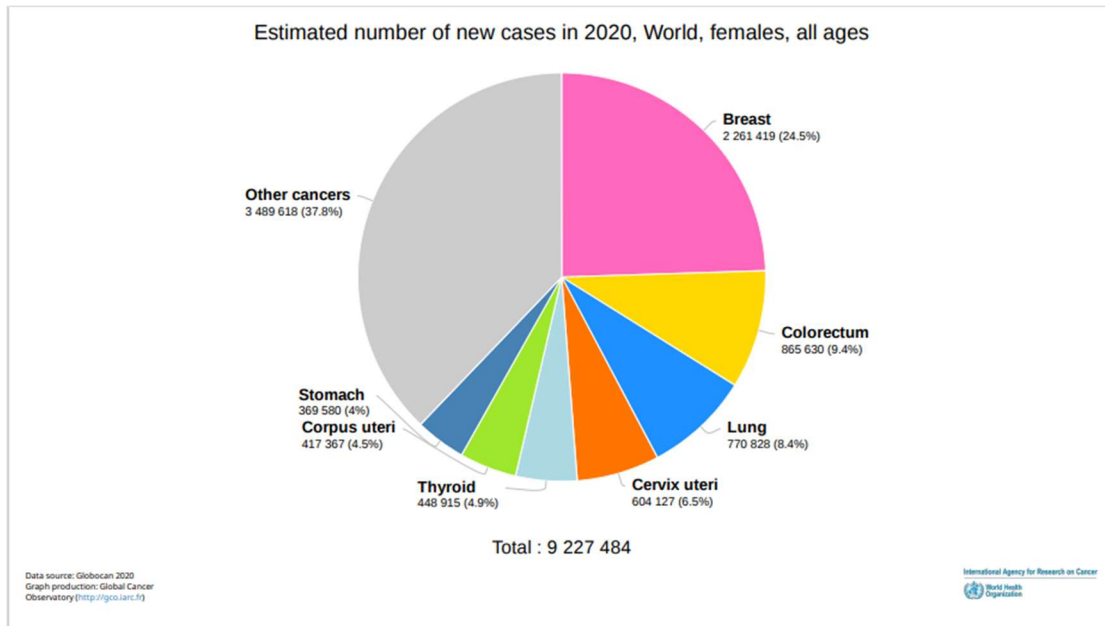


Figure 1 Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020 selon Globocan [1]



**Figure 2 Nombre de nouveaux cas de cancers en 2020 chez les femmes dans le monde selon Globocan [1]**

En France, le cancer du col de l'utérus est la 12ème cause de cancer chez la femme, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2020 est estimé à 3379.

Les 1452 décès recensés pour l'année 2020 en font, en France, la 15ème cause de mortalité par cancer chez la femme. Une disparité géographique d'incidence et de mortalité est aussi observée au sein du territoire français. L'âge médian au diagnostic est autour de 50 ans. La survie tous stades confondus à 5 ans est d'environ 60%[2].



## 2 Facteurs de risques / préventions

Plusieurs facteurs de risque sont reconnus, l'infection au papillomavirus humains (HPV) est le principal facteur de risque [3]. Il est responsable de plus de 95% des cancers du col de l'utérus. L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dont la contamination atteint près de 80% de la population.

Le cancer du col de l'utérus reste un problème de santé publique puisque ce cancer est « évitable » chez les femmes jeunes.

C'est la raison pour laquelle la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande en janvier 2021 l'élargissement de la vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® (9HPV)<sup>2</sup> pour tous les garçons et filles de 11 à 14 ans avec un schéma de rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes[4].

Depuis mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé et remboursé à 100% ; dans la pratique de ce dépistage il existe de fortes inégalités territoriales, sociales, économiques [5]. Le dépistage chez les femmes de 25 à 29 ans se fait tous les 3 ans par un examen cytologique, après 2 tests normaux à 1 an d'intervalle. Pour les femmes de 30 à 65 ans, la HAS recommande le test HPV-HR tous les 3 ans après un examen cytologique normal, suivi de tests tous les 5 ans avec résultats négatifs jusqu'à 65 ans.

Ce nouveau programme de dépistage a pour objectifs d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80%, de réduire les inégalités d'accès et de diminuer de 30% l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus à 10 ans [6].

L'immunodéficience, le tabac, sont d'autres facteurs de risque [7].

---

<sup>2</sup> GARDASIL 9® (9HPV) = HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58

### 3 Physiopathologie

Le col de l'utérus est la partie la plus basse de l'utérus et est composée de stroma et d'épithélium. L'exocol, qui fait saillie dans le vagin, est tapissé d'un épithélium pavimenteux. Le canal endocervical, qui s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe, est bordé par un épithélium cylindrique. Presque tous les carcinomes cervicaux proviennent de cette zone de transformation [8].

Le virus HPV joue un rôle fondamental dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus [9,10]. Bien que la majorité des infections au HPV soient transitoires, ce virus persiste dans 10% des cas, entraînant le développement d'une lésion précancéreuse ou invasive. Ces lésions précancéreuses sont classées par grade comme dysplasie cervicale légère, modérée, sévère et carcinome in situ. La dysplasie intraépithéliale cervicale 3 (CIN3) régresse rarement spontanément ; si elle n'est pas traitée, elle peut, après plusieurs mois, voire plusieurs années, traverser la membrane basale et se transformer en carcinome invasif 15 à 20 ans après l'infection initiale.

Environ 80% des cancers du col sont des carcinomes épidermoïdes, 20% sont des adénocarcinomes. Les sarcomes et les tumeurs neuroendocrines à petites cellules sont extrêmement rares.[8]

Le cancer du col de l'utérus invasif se propage habituellement par envahissement direct des tissus de voisinage ou par dissémination lymphatique aux ganglions pelviens et para-aortiques.

L'approche fondée sur le parcours de vie pour prévenir et combattre le cancer du col de l'utérus

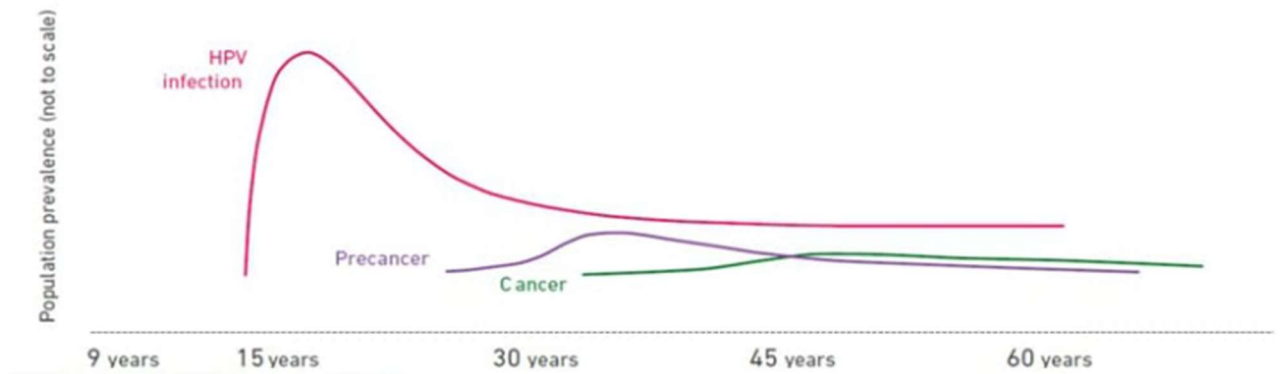
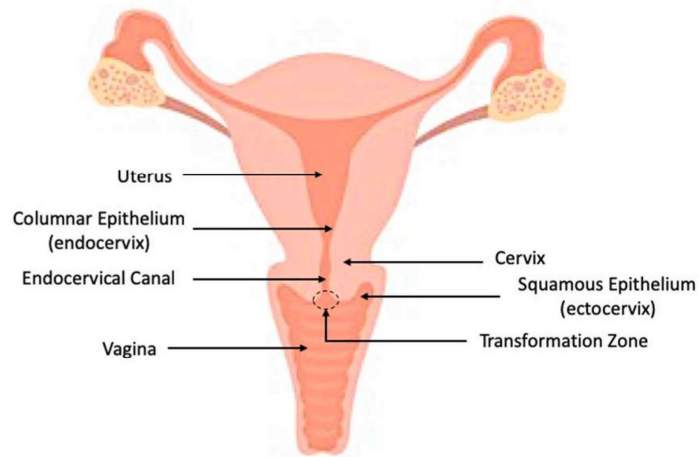


Figure 3 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus [11]

A



B

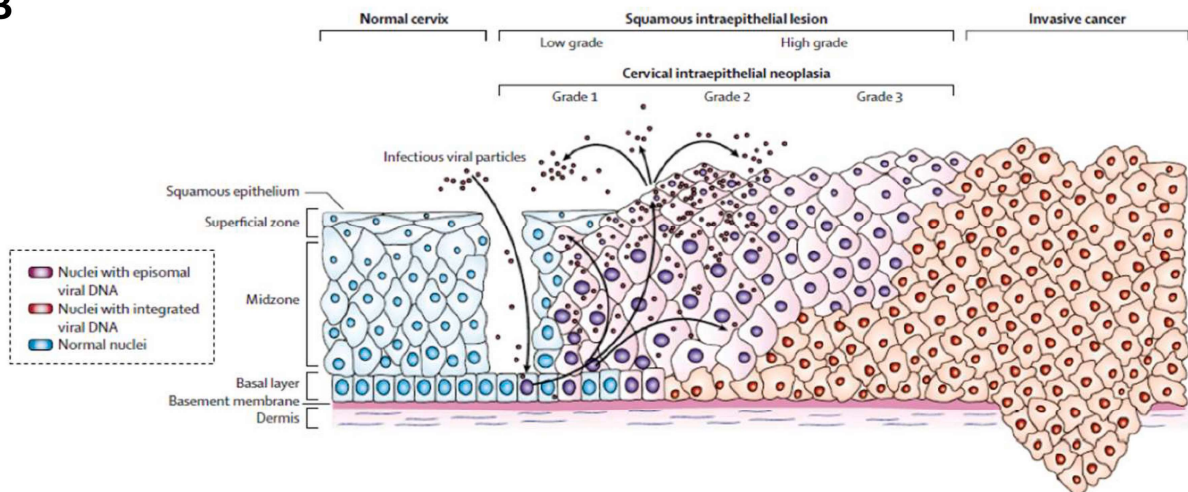


Figure 4 Localisation anatomique de l'origine du cancer du col de l'utérus et progression d'un col de l'utérus normal à un carcinome épidermoïde invasif médié par le VPH [12].

## 4 Diagnostic et bilan complémentaire

Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé devant l'apparition de symptômes dont les plus fréquemment rapportés sont : méno/métrorragies, dyspareunie ou douleurs pelviennes dues à une infiltration musculaire ou nerveuse locale. Cependant, le cancer du col de l'utérus peut être asymptomatique lorsqu'il est détecté à un stade précoce lors du dépistage.

Un examen gynécologique rigoureux avec une biopsie guidée par colposcopie et une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne sont indispensables pour la stadification de la tumeur primaire [13].

Bien que la taille de la tumeur semble être plus correctement évaluée avec l'IRM, les infiltrations des parois latérales vaginales et pelviennes sont plus précisément évaluées par l'examen gynécologique [14]. L'IRM comprend une séquence axiale et sagittale T2, les techniques fonctionnelles (à contraste dynamique ou pondérée en diffusion) peuvent fournir des informations supplémentaires.

La stadification nodale est essentielle car elle influence à la fois le pronostic et la planification du traitement. La stadification ganglionnaire pelvienne et lomboaortique peut se faire à l'aide de l'imagerie ou de la chirurgie (lymphadénectomie). La performance de la TEP-FDG pour la détection des ganglions pelviens ou lomboaortique est supérieure à l'IRM et au TDM [15].

La TEP-FDG a une excellente valeur prédictive positive, toutefois on rapporte près de 9 à 22% le risque de faux négatifs [16]. Ceci justifie la réalisation d'un curage ganglionnaire lomboaortique pour les tumeurs du col de l'utérus localement avancées en cas de TEP-FDG négative.

## 5 Facteurs pronostiques

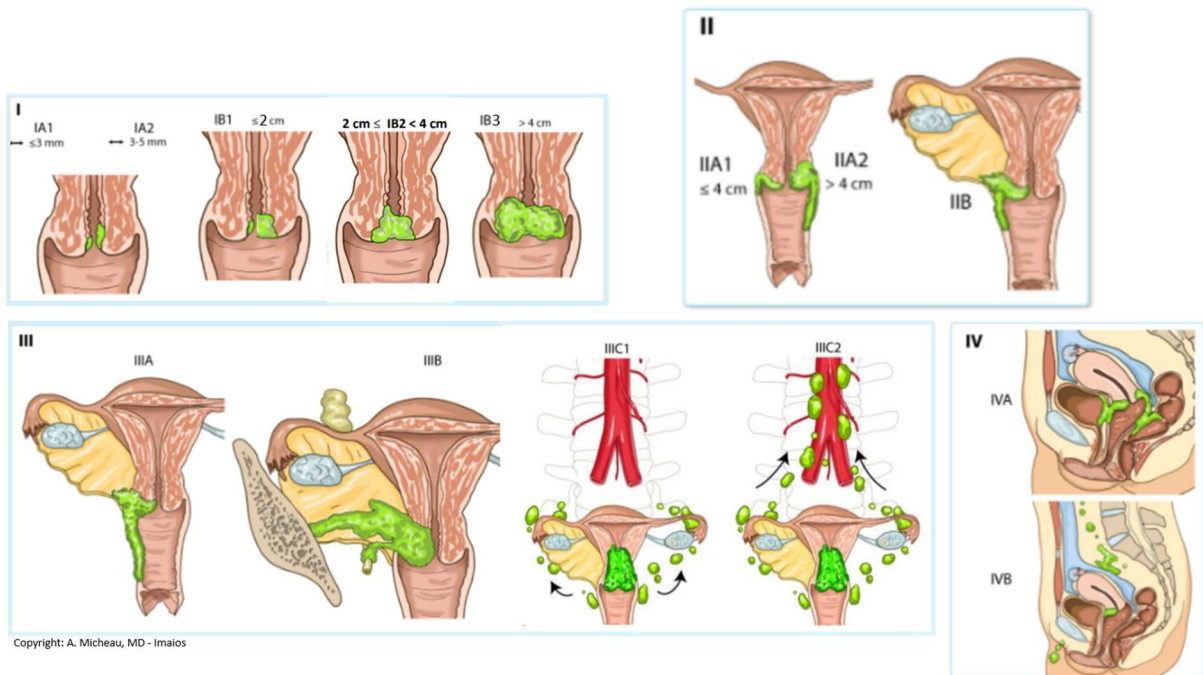
Les principaux facteurs pronostiques sont : la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire [17], la présence d'emboles lympho-vasculaires [18], et le type histologique. En effet, il semble que les adénocarcinomes aient des taux de réponses au traitement inférieur aux carcinomes épidermoïdes [19].

Le stade FIGO a été modifié en 2018 [20] pour mieux refléter la pratique clinique courante, différencier les résultats pronostiques et guider la stratification du traitement. Le stade FIGO 2018 donne une importance supplémentaire à l'imagerie comme aide à la stadification. Ces changements incluent la recatégorisation du stade IB FIGO 2009 en trois gammes de taille et l'inclusion de la maladie ganglionnaire en tant que nouveau stade IIIC.

Pour les cancers du col de l'utérus localement avancés, le contrôle local est fortement influencé par le délai total de traitement. En effet, lorsque la durée totale du traitement dépasse 55 jours, voire 50 jours, on constate une diminution du taux de contrôle local d'environ 1% par jour supplémentaire de prolongation du traitement. [21,22]

**Tableau 1 Classification FIGO 2018 [23]**

<b>FIGO I : Cancer strictement limité au col utérin</b>	
- IA : Diagnostique histologique, ≤ 5 mm non visible à l'imagerie	o IA1 ≤3mm o IA2 >3mm ≤ 5mm
- IB : Limité au col utérin lésion visible >5mm	o IB1 ≤ 2cm o IB2 2cm ≤ 4cm o IB3 > 4 cm
<b>FIGO II : Extension au-delà de l'utérus, sans atteinte de la paroi ou du tiers inférieur du vagin</b>	
- IIA : Atteinte du vagin	o IIA1 ≤ 4cm o IIA2 > 4 cm
- IIB : Atteinte des paramètres	
<b>FIGO III : Extension à la paroi et/ou tiers inférieur du vagin et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel et/ou atteinte ganglionnaire (pelvienne / lombo aortique)</b>	
- IIIA : Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne	
- IIIB : Atteinte de la paroi et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel	
- IIIC : Atteinte ganglionnaire	o IIIC1 atteinte pelvienne o IIIC2 atteinte lombo aortique
<b>FIGO IV : Envahissement extra pelvien</b>	
- IVA : Envahissement organes adjacents (vessie, rectum)	
- IVB : Envahissement à distance	



**Figure 5 Illustration de la classification FIGO 2018 [24]**

## **6 Indications de Traitement**

Chaque patiente, prise en charge pour un cancer du col de l'utérus doit être présentée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour une décision thérapeutique avec prise en compte des facteurs pronostiques, en incluant la morbidité et la qualité de vie.

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend de la stadification de la maladie et de l'état général de la patiente. Les options de traitement comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la curiethérapie, la chimiothérapie et la combinaison de ces options.

### **6.1 Les cancers du col de l'utérus < 2cm**

La prise en charge classique des cancers du col de l'utérus classé FIGO IA ou IB1 repose sur la chirurgie avec ou sans préservation de la fertilité.

La chirurgie peut consister en une conisation ou trachélectomie voire hystérectomie totale associée à un curage pelvien ou ablation du ganglion sentinelle.

### **6.2 Les cancers du col de l'utérus 2-4 cm**

La prise en charge du cancer du col de l'utérus dont la taille est comprise entre 2-4cm est moins bien codifiée. On peut retrouver selon les pratiques une prise en charge associant chirurgie, radiothérapie, radiochimiothérapie ou curiethérapie.

Après chirurgie par hystérectomie totale et curage pelvien ou ablation du ganglion sentinelle, un traitement adjuvant peut être proposé [25–27]. En effet, si le compte-rendu anatomopathologique retrouve des marges de résections chirurgicales envahies ou une atteinte paramétriale voire atteinte ganglionnaire, les patientes sont considérées à haut risque de récurrence. Dans ce cas un traitement adjuvant par radiochimiothérapie en concomitant est recommandé. La radiothérapie adjuvante seule sans chimiothérapie est recommandée s'il est retrouvé plusieurs facteurs de

risques intermédiaires comme la présence d'embolies vasculaires, une taille tumorale  $\geq 4\text{cm}$  ou bien une profondeur d'invasion stromale  $>1/3$  [27].

Selon l'étude randomisée Fabio Landoni et al, deux tiers des patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus de stade IB-IIA par chirurgie ont reçu une radiothérapie adjuvante ce qui additionne les morbidités de ces deux traitements [28].

En France, il est pratique courante de proposer un curage pelvien ou ganglion sentinelle, puis une curiethérapie pré opératoire, suivie d'une chirurgie 6-8 semaines plus tard par hystérectomie totale et annexectomie bilatérale. L'un des objectifs principaux de cette stratégie est d'augmenter le taux de réponse complète sur la pièce chirurgicale pour optimiser le contrôle local et limiter les indications de traitement adjuvant comme la radiothérapie externe [29,30].

### **6.3 Les cancers du col de l'utérus localement avancés**

Les tumeurs localement avancées sont classiquement définies par : une taille tumorale  $>4\text{ cm}$ , ou un envahissement des paramètres, ou une atteinte ganglionnaire. Pour ces tumeurs, les experts se sont accordés pour un traitement qui consiste en une radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale [31].



## **7 Traitements des cancers du col localement avancés**

### **7.1 La radiothérapie externe**

#### **7.1.1 Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI)**

La RCMI est la technique de radiothérapie externe recommandée. Elle permet une répartition homogène de la dose dans le volume cible et une épargne optimale des structures saines adjacentes au volume cible. Le traitement est réalisé au moyen d'un collimateur multi-lames, qui est placé devant l'accélérateur. Les différentes lames de plomb vont venir se déplacer au cours de la séance afin de produire un faisceau d'intensité modulée, et permettre d'adapter la forme des structures anatomiques. Elle nécessite une imagerie embarquée afin de pouvoir contrôler avant chaque séance le volume cible, et le positionnement du patient.

Cette technique d'irradiation a su s'imposer ces dernières années. Elle est devenue un standard de traitement, notamment en gynécologie où elle permet une diminution des toxicités tardives, notamment les toxicités gastro intestinales [32].

### **7.1.2 La délinéation des volumes d'intérêt en radiothérapie externe chez les patientes sans atteinte ganglionnaire**

La délinéation macroscopique du primitif ou Gross Tumour Volume (GTVt) inclut les données de l'examen clinique, du scanner de centrage, et de l'IRM. Il doit comprendre la tumeur cervicale et ses envahissements macroscopiques (vagin, paramètre) [33].

La délinéation microscopique du primitif ou Clinical Target Volume tumoral (CTVt) doit inclure l'atteinte macroscopique (GTVt), le col de l'utérus, le corps de l'utérus, les paramètres et la partie proximale du vagin avec une marge de 2 cm sous la tumeur. En fonction de l'envahissement local des tissus mous, tels que le mésorectum, ils peuvent être inclus dans le CTVt [34].

La délinéation microscopique des aires ganglionnaires de drainage ou Clinical Target Volume nodal (CTVn) est une marge de 7 mm à 1 cm autour des vaisseaux. Il inclut les aires ganglionnaires obturatrices, iliaques internes, iliaques externes, iliaques communs près sacrés et les aires inguinales si le vagin est atteint sur son tiers inférieur.

Le Planning Target Volume (PTV) prend en compte la mobilité de l'utérus car en effet sa position varie selon la déplétion de la vessie, et la présence des matières fécales dans le rectum. Bien qu'une préparation vésicale et rectale soient recommandées afin d'être reproductible sur les séances, une marge (souvent 5-7mm) est nécessaire pour ne pas découvrir le volume souhaité (CTV).

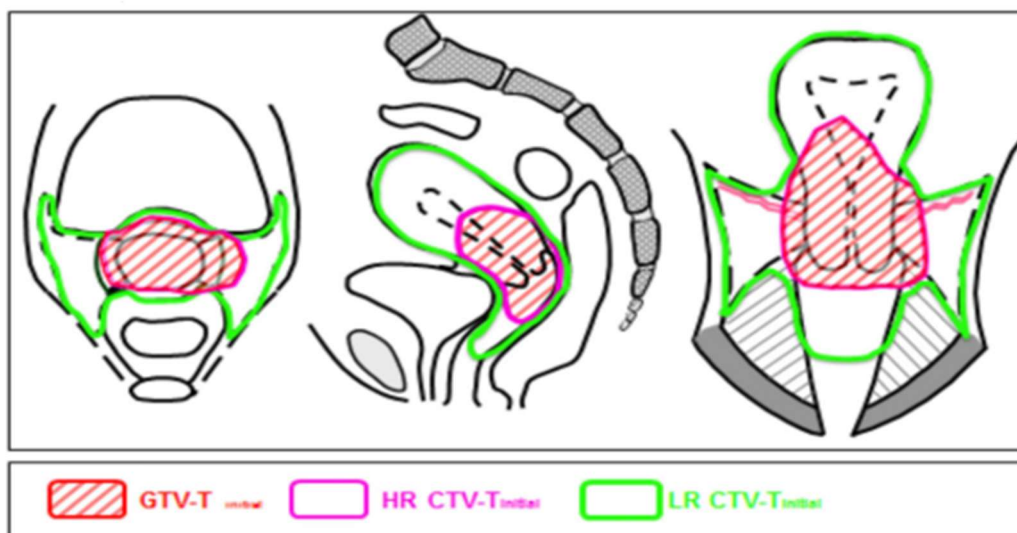


Figure 6 Exemple d'une délimitation du CTVt selon EMBRACE II [35]

## 7.2 Curiethérapie

### 7.2.1 Généralités

Le complément de dose en curiethérapie dans le traitement du col localement avancé reste aujourd'hui le traitement de référence [36]. Cette technique est un élément crucial pour optimiser le contrôle local et impacte fortement la survie à long terme [37].

La curiethérapie est une forme spécifique de radiothérapie consistant à placer avec précision des sources radioactives via des applicateurs directement dans la tumeur ou à côté de celle-ci. Cette technique est particulièrement utilisée en cancérologie gynécologique. Elle doit être réalisée dans un centre avec une équipe expérimentée [38]. Le matériel comporte une sonde endo-utérine, associée à deux sondes vaginales qui peuvent porter à leurs extrémités soit un moule personnalisé soit deux ovoïdes. En cas de tumeur localement avancée avec envahissement des paramètres, on utilise des aiguilles interstitielles au travers des ovoïdes pour mieux optimiser le traitement. La pose du matériel vecteur non radioactif se fait le plus souvent sous anesthésie générale et échographie guidée pour limiter le risque de perforation.

Selon le débit avec lequel la source radioactive est projetée, on distingue les curiethérapies à bas débit de dose, à débit pulsé et à haut débit de dose.

- La curiethérapie à bas débit de dose (BDD), les sources radioactives sont diffusées en continu. La patiente doit être hospitalisée dans une chambre protégée.
- La curiethérapie à bas débit pulsé (PDR), la dose totale est délivrée sous forme de pulses horaires 24 h sur 24. La source radioactive est projetée pendant plusieurs minutes, toutes les heures. Cette curiethérapie nécessite également une hospitalisation en chambre protégée.
- La curiethérapie à haut débit de dose (HDD), l'irradiation est délivrée sous forme de séances de quelques minutes de façon répétée à raison d'une à 2 séances par jour. Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée sur une hospitalisation courte voire ambulatoire, et ne nécessite pas de chambre protégée.

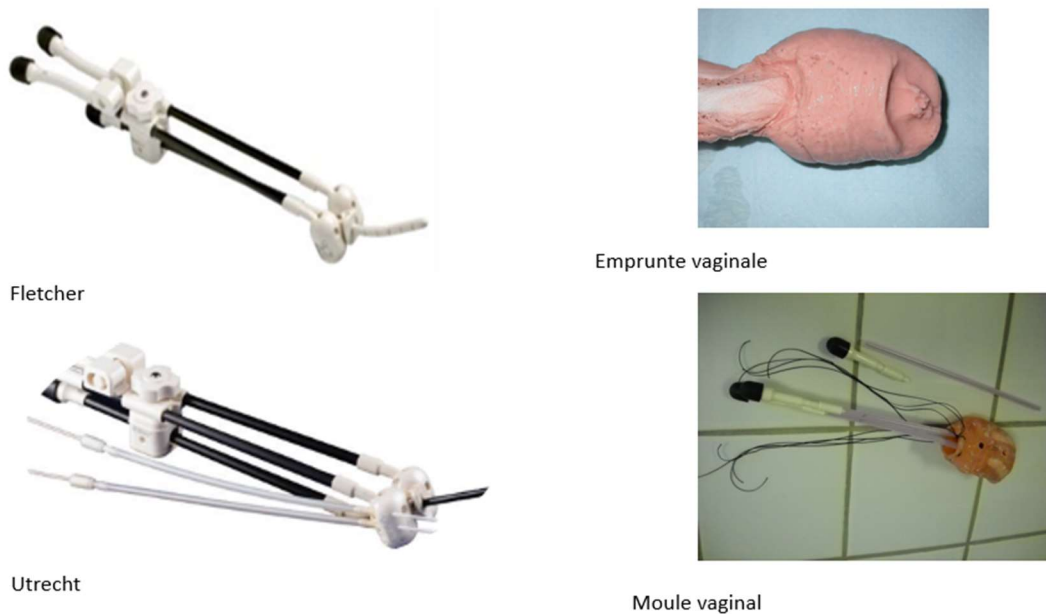
Une revue Cochrane n'a retrouvé aucune différence significative sur le taux de contrôle local, ou les complications liées au traitement, entre la curiethérapie HDD ou PDR. En raison des avantages de la curiethérapie HDD (traitement ambulatoire, confort des patientes) la curiethérapie HDD s'est largement répandue [39].

Historiquement la dose en curiethérapie était délivrée en 2D sur un point géométrique appelé point A. Il convient de noter que le point A est situé à 2 cm de hauteur de la partie supérieure des ovoïdes et à 2 cm de distance de la sonde endo-utérine en curiethérapie utéro-vaginale. Ce point est utilisé pour la prescription de dose en planification 2D. Cependant, avec l'avènement des techniques modernes de planification de traitement en 3D, la dose est maintenant prescrite sur une isodose, un

volume cible qui englobe l'ensemble de la zone à traiter, elle correspond à une ligne de la même dose de radiation dans les tissus.

Aujourd'hui, la curiethérapie est guidée par l'IRM pour mieux définir les volumes cibles permettant ainsi d'augmenter le taux de contrôle local et de réduire les complications [40–42].

Ainsi, malgré l'existence de techniques certes plus modernes et non invasives, telle que la radiothérapie stéréotaxique, la curiethérapie reste la référence pour délivrer ce complément de dose [43].



*Figure 7 Exemple d'applicateurs utilisés au Centre Oscar Lambret*

### **7.2.2 La délimitation du volume cible en curiethérapie après radiothérapie externe**

Selon les recommandations du GEC ESTRO nous pouvons définir les volumes suivants [44] :

Le GTVt correspond à la tumeur résiduelle sur l'examen clinique et l'IRM de centrage au moment de la curiethérapie.

Le CTV haut risque (CTVHR) doit inclure le GTVt et le col de l'utérus.

Le CTV de risque intermédiaire (CTVIR) inclut CTVHR, extension initiale avec une marge anatomique de 10-15 mm en craniocaudale, 5mm en antéropostérieur et 10 mm latéralement en excluant les organes à risque (OAR) de proximité (vessie, rectum).

### **7.3 La prescription de dose en radiothérapie externe et curiethérapie**

En radiothérapie, la prescription de la dose repose sur le modèle mathématique appelé modèle linéaire quadratique<sup>3</sup>. Ce modèle établit une relation entre la survie cellulaire et la dose de radiation ionisante.

Pour déterminer la dose de radiation à administrer, la sommation des doses en radiothérapie externe et en curiethérapie est effectuée par le calcul d'une dose biologiquement efficace en 2 Gy par fraction (EQD2)<sup>4</sup>. Ce calcul est basé sur le modèle linéaire-quadratique avec  $\alpha/\beta = 10$  Gy pour les effets tumoraux dans le cancer du col de l'utérus et  $\alpha/\beta = 3$  Gy pour les effets tardifs sur les organes à risque.

---

<sup>3</sup>  $S = S_0 \times e^{-\alpha D - \beta D^2}$  avec D la dose, S la survie cellulaire ( $S_0$  la survie sans irradiation) et  $\alpha$  et  $\beta$  des constantes

<sup>4</sup>  $EQD2 = D \times [(\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + 2)]$

La dose recommandée en radiothérapie externe est de 45 Gy en 25 fractions de 1,8 Gy sur le pelvis. Cette prescription permet d'atteindre les objectifs de planification de la curiethérapie avec une probabilité plus élevée que la prescription de 50,4 Gy en 28 fractions, tout en limitant la dose reçue par les organes à risque [45].

L'objectif est de délivrer une dose de 45 Gy sur 95% du PTV en respectant les doses reçues par les organes à risque, conformément aux recommandations de EMBRACEII [35].

En ce qui concerne la prescription de la dose en curiethérapie, le schéma le plus couramment utilisé pour la curiethérapie haut débit est 7 Gy en 4 fractions, en complément des 45 Gy en 25 fractions en radiothérapie externe. L'objectif est de délivrer une dose totale de traitement de plus de 85 Gy en EQD2 sur le volume cible CTV HR.

## **7.4 La chimiothérapie**

En 2010, la revue Cochrane a rapporté que la chimiothérapie en concomitant à la radiothérapie permet une augmentation de la survie globale de 6% à 5 ans et une augmentation de la survie sans progression de 8% à 5 ans [46].

La chimiothérapie standard est le cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> [46,47]. En cas d'inéligibilité au cisplatine, le carboplatine (AUC2) peut être proposé.

La chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus localement avancés. Elle ne doit pas retarder la prise en charge d'un traitement local par chirurgie ou radiothérapie. [48–50]

Les traitements systémiques adjuvants n'ont pas montré de bénéfice en survie [51], mais certaines études sont en cours, notamment sur l'apport de l'immunothérapie (étude ATEZOLACC).

## 8 Surveillance des patientes

Plus de 75% des récurrences surviennent dans les 2 à 3 premières années après la prise en charge initiale, d'où la surveillance plus intensive pendant cette période [52]. Les calendriers de suivi peuvent être individualisés, en tenant compte des facteurs pronostiques, du traitement reçu et des effets secondaires. Il n'y a pas de consensus sur les modalités du suivi. Les directives internationales recommandent une évaluation clinique tous les 3 à 4 mois pendant les 2 premières années et tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes [53]. Le but est de détecter une récurrence précoce, d'évaluer les complications du traitement et la morbidité psychosexuelle. Après radiochimiothérapie et curiethérapie, une IRM pelvienne est recommandée par l'ESTRO, elle sera réalisée au plus tôt 3 mois après la fin du traitement [44]. En cas de suspicion de récurrence, une biopsie, un TEP TDM, ou une IRM pelvienne seront demandés.

Après la radiothérapie, la plupart des cellules squameuses présentent des atypies rendant l'examen cytologique non interprétable : ainsi le frottis cervico utérin n'est pas recommandé [54].



## 9 Evolution des patientes et récurrences

Les récurrences peuvent être locorégionales dans le pelvis, ou à distance en para-aortique, ou par le développement de métastases. Les principales rechutes sont observées dans les 3 ans et sont de pronostic défavorable.

L'essai RetroEMBRACE est une étude de cohorte multicentrique qui s'intéresse aux patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé, traité par radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro vaginale. Cette étude évalue le contrôle local, le contrôle pelvien et la survie globale (OS). A 5 ans, le contrôle local tous stades confondus est de 89%, le contrôle pelvien 84% et la survie globale 65%. Le contrôle local à 5 ans pour les stades FIGO 2009 IB, IIB, IIIB est respectivement de 98%, 91%, 75% et les principales rechutes sont ganglionnaires [55]. Les toxicités CTCAE de G3-G5 à 5 ans est de 5% pour la vessie, 7% pour le tube digestif, et 5% pour le vagin. EMBRACE II est une étude multicentrique, qui valide de manière prospective les résultats de RetroEMBRACE [35].

## 10 Objectifs

L'introduction précédente a permis de mettre en évidence que la prise en charge et le devenir oncologique des patientes atteintes d'un cancer du col utérin sans atteinte ganglionnaire, dont la taille est comprise entre 3-4 cm, sont mal définis.

D'après des études publiées en 2017, 2020 et 2023 *Escande et al*, *Bataille et al*, *Serouart et al* [29,30,56] une taille tumorale  $\geq$  à 3 cm est un facteur de mauvais pronostic et la survie sans maladie est diminuée.

Une intensification du traitement par radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale semble être justifiée pour les tumeurs  $\geq$  3cm.

Depuis 2016-2018, notre centre a progressivement changé ses pratiques. Les tumeurs  $\geq$  3cm N0 sont prises en charge par radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. Dans la période intermédiaire, les patientes avec une tumeur de 3-4 cm ont pu être traitées selon les deux stratégies : soit curiethérapie préopératoire suivie d'une hystérectomie, soit par radiochimiothérapie puis curiethérapie.

Les objectifs principaux de cette thèse sont de décrire le devenir clinique oncologique des patientes traitées pour un cancer du col utérin de taille  $\geq$  3 cm, N0 en termes de survie sans maladie, contrôle local, et survie globale.

Les objectifs secondaires sont de décrire les causes de décès, d'identifier les facteurs pronostiques de rechute ou de progression, d'estimer les toxicités aiguës et tardives.

# Article en Anglais

## Assessment of professional practices in managing cervical cancer ≥ 3cm without lymph node involvement, following the implementation of a multimodal strategy involving radio- chemotherapy and utero-vaginal brachytherapy

95%CI	95% Confidence Interval
BT	Brachytherapy
CNIL	<i>Commission nationale de l'informatique et des libertés</i>
COL	Oscar Lambret Center
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical target volume
DFS	Disease-free survival
EBRT	External-beam radiotherapy
GEC-ESTRO	Group of the European Society of Therapeutic Radiology and Oncology
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate Brachytherapy
HPV	Human papillomavirus
HR	Hazard ratio
IGABT	Image guided adaptative brachytherapy
IQR	Interquartile range
LVSI	Lymphovascular space involvement
M0	Without metastasis
MD	Missing Data
MRI	Magnetic resonance imaging
N0	Without lymph node involvement or node negative
OAR	Organ at risk
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PDR	Pulse Dose Rate Brachytherapy
PET-CT	Positron emission tomography–computed tomography
PTV	Planning target volume
RCT	Radiochemotherapy
SD	Standard deviation
WHO	World Health Organization

# Abstract:

**Background:** There is no consensus in the management of node-negative (N0) cervical cancer with tumour size between 3-4 cm. Some studies suggest that a size  $\geq 3$  cm justifies treatment intensification, and these patients are treated as locally advanced cervical cancers i.e., with radiochemotherapy (RCT) and utero vaginal brachytherapy.

**Objective:** To assess the efficacy and safety of patients treated for cervical cancer  $\geq 3$  cm N0 and evaluate prognostic factors.

**Design, setting and participants:** This study is retrospective and monocentric. The inclusion criteria were patients older than 18 years, with biopsy-proven carcinoma of the uterine cervix, tumour size  $\geq 3$  cm, N0, M0. Between January 2016 and December 2021, 262 patients were included, 9 patients treated by preoperative brachytherapy followed by hysterectomy and 253 treated with RCT (weekly intravenous cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>, 5–6 cycles, 1 day per cycle, plus 45–50 Gy external-beam radiotherapy delivered in 1.8–2 Gy fractions) followed by brachytherapy intracavitary/interstitial image guided adaptive brachytherapy (IGABT) 4 x 7 Gy to High-Risk Clinical Target Volume.

**Outcome measurements and statistical analysis:** Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan–Meier method. Local control was estimated by the Kalfleisch and Prentice method by considering non-local progressions or recurrences (regional or metastasis) or death as a competing event. The prognostic factors were estimated using Cox models. Patients who had toxicity be described, considering all toxicities, acute and late toxicity.

**Results:** Median follow-up was 37.7 months. In all population DFS at 1-year was 88.8% (95%CI 84.2-92.1), DFS at 3-year 75.2% (95%CI 69.0-80.4), DFS at 5-year 67.5% (95%CI 59.6-74.2). OS at 1-year was 97.3% (95%CI 94.5-98.7), OS at 3-year 82.3% (95%CI 77.4-87.3), OS at 5-year 77.1% (95%CI 70.3-82.5). Cumulative incidence of local control at 1-year was 4.4% (95%CI 2.3-7.4), at 3-year 10.3% (95%CI 6.8-14.6), at 5-year 16.9% (95%CI 11.4-23.4). The most frequent acute toxicities were rectitis (59.6%) including 2.4% of grade 3 then cystitis 38.4% then pain 30.9%. Late grade 3 rectitis or cystitis and fistula toxicities affected 1.3%, 0.9%, 6.5% of patients respectively. A quarter of the patients (25.2%) have chronic sexual dysfunction.

Multivariate analyses revealed that poor DFS was associated with adenocarcinoma, HR= 1.89 (95%CI 1,09-3,30) p=0.02. Favourable DFS was associated with lymph node dissection HR 0.32 (95%CI 0.19-0.53) p <0.001.

**Conclusion:** Patients treated by RCT and IGABT for cervical cancer  $\geq$  3cm N0, presents an excellent local control. However, this treatment is not without toxicities that could be reduced by better selection of patients with good prognosis and consideration of reducing external beam radiation dose. Favourable DFS was associated with lumbo-aortic lymph node dissection.

**Keywords:** Cervical cancer– Radiotherapy – Brachytherapy– Local control

# 1 INTRODUCTION

Cervical cancer is the third leading cause of cancer deaths among females in less developed countries. In France, cervical cancer is a significant public health problem, with 3379 new cases and 1452 deaths reported in 2020 [1]. The median age at diagnosis is around 50 years. Human papillomavirus (HPV) plays a major role in the oncogenesis of this cancer [9,10] and recent changes in screening methods have been implemented to improve early detection. Despite the extension of HPV vaccination to both boys and girls and the inclusion of cervical cancer screening in an organized screening program, women are still affected [4,5]. Management will depend on the stage of the disease. The FIGO stage was modified in 2018 to help guide treatment and current clinical practice [20]. The 2018 FIGO stage gives additional importance to imaging, with Magnetic Resonance Imaging (MRI) being used to determine the size of the tumour and involvement of adjacent structures such as parametria [13]. Meanwhile, the Fluorodeoxyglucose PET (Positron Emission Tomography) scan is increasingly used for the detection of lymph node disease [15,16]. These changes include the recategorization of FIGO 2009 stage IB now includes three subgroups based on tumour size (in greatest dimension): stage IB1 ( $\leq 20$  mm), stage IB2 ( $>20$  mm to  $\leq 40$  mm) and stage IB3 ( $>40$  mm). After a pre therapeutic clinical and radiological assessment, tumours are classified as early-stage cervical tumours usually defined as tumours limited to the cervix and no more than 4cm greatest dimension. Locally advanced tumours measuring more than 4 cm in greatest dimension or extension beyond the cervix (parametria, nodes, nearby pelvis organ). For early-stage disease (FIGO 2018 stages IA-IB1), surgery is the principal treatment. While for patients with locally advanced cervical cancer (FIGO 2018 stages IB3-IVA), radiotherapy plays a central role and concomitant RCT with cisplatin-based followed by IGABT is

recommended by international society guidelines [31,44,53]. The main prognostic factors in locally advanced cervical cancer are FIGO stage [17,20], lymph node involvement [29], total treatment time [21], histological type [19].

However, there is no consensus on the management of node-negative (N0) cervical cancer with tumour size between 3-4 cm. One option is surgery with adjuvant treatment by RCT or radiotherapy alone in cases of high risk of recurrence or combination of several intermediate risks [25–27]. In France, it is common to propose preoperative brachytherapy (BT) followed hysterectomy in case of greatest dimension size more than 2cm. This strategy aims to increase the complete response rate on the surgical specimen and optimize local control to reduce the indications for adjuvant radiotherapy for not add the comorbidities of surgery and external radiotherapy [29,30].

However, studies published in 2017,2020, and 2023 : *Escande and al ; Bataille and al ; Serouart and al* [29,30,56] have shown that tumour size  $\geq 3$  cm is a poor prognostic factor, and disease-free survival is decreased. Therefore, intensification of treatment with RCT followed by IGABT seems to be justified for tumours  $\geq 3$ cm.

Since 2016-2018, in our center treatment of locally advanced cervical cancer has gradually changed, tumour  $\geq 3$ cm N0 are managed by RCT concomitantly followed by utero-vaginal IGABT. In the intermediate period, patients with a tumour of 3-4 cm could be treated according to both strategies either preoperative BT followed by hysterectomy or by RCT followed by IGABT.

The main objective of this retrospective and monocentric study is to describe the oncologic outcome of patients treated with RCT and IGABT for cervical cancer of size  $\geq 3$  cm, without lymph node involvement.

## **2 Material and methods**

### **2.1 Inclusion/Exclusion criteria**

All consecutive patients who met the eligibility criteria were retrospectively included in this monocentric study. The inclusion criteria for inclusion were as follows: women aged  $\geq 18$  years, performance status (0-2), treated for cervical cancer histologically prove, tumour size  $\geq 3$ cm (maximum size obtained from clinical examination or MRI, integrating conization), without lymph node involvement or metastasis. The patients must have received at least IGABT in our center between January 2016 and December 2021, either as a pre-operative treatment or after external beam radiotherapy treatment (EBRT), which could have been done at another site.

The exclusion criteria included patients with lymph node involvement or distant metastasis confirmed on PET scanner or lymphadenectomy. We excluded patients who didn't receive the whole treatment.

### **2.2 Endpoints**

#### **2.2.1 Primary endpoints**

The primary objective of this study was to evaluate disease free survival (DFS), local control and overall survival in patients with cervical cancer who met the inclusion criteria. DFS was defined as the time between biopsy and the first event, which could be a recurrence if complete remission is obtained or a progression, or the date of death from any cause. Local control was defined as absence of any recurrence or progression disease in the cervix, parametria, uterine corpus, and upper side of vagina. Overall survival (OS) was defined as the time from the date of biopsy to death from any cause.



Recurrences were defined as appearance of abnormal imaging/clinical examination after complete remission, and were classified as local (uterus, parametria, upper side of vagina), regional (pelvis included pelvis nodes), or distant (metastasis or lymph node in the lumbo-aortic region).

Local progression, was defined as the absence of normal imaging/clinical examination after treatment.

### **2.3 Secondary endpoints**

The secondary endpoints of this study are three-fold. Firstly, we aim to identify prognostic factors for disease-free survival (DFS). Secondly, we will describe the causes of death among participants. Finally, we will evaluate both acute and late gastrointestinal, sexual, genital, and urinary toxicities resulting from external beam radiation therapy (EBRT) and BT. To assess these toxicities, we will use the Common Terminology Criteria for Adverse Events vs 5 (CTCAE). Acute toxicity will be defined as toxicity occurring within 6 months after treatment, while late toxicity will be defined as toxicity occurring or persisting beyond 6 months. Sexual toxicity will be evaluated based on factors such as dyspareunia, decreased libido, vaginal stenosis, anxiety, and psychological disorders that may lead to unsatisfactory sexual activity.

## 2.4 Treatments

At the beginning of the study period, some patients received preoperative BT followed by surgery, and then all patients subsequently received RCT and IGABT.

### 2.4.1 Radiochemotherapy then brachytherapy

EBRT is delivered using intensity-modulated radiation therapy (IMRT). The total dose delivered is 45-50 Gy in 25 fractions over a period of 5 weeks, with each fraction delivering 1.8-2 Gy. Daily image guidance is necessary, and couch correction is performed based to bony structures. The clinical target volume (CTV) is defined using CT and MRI, following the consensus guidelines for delineation and recommendation of GEC-ESTRO [34,35]. The overall margin between CTV and PTV is 7mm. The aim for PTV45 coverage is for 95% of the volume to receive 95% of the prescribed dose. OARs include the rectum, sigmoid, bowel, bladder and spinal cord are contoured according to the protocol.

The standard chemotherapy regimen is weekly cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>). The aim is to deliver a minimum of 5 cycles, particularly in advanced disease. In case of ineligibility to cisplatin due to comorbidity carboplatin (AUC2) can be proposed.

Following RCT, IGABT is performed. During this study period Fletcher, Utrecht or personalized vaginal mold was used for IGABT. The applicators were inserted in the operating room, under general or regional anaesthesia, with ultrasound guidance following a gynaecologic examination. After cervix dilatation, intracavitary and ovoid/vaginal molds were adapted to the patient's anatomy and tumour. Depending on the residual tumour observed on MRI at the end of external beam radiation therapy (EBRT) and clinical examination, interstitial needles may be added to each ovoid. The procedure was concluded with vaginal tamponade to fix the applicator.

After implantation, patients undergo a pelvic MRI. The high-risk and intermediate-risk clinical target volumes (HR- and IR-CTVs) and OARs (rectum, sigmoid, and bladder) are delineated following the recommendations of the GEC-ESTRO [35,44,57].

We performed BT treatment with remote afterloading (<sup>192</sup>iridium) brachytherapy system (Nucletron, Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden).

The planning aims were to deliver a minimum of 85 Gy to 90% of the HR-CTV in 2 Gy equivalent (EqD2), applying to the linear quadratic model with an a/b ratio of 10 Gy.

The dose planning objectives for organs at risk are defined as follows: 80 Gy for 2cm<sup>3</sup> of the bladder, 70 Gy for 2cm<sup>3</sup> of the sigmoid, and 65 Gy for the rectum [35].

The recommended total duration of treatment is less than 50 days.

#### **2.4.2 Preoperative brachytherapy then surgery**

All patient underwent pelvic lymph node dissection then preoperative BT was performed to deliver a dose of 50 Gy in 83-84 pulses (0.6 Gy/pulse). Surgery, which included radical hysterectomy involving removal of the uterus and parametrial tissue, as well as bilateral salpingo-oophorectomy, was performed 6-8 weeks after the preoperative BT.

### 3 Statistical analysis

Data were retrospectively collected from the patient's medical records. Results were reported as hazard ratios with 95%CI, and differences were considered statistically significant at p values  $p < 0.05$ .

For descriptive analysis categorical variables were expressed as number and percentage, while continuous variables were expressed as median (range) or mean (SD). The number of missing data will be specified for each variable.

The median follow-up was estimated using the inverse Kaplan Meier (Schemper method) from the date of biopsy to the date of last follow-up for all patients alive at last follow-up. Disease-free survival and overall survival were assessed using the Kaplan–Meier method.

Local control will be assessed by estimating the cumulative incidence of local relapse (progression or recurrence), estimated by the Kalfleisch and Prentice method, considering as a competitive event regional or distant relapses without associated local relapse, as well as deaths without prior local relapse.

The search for prognostic factors for DFS will be performed using univariate and then multivariate Cox models for each variable identified as a potential prognostic factor. The Hazard ratios resulting from these models will be estimated with their 95%CI. Variables significant at the  $p < 0.20$  will be included in a multivariate model, after checking that they were not correlated with each other.

Toxicity was described in all toxicity, acute versus late toxicity.

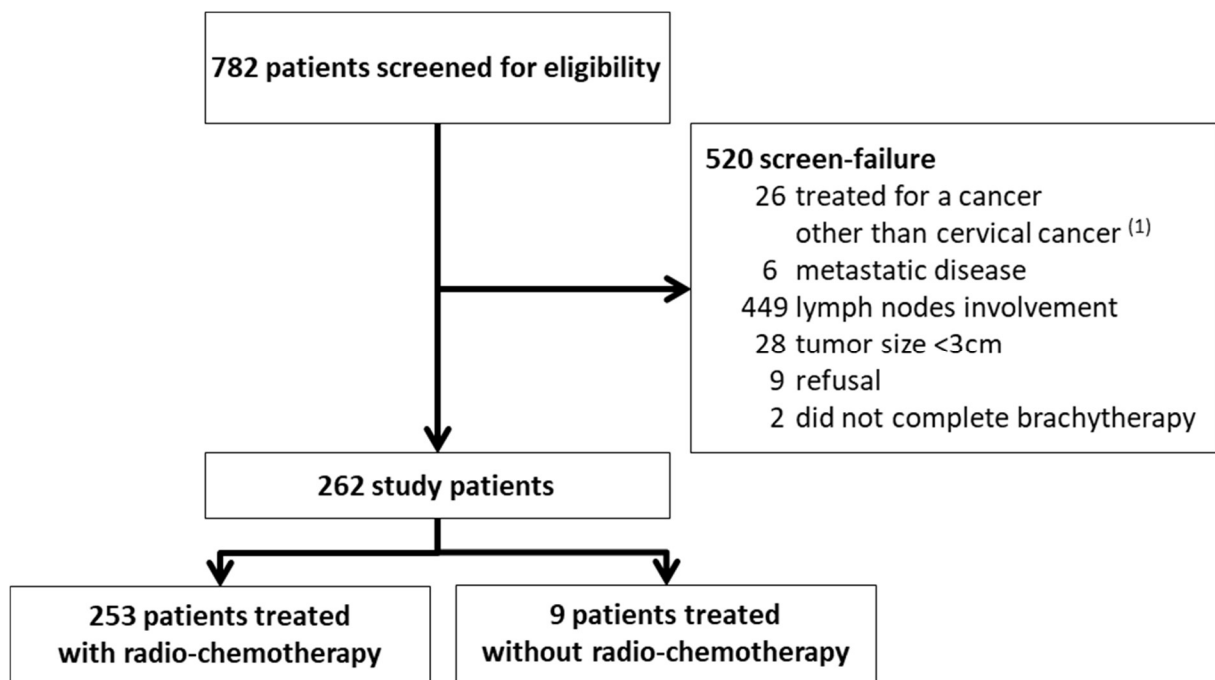
Protection Authority (CNIL), checking that patients did not object to the use of their clinical data for research purposes.

## 4 Results

### 4.1 Descriptive analysis

#### 4.1.1 Flowchart

A preselection was performed based on data from the Medical Information Department (MID) list related to the medicalization of information systems program (cervical cancer, brachytherapy), resulting in a list of 782 patients. This analysis included a total of 262 patients, while 520 patients were excluded for the following reasons: 455 had node invasion or metastasis, 28 had a tumour size <3cm, 26 were treated for cancer other than cervical cancer (21 endometrial cancers, 4 vaginal cancers, 1 vaginal melanoma), 9 refused consent, and 2 did not complete their IGABT due to anxiety attacks or loss of sight.



(1) 21 endometrial cancers, 4 vaginal cancers and 1 vaginal melanoma

Figure 8 Flow chart

#### 4.1.2 Description of patients at inclusion

We analysed 262 patients between January 2016 and December 2021: 253 (96,5%) patients treated with RCT followed by IGABT and 9 (3,5%) patients treated with preoperative BT followed by surgery. More than half of the population were in good general health, OMS PS was 0 for 174 (66.4%) patients. BMI were greater than 25kg/m<sup>2</sup> for 153 (58.4%) patients. The median age at diagnostic was 55 years old (IQR 24-88 years).

In this study, 138 (52.7%) of patients were smokers. Almost all patients (241) had at least one child (92%) and 47.7% had more than three children. (Table 1 below).

*Table 1: Baseline population characteristics*

Characteristics	All population N = 262	
<b>Age at diagnosis</b>		
Median - (Range)	55	(24; 88)
Mean - SD	55.1	14.6
<b>Smoking</b>		
No	124	47.3%
Yes	138	52.7%
<b>BMI class</b>		
Underweight: <18.5 kg/m <sup>2</sup>	24	9.2%
Normal weight: 18.5 to 25 kg/m <sup>2</sup>	85	32.4%
Overweight: 25 to 30 kg/m <sup>2</sup>	75	28.6%
Obesity: 33 to 39.9 kg/m <sup>2</sup>	66	25.2%
Morbid obesity: more than 40 kg/m <sup>2</sup>	12	4.6%
<b>OMS-PS</b>		
OMS 0	174	66.4%
OMS 1-2	88	33.6%
<b>Parity</b>		
0	21	8.0%
[1-2]	116	44.3%
>3	125	47,7%

### **4.1.3 Description of initial disease**

Metrorrhagia was the main symptom leading to the discovery of the disease in 190 (72.5%) patients. Histologically, 200 (76.3%) patients had epidermoid carcinoma and 56 (21.4%) had adenocarcinoma. The mean maximum tumour size was 46.2mm. The three most common FIGO 2018 stages were IIB (52.2%), IB2 (14.6%), and IB3 (13.4%) with 12.7% of patients being FIGO stage III or IV. Almost all patients underwent an initial MRI (98.9%), which showed parametrial involvement in 59.9% of patients.

For extension workup and nodal staging, initial PET-CT was performed in 97.3% of cases, and lumbo-aortic dissection was done in 75.80% of cases.

*Table 2: Initial disease characteristics*

Characteristics	All population N = 262	
<b>Disease characteristics</b>		
<b>Histological type</b>		
Epidermoid Carcinoma	200	76.3%
Adenocarcinoma	56	21.4%
Others	6	2.3%
<b>Maximum tumor size (mm) (MD = 3)</b>		
Median - (Range)	42	(30; 150)
Mean - SD	46.2	14.3
<b>2018 FIGO Staging (MD = 1)</b>		
IB2	38	14.6%
IB3	35	13.4%
IIA1	10	3.8%
IIA2	8	3.1%
IIB	137	52.5%
IIIA	6	2.3%
IIIB	13	5.0%
IVA	14	5.4%
<b>Discovery of the disease through</b>		
Metrorrhagia	190	72.5%
Pain	28	10.7%
Leucorrhoea	16	6.1%
Renal failure	4	1.5%
Others	16	6.1%
Screening	38	14.5%
<b>Initial MRI</b>		
<b>Initial MRI performed</b>		
Yes	259	98.9%
<b>Initial parametrial involvement (MD= 2)</b>		
Yes	154	59.9%
<b>Initial PET-CT (MD= 3)</b>		
No	7	2.7%
Yes	252	97.3%
<b>Lumbo-aortic lymph node dissection (MD = 2)</b>		
No	63	24.2%
Yes	197	75.8%



#### **4.1.4 Description of treatment**

Of patients who received with RCT followed by IGABT, 92.1% received concurrent chemotherapy, with a median of 5 courses. The most commonly administered chemotherapy was cisplatin for 209 (82.6%) patients.

EBRT was performed in another site for 153 (60.5%) patients. The median dose delivered to the pelvis was 45 Gy in 25 fractions of 1.8 Gy.

After EBRT, MRI at 45 Gy was performed in 195 (77.7%) patients. Out of these, 136 (72%) showed a reduction in their lesion size of more than 50% compared to the initial MRI, 47 (25%) had residual parametrial involvement, and 38 (20.2%) had a complete response.

IGABT was mainly high dose rate (HDR) for 245 (96.80%) patients, and 8 patients (3.2%) were treated with pulsed dose rate brachytherapy (PDR) between 2016 and 2018.

The most commonly used applicator is fletcher. Utrecht was utilized to apply interstitial needles for 56 (22,2%) patients. The median total dose delivered is 4 x 7 Gy in addition to external radiotherapy. Among patients treated with RCT followed by IGABT, the duration of treatment exceeded 50 days for 144 (60.8%) patients, 94 (68.6%) of them were from another centre.

For the 9 patients treated by preoperative BT followed by surgery all patients were treated with PDR brachytherapy. They received total median dose of 49 Gy and all patients were successfully operated.

**Table 3: Treatment characteristics**

Treatment	Patients treated with radio-chemotherapy N = 253		Patients treated without radio-chemotherapy N = 9		All population N = 262	
<b>Concurrent chemotherapy</b>						
Yes	233	92.1%	0	0%	233	88.9%
<b>Number of course (MD = 18)</b>						
Median - (Range)	5	(0; 6)	NA		5	(1; 6)
Mean - SD	4.4	1.6	NA		4.4	1.6
<b>Cisplatin (MD = 5)</b>						
No	39	15.4%	NA		48	18.3%
Yes	209	82.6%	NA		209	79.8%
<b>Carboplatin (MD = 6)</b>						
No	225	88.9%	NA		234	91.4%
Yes	22	8.7%	NA		22	8.6%
<b>Other chemotherapy (MD = 6)</b>						
No	242	95.7%	NA		251	95.8%
Yes	5	2.0%	NA		5	1.9%
<b>Radiotherapy</b>						
Yes	253	100%	0	0%		
<b>Radiotherapy center</b>						
COL	100	39.5%	NA			
Others	153	60.5%	NA			
<b>Dose delivered to the pelvic lymph nodes (Gy) (MD = 9)</b>						
Median - (Range)	45	(39.6; 50.4)	NA			
Mean - SD	45.4	1.3	NA			
<b>Radiotherapy fractions received (by session) (MD = 7)</b>						
Median - (Range)	25	(22; 28)	NA			
Mean - SD	25	0.7	NA			
<b>Dose delivered by fractions (Gy) (MD = 9)</b>						
Median - (Range)	1.8	(1.8; 2)	NA			
Mean - SD	1.8	0.1	NA			

COL = Centre Oscar Lambret; MD = Missing data; NA = Not applicable; RT: radiotherapy

**Table 3: Treatment characteristics (cont.)**

Treatment	Patients treated with radio-chemotherapy N = 253		Patients treated without radio-chemotherapy N = 9		All population N = 262	
<b>MRI at 45 Gy (MD=2) before the start of brachytherapy</b>						
Yes	195	77.7%	NA			
<b>Residual parametrial involvement (MD=7)</b>						
No	141	75.0%	NA			
Yes	47	25.0%	NA			
<b>Variation between MRI (MD = 7)</b>						
0%	2	1.1%	NA			
<50%	29	15.3%	NA			
50%	22	11.6%	NA			
>50%	136	72.0%	NA			
<b>Complete response after RT (MD = 7)</b>						
Yes	38	20.2%	NA			
No	150	79.8%	NA			
<b>Clinical exam Before brachytherapy</b>						
<b>Parametrial involvement</b>						
No	164	64.8%	9	100%	173	66.0%
Yes	89	35.2%	0	0%	89	34.0%
<b>Brachytherapy</b>						
<b>Brachytherapy type</b>						
PDR BCT	8	3.2%	9	100%	17	6.5%
HDR BCT	245	96.8%	0	0%	245	93.5%
<b>Brachytherapy performed with needles</b>						
No	197	77.9%	9	100%	206	78.6%
Yes	56	22.1%	0	0%	56	21.4%
<b>Total dose delivered</b>						
Median - (Range)	28	(26; 35)	49.8	(49.8; 50.4)	28	(26; 50.4)
Mean - SD	27.4	1.7	49.9	0.3	28	4.4
<b>Surgery</b>						
No	253	100%	0	0%	253	96.6%
Yes	0	0%	9	100%	9	3.4%
<b>Time between treatment phase</b>						
<b>Total duration of treatment &gt;50 days (MD = 16)</b>						
≤ 50 days	93	39.2%	4	44.4%	97	39.4%
> 50 days	144	60.8%	5	55.6%	149	60.6%

COL = Centre Oscar Lambret; MD = Missing data; NA = Not applicable; RT: radiotherapy

## **4.2 Efficacy**

DFS and local control, were performed on 256 patients because the event follow-up was missing for 6 patients (no follow-up after IGABT). OS was performed in the overall population. It was planned initially to compare efficacy of preoperative BT followed by surgery versus RCT and IGABT. However, this comparison was finally abandoned because of the limited number of patients treated with preoperative BT and surgery.

### **4.2.1 Median follow-up**

The median follow-up of patients calculated by the inverse Kaplan-Meier method (Schemper method) was 37.7 months (IQR 3.6-81.2). At the time of analysis, 214 patients were alive.

### **4.2.2 Disease free survival**

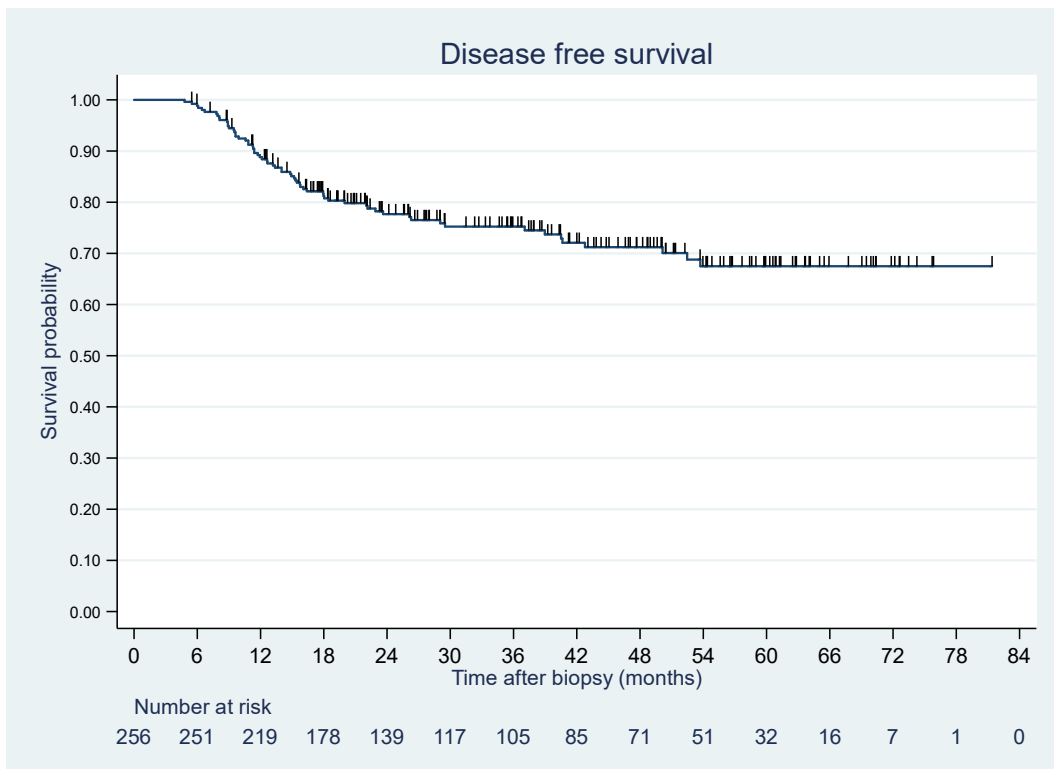
In the overall population, a total of 65 events were reported, corresponding to 31 local progressions/recurrences, including 20 local only and 11 combined (regional or metastasis), 24 non-local progressions or recurrences (including 18 metastatic patients without local or regional recurrence), and deaths without prior event.

Of the patients with metastatic recurrence alone (without local or regional recurrence) one had squamous cell carcinoma of the vulva, and one patient received stereotactic radiotherapy on a pulmonary nodule without histological prove. The occurrence of metastatic recurrence or second cancer is not clear for these two patients.

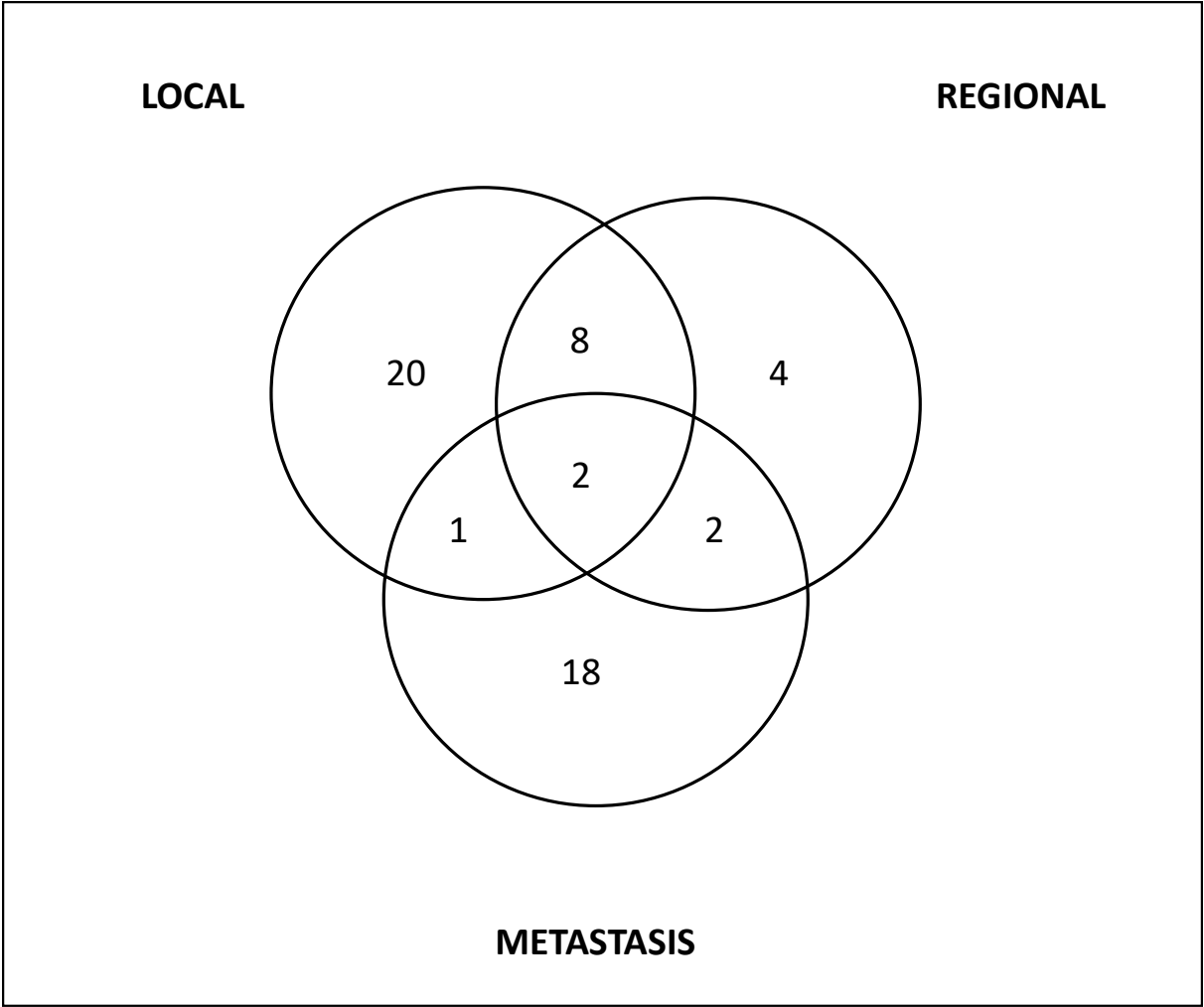
Disease free survival was at 1-year 88.8% (95%CI 84.2-92.1), at 3-year 75.2% (95%CI 69-80.4), at 5-year 67.5% (95%CI 59.6-74.1).

**Table 4: Disease free survival**

	<b>Patients treated with radio-chemotherapy N = 247</b>	<b>Patients treated without radio-chemotherapy N = 9</b>	<b>All population N = 256</b>
<b>Disease free survival</b>			
<b>Number of events</b>	63	2	65
Local progression or recurrence	19	1	20
Loco-regional progression or recurrence	8	0	8
Local and metastatic recurrence	1	0	1
Loco-regional and metastatic recurrence	2	0	2
Regional progression or recurrence	4	0	4
Metastatic recurrence	17	1	18
Regional and metastatic recurrence	2	0	2
Death without previous event	10	0	10
<b>Disease free survival rate</b>			
DFS at 1-year (95%CI)	88.4% (83.6-91.8)	100%	88.8% (84.2-92.1)
DFS at 3-year (95%CI)	74.9% (68.5-80.1)	88.9% (43.3-98.4)	75.2% (69.0-80.4)
DFS at 5-year (95%CI)	67.7% (59.6-74.5)	74.1% (28.9-93.0)	67.5% (59.6-74.2)



**Figure 9 Disease free survival for all population**



*Figure 10 Patterns of disease recurrences*

### 4.2.3 Cumulative incidence of Local control

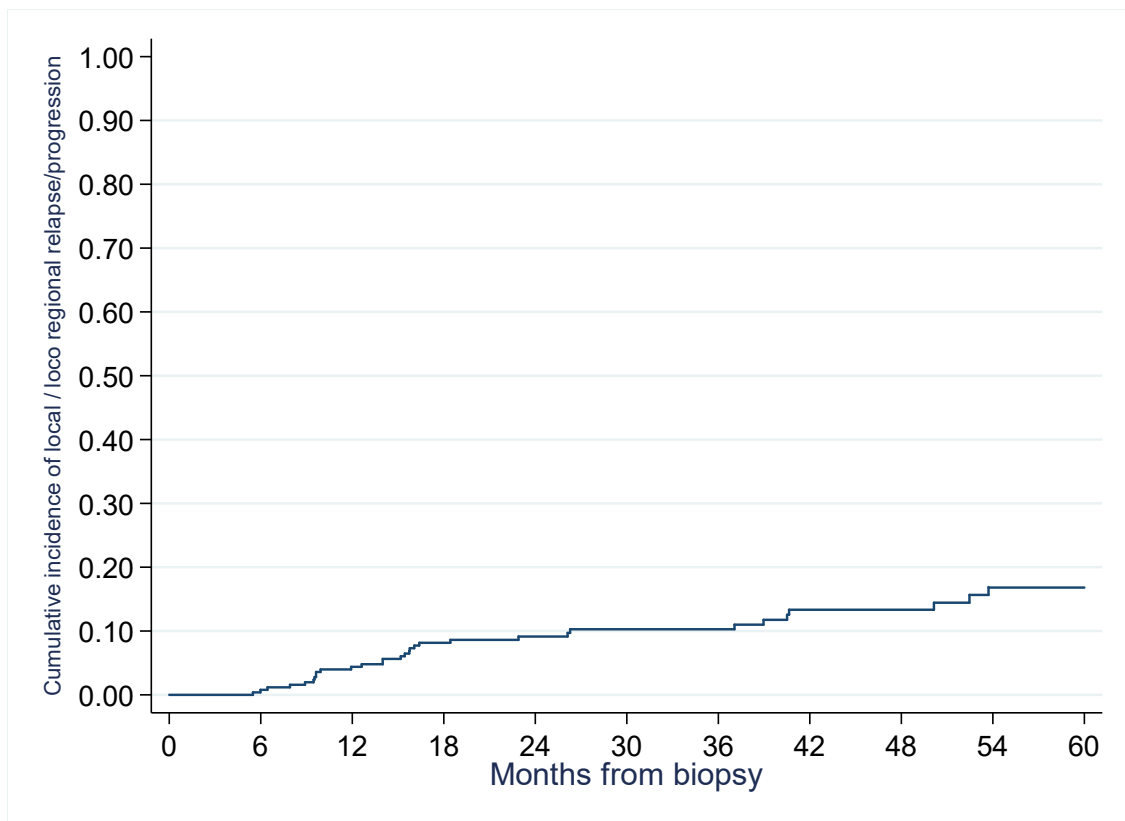
The figure (11) and table (5) below show the cumulative incidence of local control, which includes local, locoregional, and locometastatic progression or recurrence.

The 34 competitive events include death and all recurrence/progression other than local/locoregional or locometastatic.

In the overall population, there were 31 local events, including 12 cases of local progression and 19 cases of local recurrence. The cumulative incidence of local control at 1-year was 4.4% (95%CI 2.3-7.4), at 3-year 10.3% (95%CI 6.8-14.6), at 5-year 16.9% (95%CI 11.4-23.4).

*Table 5: Cumulative incidence of local control*

<b>Local control</b>	<b>Patients treated with radio-chemotherapy N = 247</b>	<b>Patients treated without radio-chemotherapy N = 9</b>	<b>All population N = 256</b>
<b>Number of events</b>	30	1	31
Local progression	12	0	12
Local recurrence	18	1	19
<b>Cumulative incidence of local or loco-regional progression/recurrence</b>			
at 1-year (95%CI)	4.6% (2.4-7.7)	-	4.4% (2.3-7.4)
at 3-year (95%CI)	9.5% (6.2-13.7)	-	10.3% (6.8-14.6)
at 5-year (95%CI)	16.7% (11.1-23.3)	14.3% (0.01-46.5)	16.9% (11.4-23.4)



*Figure 11 Cumulative incidence of local control - All population*

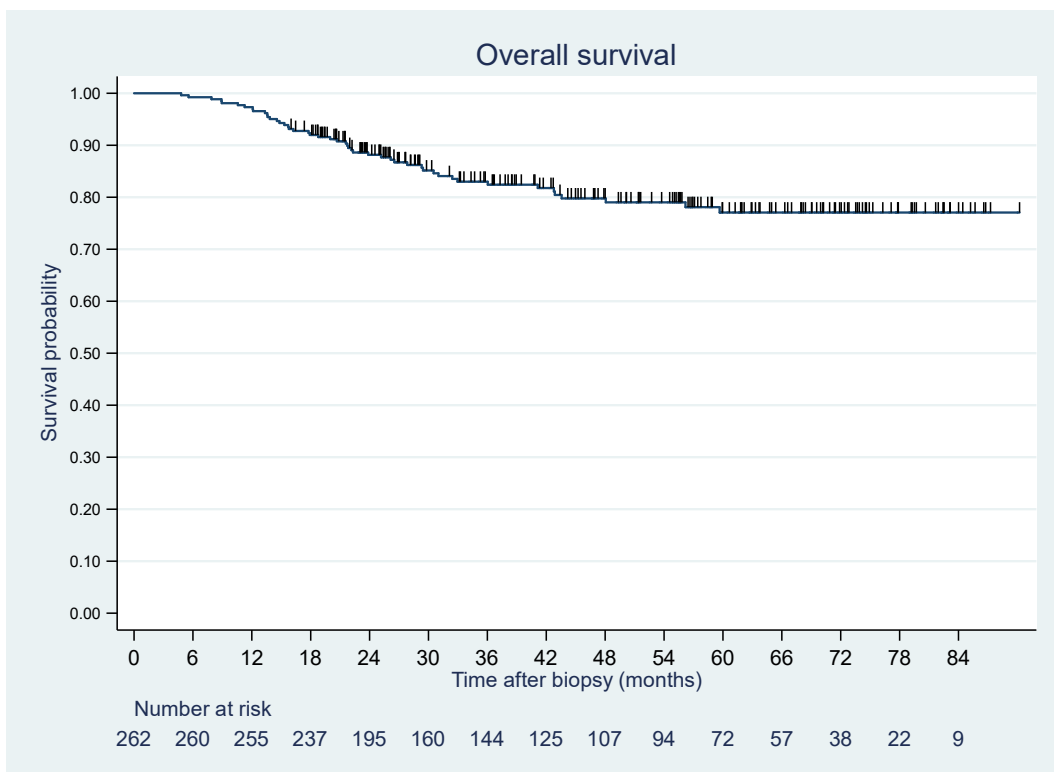
#### **4.2.4 Overall survival and Describing causes of death**

In the whole population, 48 deaths were reported. The overall survival rate at 1-year was 97.3% (95%CI 94.5-98.7%), at 3-year 82.3% (95%CI 77.4-87.3%) and at 5-year 77.1% (95%CI 70.3-82.5%). Among the causes of death, 26 were related to cancer, 2 were due to treatment, including septic shock after the implantation of BT applicators, and 20 were not related to the disease or treatment toxicity. Of these 20 patients, 6 were of advanced age at the time of death (90, 88, 87, 86, 85, and 81), which suggests that the death was due to natural causes, and 3 patients had cirrhosis with an advanced Child-Pugh score. One patient died of an infection unrelated to the disease or its treatment, and the causes of death for the 10 other patients were unknown.



**Table 6: Overall survival criteria**

	<b>Patients treated with radio-chemotherapy N = 253</b>	<b>Patients treated without radio-chemotherapy N = 9</b>	<b>All population N = 262</b>
<b>Number of deaths</b>	47	1	48
<b>Overall survival rate</b>			
OS at 1-year (95%CI)	97.2% (94.3-98.7)	100%	97.3% (94.5-98.7)
OS at 3-year (95%CI)	82.3% (76.5-86.8)	100%	82.3% (77.4-87.3)
OS at 5-year (95%CI)	76.9% (70.0-82.4)	87.5% (38.7-98.1)	77.1% (70.3-82.5)



**Figure 12 Overall survival all population**

#### 4.2.5 Prognostics factor of DFS

Prognostic factor analyses were performed on 247 patients who received RCT followed by IGABT, for whom follow-up events were not missing.

Univariate analysis identified factors significantly associated with disease-free survival (DFS)  $p < 0.20$ : WHO performance status, histological type, and lymph node dissection. In the multivariate model, age and WHO were not retained because they are associated with lymph node dissection. FIGO stage, which was not significant in the univariate analysis, was retained in the multivariate model because it is a known prognostic factor for the disease in the literature.

The final multivariate analysis identified 2 factors significantly associated with DFS  $p < 0.05$ : Adenocarcinoma histology is negatively associated with DFS: HR 1.89, 95%CI 1.09-3.30,  $p = 0.02$ ). Lumbo-aortic lymph node dissection was associated with better DFS: HR 0.32 (95%CI 0.19-0.53)  $p < 0.001$ . Of the 63 patients who didn't undergo lumbo-aortic lymph node dissection, 18 had recurrences, 8 locally, 10 metastases without local recurrence (2 hepatic, 3 peritoneal carcinosis, 1 pulmonary, 3 lumbo-aortic lymph node, one unknow), and 11 died. DFS was poorer in cases of advanced FIGO stage but the result was not significant: Stage I: HR 0.70 (95%CI 0.37-1.35)  $p = 0.37$ , Stage III-IV: HR 1.29 (95%CI 0.64-2.6),  $p = 0.37$ .

The radiotherapy Center (external .vs COL) was negatively associated with disease-free survival with an HR = 2.02 (95%CI 1.17-3.50),  $p = 0.01$ ). However, a comparison of the population was made according to center (external .vs COL) and showed that the populations were different. Patients from external center were in poorer general condition, had a more advanced FIGO stage, had less lumbo-aortic lymph node dissection, and the total duration of treatment was longer appendix 2.

A multivariate model included the effect of the total duration of treatment. The total treatment duration >50 days (vs ≤ 50 days) was negatively associated with disease-free survival HR = 2.74 (95%CI 1.40-5.36).

**Table 7: Prognostic factors for disease free survival**

	Disease free survival						
	event /N	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
<b>Age at diagnosis (HR by 10 years)</b>	63/247	1.34	(1.13-1.61)	0.001			
<b>OMS-PS</b>				0.03			
OMS 0	35/165	1					
OMS 1-2	28/82	1.80	(1.09-2.95)				
<b>Histological type</b>				0.06			0.02
Epidermoid Carcinoma	42/191	1			1		
Adenocarcinoma/Others	21/56	1.65	(0.98-2.78)		1.89	(1.09-3.30)	
<b>2018 FIGO Staging (N = 246)</b>				0.31			0.37
Stage I	12/64	0.65	(0.34-1.24)		0.70	(0.37-1.35)	
Stage II	41/151	1			1		
Stade III/IV	10/31	1.20	(0.60-2.40)		1.29	(0.64-2.62)	
<b>Lymph node dissection (N = 237)</b>				<0.001			<0.001
No	25/57	1			1		
Yes	35/180	0.33	(0.19-0.55)		0.32	(0.19-0.53)	
<b>Total duration of treatment (N = 226)</b>							0.003
≤ 50 days	11/91				1		
> 50 days	47/142				2.74	(1.40-5.36)	

### 4.3 Safety

Safety analyses were conducted on the 253 patients who underwent RCT followed by IGABT. Table 8 below presents the complications that occurred during treatment. The CTCAE vs 5 classification was only used to grade cystitis and rectitis.

Regarding acute toxicities, 216 (86.4%) patients suffered from at least one acute complication, 149 with rectitis (59.6%) being the most frequent, including 2.4% of grade 3, followed by 96 cystitis (38.4%) and pain 77 (30.9%).

For chronic toxicities, 193 (83.9%) patients experienced at least one chronic complication. In our study, chronic pain was reported by 57 patients (24.8%), chronic sexual dysfunction by 58 patients (25.5%), and chronic synechia by 102 patients (44.3%). Additionally, 15 patients (6.5%) had fistula. In these 15 patients, 7 had local progression or recurrence progression, making it difficult to distinguish between a fistula due to tumour progression or radiation. According to the CTCAE, 27 patients (11.79%) had a chronic grade 2 or higher toxicity. Late grade 3 rectitis or cystitis toxicities affected 1.3% and 0.9% of patients, respectively.

**Table 8: Acute and chronic toxicities**

Characteristics (N=253)		Toxicities			
At least one event, n (%)		240 96.80%			
Acute toxicities (MD=3)		Late toxicities (MD = 23)			
At least one event, n (%)		216	86.40%	At least one event, n (%)	
Acute pain		77	30.90%	Chronic pain	
Acute rectitis		149	59.60%	Chronic rectitis	
• Gr 1		94	37.60%	• Gr 1	
• Gr 2		49	19.60%	• Gr 2	
• Gr 3		6	2.40%	• Gr 3	
Acute cystitis		96	38.40%	Chronic cystitis	
• Gr 1		68	27.70%	• Gr 1	
• Gr 2		25	10.40%	• Gr 2	
• Gr 3		1	0.40%	• Gr 3	
Acute sexual dysfunction		24	9.60%	Chronic sexual dysfunction	
Acute urinary incontinence		18	7.20%	Chronic urinary incontinence	
Acute anal incontinence		2	0.80%	Chronic anal incontinence	
Acute synechia		24	9.60%	Chronic synechia	
Acute fistula		4	1.70%	Chronic fistula	
				193	83.90%
				57	24.80%
				51	22.20%
				34	14.80%
				14	6.10%
				3	1.30%
				30	13.00%
				20	8.70%
				8	3.50%
				2	0.90%
				58	25.20%
				38	16.50%
				3	1.30%
				102	44.30%
				15	6.50%

## 5 Discussion

There is no consensus on the management of non-lymph node invasive (N0) cervical cancer with tumour size between 3-4 cm. International guidelines [31,53] consider different treatment options for early-stage cervical cancer, including combinations of surgery, radiotherapy, brachytherapy, and neoadjuvant/adjuvant treatment.

In this sense, a prospective randomized trial Landoni and al [28], comparing surgery to radiotherapy alone for FIGO IB-IIA stage cervical cancer found no significant difference at 5-year overall survival. Additionally, in this trial, about two-thirds of patients in the surgical group received adjuvant radiotherapy due to unfavourable prognostic factors such as: tumour size, LVSI, parametrial involvement, positive surgical margin. Therefore, the morbidity of surgery and postoperative radiotherapy was added. Consequently, in some patients treated with surgery, postoperative irradiation could potentially have been avoided if preoperative BT had been used as neoadjuvant treatment. BT is considered in France as a therapeutic option. The main objective of preoperative BT is to optimize local control by minimizing the need for postoperative EBRT due to unfavourable histological results. However, preoperative BT followed by hysterectomy appears to be insufficient when the tumour size is  $\geq 3$ cm.[29,30]

Indeed, some studies suggest that a size  $\geq 3$  cm justifies intensification of treatment and these patients are treated as locally advanced cervical cancers i.e., with RCT and IGABT. In the RetroEMBRACE study, RCT followed by IGABT for stage IB (FIGO 1994) cervical cancer led to excellent locoregional control (At 5 years local control was 98%, pelvic control 96%, and OS 83%) with limited morbidity (intestinal G3-4 was 8%, urinary 7%). In cervical cancers without lymph node involvement of stage IB (FIGO 1994), it can be considered equivalent to surgery in terms of oncological outcomes.

Therefore in tumours with unfavourable pre-treatment characteristics, chemoradiation is the first choice to avoid combining surgery with adjuvant therapy [53].

In our center after publication of *Escande and al*, *Bataille and al*, *Serouart and al*, we changed our practices, to manage tumours  $\geq 3\text{cm}$  N0 using RCT followed by IGABT. This retrospective monocentric study evaluated the efficacy (DFS, OS, local control) and safety of this treatment.

Between January 2016 and December 2021, 262 patients were included, 9 patients treated by preoperative BT followed by hysterectomy and 253 treated with RCT (weekly intravenous cisplatin  $40\text{ mg/m}^2$ , 5–6 cycles, 1 day per cycle, plus 45–50 Gy external-beam radiotherapy delivered in 1.8–2 Gy fractions) followed by IGABT. The mean maximal tumour size was 46mm. More than half of the patients had stage IIB (FIGO 2018). Our study reflecting a real-life population with comorbidities and older patients.

We showed an excellent local control with a median follow-up of 37.7 months. In all population cumulative incidence of local control at 1-year was 4.4% at 3-year 10.3%, at 5-year 16.9%. DFS at 1-year was 88.8%, at 3-year 75.2%, DFS at 5-year 67.5%. OS at 1-year 97.3%, OS at 3-year 82.3%, OS at 5-year 77.1%.

Analysis of safety showed that the most frequent acute toxicities were rectitis (59.6%) including 2.4% of grade 3 then cystitis 38.4% then pain 30.9%. Late grade 3 rectitis or cystitis and fistula toxicities affected 1.3%, 0.9%, 6.5% of patients respectively. A quarter of the patients (25.2%) have chronic sexual dysfunction.

Multivariate analyses revealed that poor DFS was associated with adenocarcinoma HR 1.89. Favourable DFS was associated with lumbo-aortic lymph node dissection HR 0.33.

To compare with the literature, EMBRACE reported the following findings at a median follow-up of 51 months: at 5-year local control is 92%, grade 3-5 morbidity is 6,8% for genitourinary events, 8,5% for gastrointestinal events, and 3,2% for fistulae. If we compare the FIGO IIB stage which is the most represented in our study and in EMBRACE at 5-year the local control is 91%, DFS 73%, and OS 78%.

In RetroEMBRACE the 3/5-year actuarial LC, OS were 91%/89%, 74%/65%. Actuarial 5-year G3-G5 morbidity was 5%, 7%, 5% for bladder, gastrointestinal tract, vagina.

The strengths of our retrospective study are its large size, the inclusion criteria focusing only on the primary tumour classification (size, invasion of parametrial or pelvic organs/structures). Patients with initial lymph node involvement were excluded.

There are few studies in the literature that evaluate the management of patients with  $\geq 3$ cm N0 cervical cancer by RCT followed by IGABT. We have a long median follow-up, and given that cervical cancer mainly recurs within the first 2 years, we have enough follow-up and events to be representative.

The critics that can be made about our analysis are its retrospective and monocentric, which implies biases. Toxicities are likely to be underestimated due to the limited data available in the patient records. Initially, a comparison of the two strategies (preoperative BT followed by surgery versus RCT followed by IGABT) was planned for patients with a tumour size between 3-4cm N0. However, due to the small number of patients in the preoperative BT followed by surgery arm, this comparison could not be made. We are currently conducting a supplementary analysis to update the article with the contribution of dosimetric data and its impact on the efficacy and toxicity of our patient management.



This study offers perspectives on our practices. It would be interesting to incorporate computerized questionnaires into medical follow-up appointments, which would assess toxicities, and to also consider implementing self-reported quality of life assessments.

Patients who received EBRT outside of our center, had significantly longer treatment times, which have been shown to have a negative impact on disease-free survival rates. Therefore, it is imperative to improve communication and coordination with regional radiotherapy centers to minimize total treatment duration and improve patient outcomes.

Although current practice is shifting towards de-escalation of lumbo-aortic dissection, patients who had a lymph node dissection showed better disease-free survival (DFS).

We can question if patients with a better prognosis, such as FIGO IB2 (2018) squamous cell carcinoma, are overtreated with EBRT with significant toxicities.

Out of all events, 18 patients had distant recurrence with the presence of metastases without pelvic or local recurrence. This may suggest that in a selected population, adjuvant systemic treatment may be beneficial.

**In conclusion** patients treated by RCT and IGABT for cervical cancer  $\geq 3\text{cm}$  N0, presents an excellent local control. However, this treatment is not without toxicities that could be reduced by better selection of patients with better prognosis and consideration of reducing external beam radiation dose. There is potential for improvement in our management, such as the management of toxicities and shortening the total time to treatment.

## 7 Conclusion en Français

Notre centre, a modifié ses pratiques dans le traitement des cancers du col utérin. Les tumeurs  $\geq 3\text{cm}$  N0 sont désormais traitées par radio-chimiothérapie puis curiethérapie. Cette étude rétrospective monocentrique a évalué l'efficacité (DFS, OS, contrôle local) et la sécurité de ce traitement sur 262 patients entre janvier 2016 et décembre 2021. Sur un suivi médian de 37.7 mois, les résultats ont montré un excellent contrôle local et des taux élevés de DFS et OS à 1, 3 et 5 ans.

Les toxicités tardives touchant la rectite, cystite ainsi que les fistules semblent acceptables mais sont sous-estimées dans cette étude rétrospective. Les analyses multivariées ont révélé que la survie sans récurrence était péjorativement associée à l'adénocarcinome. A l'inverse une amélioration de la survie sans récurrence était associée au curage ganglionnaire lombo aortique. Un temps total de traitement supérieur à 50 jours est préjudiciable à la survie sans progression.

Une analyse complémentaire est en cours afin de mettre à jour l'article en y incluant les données dosimétriques et leur impact sur l'efficacité et la toxicité dans notre prise en charge.

Cette étude souligne des pistes d'amélioration pour nos pratiques, notamment en intégrant des questionnaires informatisés automatisés évaluant les toxicités lors des consultations de suivi médical, ainsi que des auto-questionnaires sur la qualité de vie. De plus, il est recommandé de renforcer la communication et la coordination avec les centres de radiothérapie régionaux pour raccourcir la durée totale du traitement et améliorer les résultats oncologiques. Cependant, il est important de prendre en compte que certaines patientes peuvent être surtraitées, ce qui peut entraîner des toxicités significatives.

## 8 Liste des tables

Table 1: Baseline population characteristics.....	38
Table 2: Initial disease characteristics .....	40
Table 3: Treatment characteristics .....	42
Table 4: Disease free survival .....	45
Table 5: Cumulative incidence of local control.....	47
Table 6: Overall survival criteria .....	49
Table 7: Prognostic factors for disease free survival .....	51
Table 8: Acute and chronic toxicities .....	53

## 9 Liste des figures

Figure 1 Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020 selon Globocan [1].....	7
Figure 2 Nombre de nouveaux cas de cancers en 2020 chez les femmes dans le monde selon Globocan [1].....	8
Figure 3 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus [11].....	11
Figure 4 Localisation anatomique de l'origine du cancer du col de l'utérus et progression d'un col de l'utérus normal à un carcinome épidermoïde invasif médié par le VPH [12].....	11
Figure 5 Illustration de la classification FIGO 2018 [24] .....	14
Figure 6 Exemple d'une délimitation du CTVt selon EMBRACE II [35] .....	19
Figure 7 Exemple d'applicateurs utilisés au Centre Oscar Lambret .....	21
Figure 8 Flow chart.....	37
Figure 9 Disease free survival for all population .....	45
Figure 10 Patterns of disease recurrences .....	46
Figure 11 Cumulative incidence of local control - All population.....	48
Figure 12 Overall survival all population .....	49

## 10 Références

- [1] Cancer today n.d. <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed February 1, 2023).
- [2] SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Col de l'utérus n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-col-de-l-uterus> (accessed March 1, 2023).
- [3] GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3160954/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3160954/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe) (accessed February 1, 2023).
- [4] Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons) (accessed February 1, 2023).
- [5] Dépistage du cancer du col de l'utérus. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1501380/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1501380/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus) (accessed February 3, 2023).
- [6] Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus> (accessed February 3, 2023).
- [7] Facteurs de risque - Cancer du col de l'utérus n.d. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Facteurs-de-risque#toc-les-autres-facteurs-de-risque> (accessed May 23, 2023).
- [8] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155:28–44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>.
- [9] Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995;76:1888–901. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951115\)76:10+<1888::AID-CNCR2820761305>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951115)76:10+<1888::AID-CNCR2820761305>3.0.CO;2-H).
- [10] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>.
- [11] Cancer du col de l'utérus n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (accessed February 3, 2023).
- [12] Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res* 2022;13:200238. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>.
- [13] Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J, Fischerova D, Werner HMJ. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Curr Oncol Rep* 2019;21:77. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0824-0>.
- [14] Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Fokdal L, Sturdza A, et al. Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging - An analysis from the EMBRACE study. *Gynecol Oncol* 2020;159:136–41. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.007>.

- [15] Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Marques H, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;142:413–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.002>.
- [16] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13:e212-220. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70011-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70011-6).
- [17] Xiu Y-T, Meng F-X, Wang Z, Zhao K-K, Wang Y-L, Chen Z-S, et al. Prognostic factors for IB2-IIIB cervical cancer patients treated by radiation therapy with high-dose-rate brachytherapy in a single-institution study. *J Contemp Brachytherapy* 2022;14:332–40. <https://doi.org/10.5114/jcb.2022.118674>.
- [18] Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2003;14:1511–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg412>.
- [19] Katanyoo K, Sanguanrungsirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:292–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.034>.
- [20] Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, et al. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2020;40:1807–22. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200013>.
- [21] Hong JC, Foote J, Broadwater G, Sosa J, Gaillard S, Havrilesky L, et al. Total Treatment Duration for Cervical Cancer: Is 55 Days Still the Goal in the Era of Concurrent Chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S15. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.050>.
- [22] Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:441–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.014>.
- [23] 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 Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2019;145:129–35. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12749>.
- [24] FIGO Classification 2009 - Cervix uteri n.d. <https://www.imaios.com/en/e-cases/imaios/classifications-in-radiology-medical-imaging/figo-classification-2009-cervix-uteri> (accessed February 3, 2023).
- [25] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.019>.
- [26] 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18:1606–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>.
- [27] 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* 1999;73:177–83. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>.

[28] 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* 2017;28:e34. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e34>.

[29] Escande A, Gouy S, Mazon R, Bentivegna E, Bacorro W, Maroun P, et al. Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2017;144:541–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.026>.

[30] 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* 2020;30:181–6. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000617>.

[31] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Meder CH, 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. *Radiother Oncol* 2018;127:404–16. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003>.

[32] Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39:3682–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02530>.

[33] ICRU Report 89, Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix – ICRU n.d. <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/> (accessed February 19, 2023).

[34] Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2011;79:348–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.075>.

[35] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.

[36] Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1083–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.017>.

[37] Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>.

[38] Majercakova K, Pötter R, Kirisits C, Banerjee S, Sturdza AE, Georg P, et al. Evaluation of planning aims and dose prescription in image-guided adaptive brachytherapy and radiochemotherapy for cervical cancer: Vienna clinical experience in 225 patients from 1998 to 2008. *Acta Oncol Stockh Swed* 2015;54:1551–7.

<https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1063783>.

[39] Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007563.pub2>.

[40] Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:538–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30753-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1).

[41] Kamran SC, Manuel MM, Cho LP, Damato AL, Schmidt EJ, Tempny C, et al. Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017;145:284–90. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.004>.

[42] Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, Beriwal S, Bhatia SK, Lee Burnett O, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:320–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.005>.

[43] Chargari C, Renard S, Espenel S, Escande A, Buchheit I, Ducassou A, et al. La radiothérapie stéréotaxique peut-elle remplacer la curiethérapie pour les cancers du col utérin localement évolués ? Positionnement de la Société française de radiothérapie oncologique. *Cancer/Radiothérapie* 2020;24:706–13. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.05.003>.

[44] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2006;78:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>.

[45] Mazon R, Petit C, Rivin E, Limkin E, Dumas I, Maroun P, et al. 45 or 50 Gy, Which is the Optimal Radiotherapy Pelvic Dose in Locally Advanced Cervical Cancer in the Perspective of Reaching Magnetic Resonance Image-guided Adaptive Brachytherapy Planning Aims? *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2016;28:171–7. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.10.008>.

[46] Collaboration (CCCMAC) C for CCM. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008285>.

[47] Veerasarn V, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Suntornpong N, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, et al. A randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: preliminary results. *Gynecol Oncol* 2007;104:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.045>.

[48] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:1548–55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985>.

[49] da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, Aranha AS, Dias Genta MLN, Miranda VC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by



Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:3124–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00674>.

[50] Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, Massuger L, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019;37:5503–5503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.5503](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5503).

[51] Mileskin LR, Moore KN, Barnes E, Gebiski V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *J Clin Oncol* 2021;39:LBA3–LBA3. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.LBA3](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA3).

[52] Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M, Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528–35. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.001>.

[53] Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv72–83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.

[54] Kaufman RH, Topek NH, Wall JA. Late irradiation changes in vaginal cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:859–66. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)33432-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)33432-3).

[55] Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;120:428–33. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011>.

[56] Serouart B, Cordoba A, Martinez-Gomez C, Bogart E, Le Deley MC, Leblanc É, et al. Results of a 20 Year Retrospective Analysis of Early-Stage Cervical Cancer: Should 3 cm Be Considered the New Ariadne’s Thread in Early Cervical Cancer Treatment? *Cancers* 2023;15:1570. <https://doi.org/10.3390/cancers15051570>.

[57] Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, Grover S, Lavanya G, Rai B, et al. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2021;160:273–84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.010>.

# 11 Annexes

## 11.1 Annexe 1 : Complete Baseline characteristics

Characteristics	Patients treated with radio-chemotherapy N = 253		Patients treated without radio-chemotherapy N = 9		All population N = 262	
<b>Age at diagnosis</b>						
Median - (Range)	56	(24; 88)	50	(31; 71)	55	(24; 88)
Mean - SD	55.2	14.7	51.8	12.7	55.1	14.6
<b>Smoking</b>						
No	119	47.0%	5	55.6%	124	47.3%
Yes	134	53.0%	4	44.4%	138	52.7%
<b>Drinking</b>						
No	217	85.8%	8	88.9%	225	85.9%
Yes	36	14.2%	1	11.1%	37	14.1%
<b>BMI class</b>						
Underweight: <18.5 kg/m <sup>2</sup>	24	9.5%	0	0.0%	24	9.2%
Normal weight: 18.5 to 25 kg/m <sup>2</sup>	80	31.6%	5	55.6%	85	32.4%
Overweight: 25 to 30 kg/m <sup>2</sup>	73	28.9%	2	22.2%	75	28.6%
Obesity: 33 to 39.9 kg/m <sup>2</sup>	64	25.3%	2	22.2%	66	25.2%
Morbid obesity: more than 40 kg/m <sup>2</sup>	12	4.7%	0	0.0%	12	4.6%
<b>OMS-PS</b>						
OMS 0	167	66.0%	7	77.8%	174	66.4%
OMS 1-2	86	34.0%	2	22.2%	88	33.6%
<b>Parity</b>						
0	21	8.3%	0	0.0%	21	8.0%
[1-2]	110	43.5%	6	66.7%	116	44.3%
[3-4]	85	33.6%	3	33.3%	88	33.6%
[5+]	37	14.6%	0	0.0%	37	14.1%
<b>Previous thromboembolic events</b>						
No	246	97.2%	9	100.0%	255	97.3%
Yes	7	2.8%	0	0.0%	7	2.7%
<b>NIDDM</b>						
No	220	87.0%	8	88.9%	228	87.0%
Yes	33	13.0%	1	11.1%	34	13.0%
<b>Arterial hypertension</b>						
No	166	65.6%	8	88.9%	174	66.4%
Yes	87	34.4%	1	11.1%	88	33.6%
<b>History of cervical cancer</b>						
No	246	97.2%	8	88.9%	254	96.9%
Yes	7	2.8%	1	11.1%	8	3.1%
<b>Disease characteristics</b>						
<b>Histological type</b>						
Epidermoid Carcinoma	195	77.1%	5	55.6%	200	76.3%

Characteristics	Patients treated with radio-chemotherapy N = 253		Patients treated without radio-chemotherapy N = 9		All population N = 262	
Adenocarcinoma	53	20.9%	3	33.3%	56	21.4%
Others	5	2.0%	1	11.1%	6	2.3%
<b>SCC elevation</b>						
Negative	40	43.0%	3	100.0%	43	44.8%
Positive	53	57.0%	0	0.0%	53	55.2%
Missing data	160		6		166	
<b>Maximum tumour size (mm) (MD = 3)</b>						
Median - (Range)	42	(30; 150)	35	(30; 36)	42	(30; 150)
Mean - SD	46.7	14.4	33.3	2.3	46.2	14.3
<b>2018 FIGO Staging (MD = 1)</b>						
IB2	31	12.3%	7	77.8%	38	14.6%
IB3	35	13.9%	0	0.0%	35	13.4%
IIA1	8	3.2%	2	22.2%	10	3.8%
IIA2	8	3.2%	0	0.0%	8	3.1%
IIB	137	54.4%	0	0.0%	137	52.5%
IIIA	6	2.4%	0	0.0%	6	2.3%
IIIB	13	5.2%	0	0.0%	13	5.0%
IVA	14	5.6%	0	0.0%	14	5.4%
<b>Discovery of the disease through</b>						
Metrorrhagia	184	72.7%	6	66.7%	190	72.5%
Pain	27	10.7%	1	11.1%	28	10.7%
Leucorrhoea	16	6.3%	0	0.0%	16	6.1%
Renal failure	4	1.6%	0	0.0%	4	1.5%
Others	16	6.3%	0	0.0%	16	6.1%
Screening	36	14.2%	2	22.2%	38	14.5%
<b>Initial MRI</b>						
<b>Initial MRI performed</b>						
Yes	250	98.8%	9	100.0%	259	98.9%
<b>Hydronephrosis (MD = 2)</b>						
Yes	21	8.5%	0	0.0%	21	8.2%
<b>Extension to the bladder (MD = 2)</b>						
Yes	13	5.2%	0	0.0%	13	5.1%
<b>Extension to the rectum (MD = 2)</b>						
Yes	4	1.6%	0	0.0%	4	1.6%
<b>Initial parametrial involvement (MD= 2)</b>						
Yes	154	62.1%	0	0.0%	154	59.9%
<b>Initial PET-CT (MD= 3)</b>						
No	3	1.2%	4	44.4%	7	2.7%
Yes	247	98.8%	5	55.6%	252	97.3%
<b>Lymph node dissection (MD = 2)</b>						
No	62	24.7%	1	11.1%	63	24.2%
Yes	189	75.3%	8	88.9%	197	75.8%

MD: Missing data

NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus  
 SCC: squamous cell carcinoma  
 HDR BCT: high dose rate brachytherapy  
 PDR BCT: Pulsed dose rate brachytherapy

## 11.2 Annexe 2: Characteristics by radiotherapy center

	COL		Others		p-value
<b>Age at diagnosis (MD = 9)</b>					0.01
Median - (Range)	50	(24; 88)	56	(30; 88)	
Mean - SD	51.8	14.9	56.8	14.1	
<b>OMS-PS</b>					0.02
OMS 0	75	75.0%	92	60.1%	
OMS 1-2	25	25.0%	61	39.9%	
<b>Histological type</b>					0.12
Epidermoid Carcinoma	72	72.0%	123	80.4%	
Adenocarcinoma/Others	28	28.0%	30	19.6%	
<b>2018 FIGO Staging (MD = 1)</b>					0.10*
Stage I	33	33.0%	33	21.7%	
Stage II	57	57.0%	96	63.2%	
Stade III/IV	10	10.0%	23	15.1%	
<b>Concurrent chemotherapy</b>					0.67
No	7	7.0%	13	8.5%	
Yes	93	93.0%	140	91.5%	
<b>Lymph node dissection (MD=2)</b>					0.02
No	17	17.0%	45	29.8%	
Yes	83	83.0%	106	70.2%	
<b>Total duration of treatment &gt;50j (MD = 16)</b>					0.01
<=50 days	50	50.0%	43	31.4%	
>50 days	50	50.0%	94	68.6%	

**AUTEUR : Nom :** SAYADI      **Prénom :** Diane

**Date de Soutenance :** 23/06/2023

**Titre de la Thèse :** Evaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge du cancer du col utérin  $\geq 3$  cm sans atteinte ganglionnaire, depuis la mise en place de la stratégie multimodale par radiochimiothérapie et curiethérapie.

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Oncologie

**DES :** Oncologie option précoce radiothérapie

**Mots-clés :** cancer du col de l'utérus, radiothérapie, curiethérapie, contrôle local

**Contexte :** La taille tumorale  $\geq 3$  cm a été identifiée comme un facteur pronostique défavorable ce qui justifie une intensification du traitement par radiochimiothérapie et curiethérapie.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus  $\geq 3$  cm N0, M0, ainsi que d'identifier les facteurs pronostiques.

**Méthodologie :** Cette étude est rétrospective et monocentrique. Les critères d'inclusion sont : âge  $\geq 18$  ans, carcinome du col de l'utérus confirmé par biopsie, taille tumorale  $\geq 3$  cm, N0, M0. Entre janvier 2016 et décembre 2021, 253 patientes ont été incluse et traitées par radiochimiothérapie RCT (cisplatine intraveineuse hebdomadaire 40 mg/m<sup>2</sup>, 5-6 cycles, 1 jour/cycle, associée à une radiothérapie de 45-50 Gy en fractions de 1,8-2 Gy), suivie d'une curiethérapie adaptative guidée par imagerie intracavitaire/interstitielle (IGABT) 4 x 7 Gy sur le volume cible clinique à haut risque.

**Résultats :** Le suivi médian était de 37,7 mois. Dans l'ensemble de la population, la survie sans progression (DFS) à 1 an était de 88,8% (IC 95% 84,2-92,1), à 3 ans de 75,2% (IC 95% 69,0-80,4) et à 5 ans de 67,5% (IC95% 59,6-74,2). La survie globale (OS) à 1 an était de 97,3% (IC 95% 94,5-98,7), à 3 ans de 82,3% (IC 95% 77,4-87,3) et à 5 ans de 77,1% (IC 95% 70,3-82,5). L'incidence cumulative du contrôle local à 1 an était de 4,4% (IC95% 2,3-7,4), à 3 ans de 10,3% (IC95% 6,8-14,6) et à 5 ans de 16,9% (IC95% 11,4-23,4). Les toxicités aiguës les plus fréquentes étaient la rectite (59,6%) incluant 2,4% de grade 3, suivie de la cystite (38,4%) et des douleurs (30,9%). Les toxicités tardives de grade 3, telles que la rectite, la cystite et les fistules, ont touché respectivement 1,3%, 0,9% et 6,5% des patientes. Un quart des patientes (25,2%) ont présenté des troubles sexuels chroniques.

Les analyses multivariées ont retrouvé que l'adénocarcinome est associé à une DFS défavorable avec un HR=1,89, (IC 95% 1,09-3,30), p = 0,02. En revanche une DFS favorable était associée au curage ganglionnaire lomboaortique HR=0,32, (IC 95% 0,19-0,53), p < 0,001.

**Conclusion :** Les patientes traitées RCT et IGABT pour un cancer du col de l'utérus  $\geq 3$  cm N0 présentent un excellent contrôle local. Le curage ganglionnaire lomboaortique semble avoir un bénéfice sur la DFS.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric Lartigau

**Assesseurs :** Madame le Docteur Stéphanie Bécourt

Monsieur le Docteur Fabrice Narducci

**Directeur :** Monsieur le Docteur Abel Cordoba largo

