

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Présentée et soutenue publiquement le 7 mars 2025 à 16 heures
au Pôle Recherche

par Grégoire LAURENT DELANGHE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Eric LARTIGAU*

Assesseurs :

Monsieur le Docteur *Fabrice NARDUCCI*

Monsieur le Docteur *Alexandre ESCANDE*

Madame le Docteur *Hortense CHEVALIER*

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.

Liste des abréviations et sigles

AUC	Aire sous la courbe
BDD	Curiethérapie à bas débit de dose
CTV-T/N	Clinical target volume tumoral/nodal
EQD2	EQuivalent Dose in 2-Gy fractions
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GTV-T/N	Gross tumour volume tumoral/nodal
HAS	Haute Autorité de santé
HDD/HDR	Curiethérapie à haut débit de dose
HPV	Papillomavirus humain
HR-CTV	Clinical target volume high risk
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IR-CTV	Clinical target volume intermediate risk
OAR	Organes à risque
PDR	Curiethérapie à bas débit pulsé
PTV-T/N	Planning target volume tumoral/nodal
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCT	Radiochimiothérapie
TDM	Tomodensitométrie / scanner
TEP-TDM	Tomographie par émission de positons
VIH	Virus d'immunodéficience humaine

Sommaire

I. INTRODUCTION	6
1. Données épidémiologiques	6
1. Facteurs de risque et politiques de prévention nationales	7
2. Facteurs pronostiques	9
3. Démarche diagnostique du cancer de col utérin	10
4. Place du TEP-TDM et indication de staging chirurgical	11
5. Modalités de traitement pour les cancers de col utérin avec extension ganglionnaire	13
5.1. La radiothérapie externe	13
5.2. Le curage para-aortique	17
5.3. La curiethérapie	18
5.4. Prescription et doses pour la radiothérapie externe et curiethérapie	21
5.5. Chimiothérapie concomitante	22
6. Prise en charge après traitement initial	23
6.1. Progression et récurrence	23
6.2. Suivi des patientes	23
7. Perspectives thérapeutiques	24
8. Objectifs	27
Liste des tableaux et figures du manuscrit en français	28
II. ARTICLE EN ANGLAIS	29
Tables	43
Figures	47
Supplementary	49
Conclusion générale en français	57
Références	58

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 permettant de présenter un rationnel scientifique avec une orientation d'abord pédagogique, et également faire état du rationnel scientifique disponible sur le sujet à l'heure actuelle avec définitions des objectifs du travail établi.
- L'abstract et l'article en anglais, tel qu'ils seront soumis à une revue scientifique internationale suivant un format imposé de publication.
- Une conclusion en français, qui reprend les données de discussion de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon ¹.

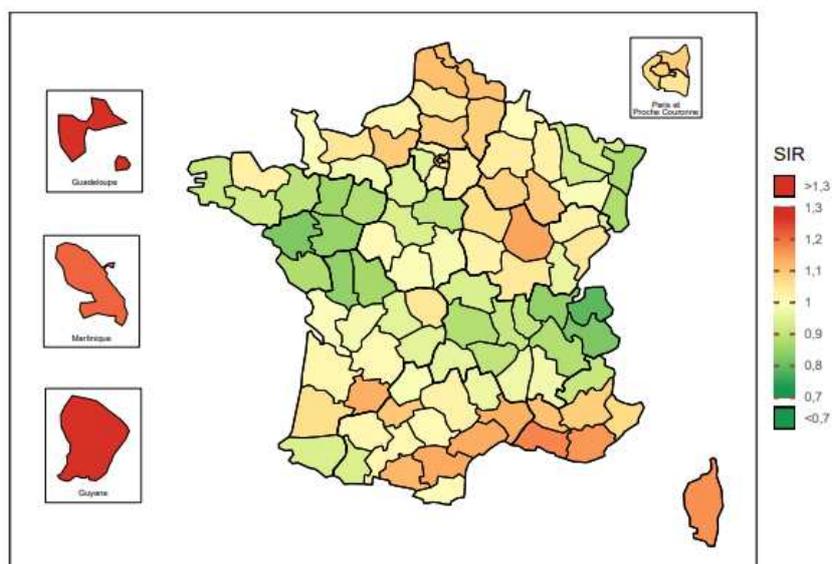
Les références présentées en fin de document résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones. L'article est présenté avec les contraintes de publication imposées par le journal dans lequel il a été envoyé en soumission. La liste des tables et figures est réalisée de façon indépendante pour la partie en français avec une liste dédiée avant partie en anglais, et pour l'article

¹ 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

I. INTRODUCTION

1. Données épidémiologiques

En France métropolitaine, d'après les données de l'Agence nationale de santé publique(1), le cancer de col utérin représente le 11^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. L'incidence du cancer de col utérin est estimée à 3159 nouveaux cas pour 2023. Cette incidence est nettement diminuée en comparaison aux années 1990, et globalement stable depuis 2000, essentiellement en lien avec l'accès à la prévention primaire par vaccination anti-HPV et dépistage organisé. Malgré cette amélioration d'incidence, le cancer de col utérin représente toutefois la 12^{ème} cause de mortalité par cancer avec 1117 décès recensés en 2018(2). La France représente le 8^{ème} taux d'incidence et le 15^{ème} taux de mortalité par cancer de col utérin le plus faible en Union Européenne, notamment derrière des pays comme la Finlande ou les Pays-Bas qui présentent un taux de couverture vaccinal plus important(3). Le territoire régional des



Hauts-de-France semble présenter une sur-incidence du cancer du col de l'utérus en comparaison aux données nationales(4).

L'âge moyen au diagnostic est proche de 50 ans. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est de 63% pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015(5).

1. Facteurs de risque et politiques de prévention nationales

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme impliqués dans le développement du cancer de col de l'utérus parmi lesquels le tabagisme, l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux, la multiparité, une activité sexuelle précoce et multipartenaire, ainsi que certaines infections sexuellement transmissibles dont l'infection par le VIH. Le principal facteur de risque identifié reste toutefois l'infection par le virus HPV(6). Près de 90% des cas de cancers de col utérin sont en effet attribuables à une infection persistante par un HPV de haut risque, qui représente une condition nécessaire mais non suffisante au développement de la maladie. Douze génotypes de virus HPV sont identifiés comme à haut risque et donc potentiellement impliqués dans le processus de carcinogénèse, les génotypes 16 et 18 étant les plus représentés.

Les mécanismes de carcinogénèse sont en lien avec une infection persistante liée à l'HPV(7,8). Les processus immunitaires permettent dans la majorité des cas une clairance de l'infection se développant essentiellement dans la zone de transition entre endocol et exocol utérin. Dans 10% des cas, cette clairance est insuffisante et l'infection se chronicise, aboutissant dans certains tableaux à la formation d'une lésion pré cancéreuse sous forme d'une dysplasie intra épithéliale, d'un carcinome in situ ne franchissant pas la membrane basale, ou d'un cancer invasif(9). Les cancers invasifs de col utérin sont essentiellement représentés par les carcinomes épidermoïdes dans 4 cas sur 5, puis par les adénocarcinomes dans près de 20% des cas, et dans des cas

plus ponctuels par des histologies plus rares et souvent plus agressives à l'image des carcinosarcomes et des tumeurs neuro endocrines(10).

Le cancer de col utérin est ainsi reconnu comme en grande partie évitable par la conjonction d'une prévention primaire par la vaccination anti-HPV et le dépistage organisé(11).

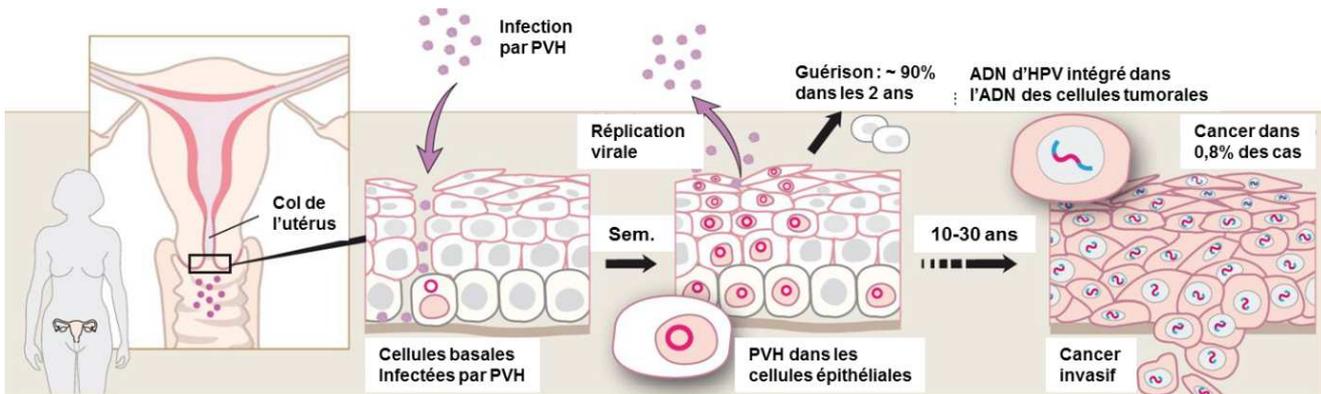


Figure 2 : Carcinogénèse HPV - dépendante d'après The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 (8)

En 2018, un programme national de dépistage a été mis en place avec l'objectif d'une réduction de 30% de l'incidence et de la mortalité associée au cancer du col utérin d'ici 2028(12). Cette action de dépistage organisé est remboursée à 100%, permettant également une réduction des inégalités en lien avec les conditions socio économiques. Chez les femmes de moins de 30 ans et à partir de 25 ans, un examen cytologique est réalisé tous les 3 ans après 2 examens négatifs à 1 an d'intervalle. Au-delà de 30 ans et jusqu'à 65 ans, un test HPV est recommandé après premier examen cytologique négatif, et renouvelé tous les 5 ans en cas de négativité(13).

La vaccination est quant à elle, aujourd'hui et depuis 2021 d'après les recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS), élargie à toutes les filles et à tous les garçons de 11 à 14 ans, avec des schémas de rattrapage possibles au-delà de cette tranche d'âge(14). Cette vaccination est d'autant plus efficace qu'aucune activité sexuelle n'a été entreprise antérieurement à son administration, et permet

d'atteindre une efficacité proche de 100% dans la lutte contre l'infection par le virus HPV. Malgré les campagnes entreprises, la couverture vaccinale française reste faible

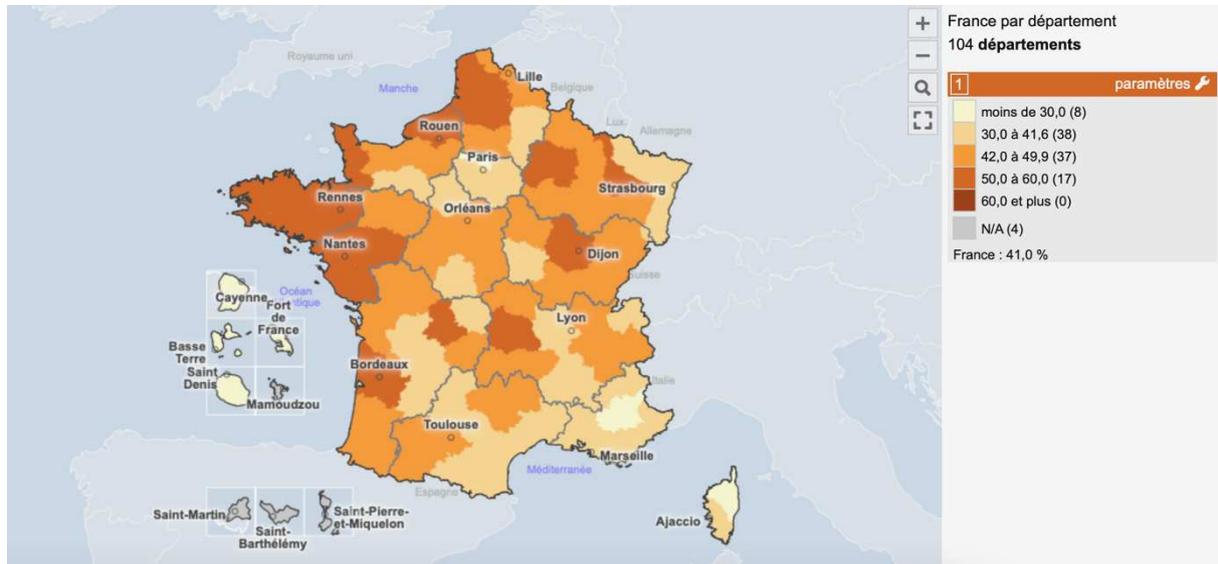


Figure 3 : Couverture vaccinale pour papillomavirus chez les filles (%) pour un schéma complet à 16 ans en 2022 selon GEODES (16)

avec un schéma complet atteint chez seulement 41,5% des filles de 16 ans, et 8,5% des garçons de même âge en 2022(15,16).

2. Facteurs pronostiques

Différents facteurs pronostiques tumorodépendants sont reconnus dans la littérature parmi lesquels le stade FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), l'atteinte ganglionnaire, le volume tumoral, la présence d'embolies lympho vasculaires, et le type histologique comme déjà évoqué(17–21).

La classification FIGO 2018 permet de préciser l'évaluation tumorale(22). Elle fait apparaître la notion de stade IIIC en lien avec une atteinte ganglionnaire, absente des précédentes classifications, et qui permet de préciser l'extension pelvienne ou para-aortique de cette atteinte. Elle inclut également l'évaluation de la taille tumorale pour les lésions limitées au col utérin et intègre ainsi le paramètre de taille.

Tableau 1 : Classification FIGO 2018 (22)

FIGO I : Cancer strictement limité au col utérin	
- 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
FIGO II : Extension au-delà de l'utérus, sans atteinte de la paroi ou du tiers inférieur du vagin	
- IIA : Atteinte du vagin	o IIA1 ≤4cm o IIA2 > 4 cm
- IIB : Atteinte des paramètres	
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)	
- 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
FIGO IV : Envahissement extra pelvien	
- IVA : Envahissement organes adjacents (vessie, rectum)	
- IVB : Envahissement à distance	

Le volume résiduel après radiochimiothérapie (RCT) et au moment de la curiethérapie est également facteur pronostique, et influence la survenue de certaines complications thérapeutiques incluant le risque de fistule chronique(23). La durée de traitement totale a été reconnue comme paramètre indépendant pronostique et doit être limitée à 50 – 55 jours(24). Chaque jour supplémentaire ajouté au temps total est associé à une diminution de l'ordre d'1% du contrôle local.

3. Démarche diagnostique du cancer de col utérin

Plusieurs modalités de diagnostic sont retrouvées en pratique courante. Dans une grande majorité de cas, une symptomatologie périnéale est présente au diagnostic et

amène à une consultation pour ménorragies pouvant être post coïtales, douleurs pelviennes, ou leucorrhées. Certaines patientes sont asymptomatiques et le diagnostic est réalisé à l'occasion d'un examen de dépistage.

Un examen clinique gynécologique de qualité représente la première étape diagnostique. Il permet la visualisation lésionnelle, la palpation de ses extensions vaginales et paramétriales(25). Une IRM pelvienne comportant des séquences T2 axiale et sagittale permet généralement de préciser le volume lésionnelle ainsi qu'informer sur l'extension locale de la maladie(26).

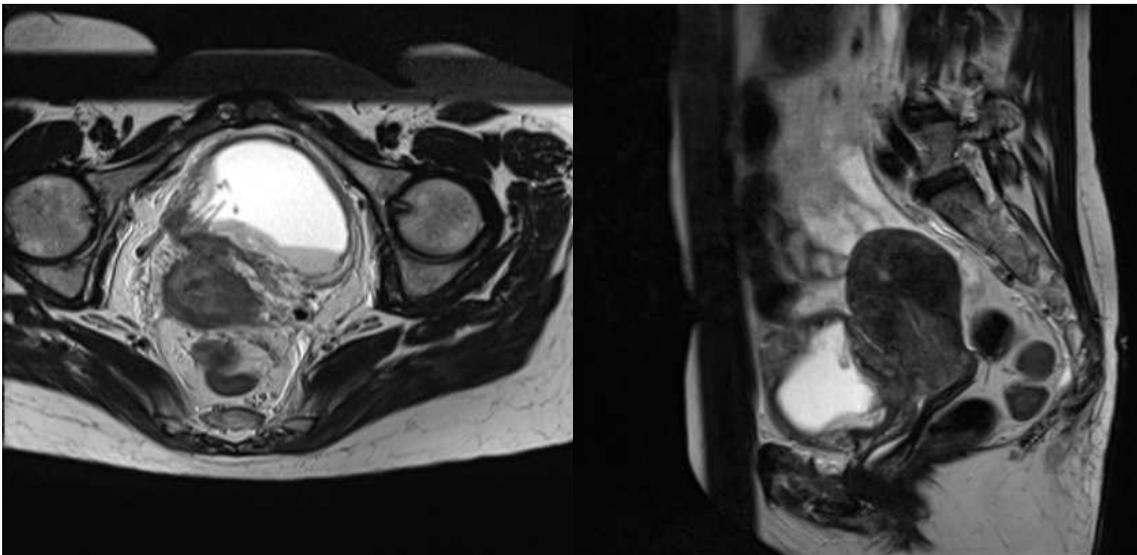


Figure 4 : Séquences T2 axiale (gauche) et sagittale (droite) d'un cancer de col utérin avec atteinte paramétriale bilatérale prédominante à gauche, extension vaginale limitée au tiers supérieur, et urétérohydronéphrose bilatérale

Une imagerie métabolique par TEP-TDM au 18-FDG est généralement associée. Elle permettra dans un certain nombre de cas d'effectuer une stadification ganglionnaire au niveau des aires ganglionnaires iliaques externes, internes, primitives et au niveau para-aortique et rétrocave(26).

4. Place du TEP-TDM et indication de staging chirurgical

L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique péjoratif reconnu. Sa présence justifie une intensification thérapeutique lors de la séquence de traitement par

RCT(27). Sa détection représente donc une étape essentielle de la prise en charge initiale des cancers de col utérin localement avancés.

Le TEP-TDM moderne permet dans une proportion significative de cas de renseigner sur une potentielle atteinte ganglionnaire. Ses performances sont supérieures à celles de l'IRM pelvienne ou du scanner(28). Toutefois, si sa valeur prédictive positive est excellente, il persiste un risque de faux négatifs de l'ordre de 10 à 25% dans les principales études dédiées(29). Une stadification ganglionnaire des cancers de col utérin localement avancés uniquement résultante de la réalisation du TEP-TDM aboutirait donc à un traitement parfois sub optimal, et ce d'autant plus qu'il existe une atteinte ganglionnaire pelvienne en imagerie.

Ces risques de faux négatifs justifient dans certains cas la réalisation d'un staging chirurgical en cas de TEP-TDM négatif pour des cancers de col utérin localement avancés(30,31). Ainsi, en cas de maladie classée FIGO IIC1 avec extension pelvienne à l'imagerie et en cas de TEP-TDM négatif en para-aortique, un curage para-aortique sera réalisé en cas de présence d'un ou deux ganglions iliaques non primitifs, afin de préciser l'extension de la maladie.

Ce besoin de caractérisation précise de l'atteinte ganglionnaire est en lien avec les implications thérapeutiques en découlant. En cas d'atteinte para-aortique prouvée par imagerie ou histologiquement, d'atteinte ganglionnaire pelvienne massive avec plus de trois ganglions pathologiques ou d'atteinte jusqu'en iliaque commun, on procède actuellement à la réalisation d'une radiothérapie élargie incluant les aires latéro-aortique et rétro cave(32–34).

5. Modalités de traitement pour les cancers de col utérin avec extension ganglionnaire

Nous n'exposerons pas les modalités de traitement des cancers de col utérin limités au col, car constituant un sujet trop éloigné de la population d'intérêt de cette thèse. Nous nous concentrerons donc sur les modalités thérapeutiques dans la population de cancers de col utérin avec extension ganglionnaire.

5.1. La radiothérapie externe

La radiothérapie est aujourd'hui largement réalisée selon une technique conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Elle représente un standard de traitement, y compris pour les cancers gynécologiques. Son fonctionnement est basé sur l'utilisation d'un collimateur multi lames permettant de filtrer le passage des faisceaux et de reproduire au mieux les structures anatomiques définies lors de la délinéation. Elle permet une répartition homogène de la dose au sein de volume cible et permet de limiter de façon optimale la dose reçue aux organes à risque (OARs)(35).

5.1.1. Données communes pour la délinéation des volumes cibles de cancer de col utérin

Le volume tumoral macroscopique au niveau du col utérin ou Gross Tumor Volume (GTV-T) est défini selon les données cliniques et de l'imagerie morphométabolique comprenant le scanner de centrage, l'IRM pelvienne et toute autre imagerie pouvant contribuer à sa définition(36). Il inclut la tumeur cervicale, ainsi que ses extensions vaginales et paramétriales.

Le volume cible anatomo-clinique centropelvien ou Clinical Target Volume (CTV-T) comprend le GTV-T dans sa totalité, le col de l'utérus, le corps de l'utérus, les

extensions paramétriales et espaces graisseux péri cervicaux, ainsi que la partie proximale du vagin tenant compte d'une marge de 2 centimètres de vagin sain sous l'atteinte tumorale la plus basse située. Selon l'extension tumorale, le volume anatomo-clinique peut être élargi, à l'image de l'inclusion du mésorectum en cas d'atteinte des ligaments utérosacrés ou du rectum, selon les recommandations de délimitation du *Radiation Therapy Oncology group* (RTOG)(37).

Le volume prévisionnel de radiothérapie ou Planning Target Volume (PTV-T) doit tenir compte de la mobilité cervicale au niveau pelvien, en lien avec les volumes vésical et rectal. Une préparation gynécologique reproduite à chaque séance permet de limiter en partie cette mobilité avec une vessie pleine et une ampoule rectale vide, mais reste insuffisante pour s'affranchir totalement des variations. Ces variations nécessitent la définition d'une marge 3D géométrique d'une dizaine de millimètres autour du CTV-T(34).

5.1.2. Volumes cibles d'intérêt fonction du statut ganglionnaire : patientes

FIGO IIIC1

Les variations des volumes cibles selon le statut ganglionnaire porteront sur la définition des volumes macroscopique et anatomoclinique ganglionnaires, respectivement GTV-N et CTV-N. Le GTV-N est défini par les adénopathies macroscopiques en imagerie morphologique et/ou métabolique. La définition du GTV-N est importante car permettant la réalisation d'une surimpression de dose ou boost au niveau de ces volumes macroscopiques(27,34,38).

Les patientes présentant une maladie classée FIGO IIIC1 sont caractérisées par une atteinte ganglionnaire exclusivement pelvienne. Cette atteinte pelvienne unique résulte souvent d'un staging chirurgical permettant d'exclure une atteinte para-

aortique associée (FIGO IIIC1p). Dans certaines situations, notamment en cas de contre-indication au curage en lien avec les comorbidités de la patiente, il est défini un stade FIGO IIIC1r pour une définition par imagerie seule.

Pour cette population classée FIGO IIIC1, le CTV-N doit inclure le GTV-N, les aires ganglionnaires obturatrices, iliaques externes, iliaques internes, iliaques communes jusqu'à la bifurcation aortique, et présacrées. Cela correspond à une marge anatomique modifiée de 7 mm autour des vaisseaux. Une marge additionnelle de 10 mm est employée au niveau des vaisseaux iliaques externes au contact du muscle iliopsoas pour inclure les structures ganglionnaires iliaques externes latérales. Une largeur de 10 mm est défini au niveau des aires pré sacrées. En cas d'atteinte du tiers inférieur vaginal ou d'adénopathie macroscopique suspecte au niveau inguinal, les aires ganglionnaires inguinales seront incluses de façon bilatérale.

5.1.3. Volumes cibles d'intérêt fonction du statut ganglionnaire : patientes

FIGO IIIC2p

Les patientes présentant une maladie classée FIGO IIIC2p sont caractérisées par une atteinte ganglionnaire para-aortique histologique. Cette atteinte résulte de la réalisation d'un staging chirurgical ayant permis de mettre en évidence des ganglions pathologiques à l'examen anatomopathologique.

Dans cette situation, le CTV-N est défini de façon élargie et est étendu jusqu'à une limite supérieure en regard de la veine rénale gauche, et donc de niveau rachidien équivalent T12-L1. Un boost au niveau du GTV-N sera réalisé au niveau pelvien en cas de maladie macroscopique. Aucun boost ne sera à réaliser au niveau para-aortique, du fait de la lymphadénectomie entreprise.

5.1.4. Volumes cibles d'intérêt fonction du statut ganglionnaire : patientes

FIGO IIIC2r

Les patientes présentant une maladie classée FIGO IIIC2r sont caractérisées par une atteinte ganglionnaire para-aortique déterminée à l'imagerie, essentiellement par TEP-TDM. La mise en évidence d'adénopathie macroscopique au niveau para-aortique permet de surseoir à la réalisation d'un curage, du fait de l'excellente valeur prédictive positive du TEP-TDM dans cette indication.

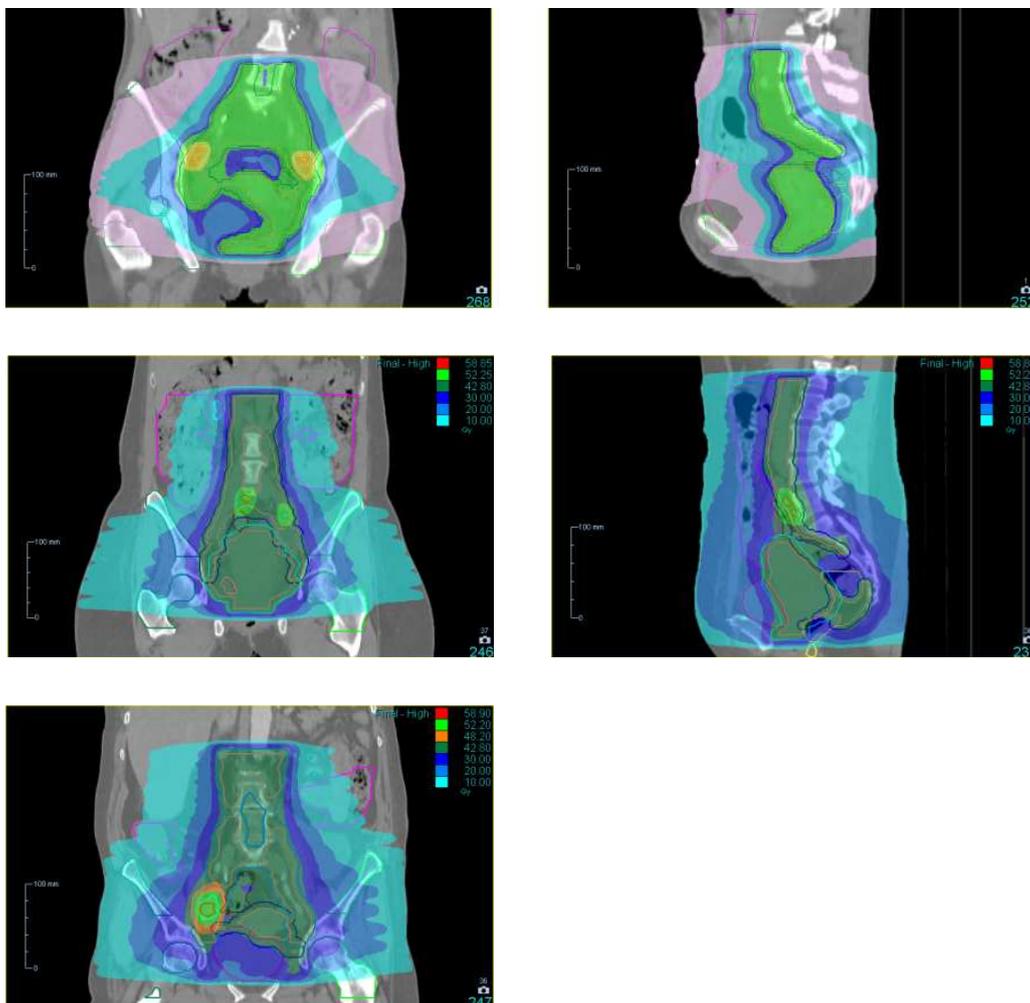


Figure 5 : Relevés dosimétriques pour illustration des champs thérapeutiques pour des stades (respectivement de haut en bas) FIGO IIIC1, IIIC2r, IIIC2p

Dans cette situation, le CTV-N est défini de façon élargie et est étendu jusqu'à une limite supérieure en regard de la veine rénale gauche, et donc de niveau rachidien

T12-L1. Un boost au niveau du GTV-N sera réalisé au niveau pelvien en cas de maladie macroscopique, et au niveau para-aortique.

5.1.5. Place de l'irradiation para-aortique prophylactique

Les données sur l'indication d'une irradiation prophylactique para-aortique sont faibles. Trois essais randomisés n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie en lien avec la réalisation d'une radiothérapie 3D, élargie sans chimiothérapie, en comparaison à une radiothérapie pelvienne(39–41). Ils montraient toutefois une diminution des rechutes régionales au niveau para-aortique. Un unique essai randomisé a étudié l'extension de la radiothérapie avec chimiothérapie concomitante au niveau para-aortique avec des améliorations de survie et de contrôle, mais avec des effectifs faibles(42). Notons que la réalisation d'une radiothérapie élargie est source de davantage de toxicités, en particulier aiguës digestives(43).

Cette radiothérapie prophylactique ne doit jamais être discutée en cas de réalisation d'une lymphadénectomie revenant négative. Elle peut être discutée en cas de maladie ganglionnaire pelvienne seule retrouvée sur les examens morphométriques, sans possibilité de réalisation d'un curage de staging, du fait du risque de faux-négatifs du TEP-TDM. Elle peut également être envisagée en cas de haut risque d'atteinte para-aortique infra radiologique à savoir en cas d'atteinte ganglionnaire iliaque commune ou en cas de maladie ganglionnaire pelvienne comportant au moins 3 adénopathies d'autant plus qu'elle est bilatérale(34). Cette stratégie permet de surseoir au curage para-aortique et limiter sa morbidité.

5.2. Le curage para-aortique

Le curage para-aortique permet d'emporter les tissus ganglionnaires latérocave, précave, inter-aortico-cave, préaortique, latéroaortique sus- et sous-mésentérique et

au niveau du promontoire. Il est réalisé de façon optimale par coelioscopie et par une équipe expérimentée(44).

5.3. La curiethérapie

La curiethérapie est une technique de radiothérapie internalisée qui représente une étape nécessaire pour le contrôle local du cancer de col utérin. Elle consiste en l'application de matériel venant au sein de la tumeur sous une forme interstitielle, ou au contact de la tumeur au travers d'une cavité sous une forme endocavitaire. C'est ce matériel qui sera utilisé comme vecteur à la source radioactive qui circulera en son sein. Les sources couramment utilisées en gynécologie sont des fils d'iridium 192, microsource d'iridium 192 ou source de césium 137. Le matériel utilisé comporte une sonde endo-utérine associée à deux sondes vaginales qui peuvent porter à leurs extrémités des ovoïdes. Sur chaque ovoïde peuvent être disposées des aiguilles interstitielles, pour optimisation du traitement, notamment en cas d'extension paracervicale résiduelle après RCT(45,46). En cas d'atteinte vaginale, des caps peuvent être disposés latéralement afin d'optimiser le traitement du vagin jusqu'à son tiers moyen. Des templates ou plaques périnéales peuvent être employées pour traitement de lésion de proximité vulvaire, plus postérieures et au niveau du tiers inférieur vaginal. La pose du matériel est réalisée sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Elle est idéalement réalisée de façon échoguidée pour contrôler le bon positionnement du matériel en per opératoire et limiter les risques de perforation.

De nos jours, la curiethérapie est réalisée de façon IRM guidée afin de définir au mieux les volumes cibles et à risque, permettant d'améliorer le contrôle local et limiter les toxicités(47). L'IRM est volontiers utilisée pour délimitation, et réalisée dans les suites directes de l'implantation(48,49). De façon historique, la dose de curiethérapie était planifiée et administrée selon une définition en 2D, autour d'un point

géométrique A situé à 2 cm de la partie supérieure des ovoïdes et de la sonde endo utérine. Désormais, la planification est réalisée selon une isodose pour un volume cible défini.

On définit plusieurs modalités de curiethérapie fonction du débit auquel la source radioactive est projetée au niveau du matériel :

- La curiethérapie à bas débit de dose avec une diffusion en continu (BDD), et qui n'est volontiers pas utilisée en gynécologie.
- La curiethérapie à bas débit de dose pulsé (PDR) comprenant une diffusion sous forme de pulses horaires sur l'ensemble du nyctémère, avec une source diffusée pendant un court instant chaque heure. Elle nécessite une hospitalisation en chambre protégée.



Figure 6 : Exemples de matériel de curiethérapie (de haut à gauche au bas à droite) : applicateur Fletcher, applicateur Utrecht, applicateur Geneva, applicateur Venezia, plaque périnéale

- La curiethérapie à haut débit de dose (HDD) qui est actuellement volontiers utilisée du fait de ses caractéristiques permettant une hospitalisation en chambre simple, sur une hospitalisation brève et en l'absence de différence en terme de contrôle

local et de toxicités d'après une revue systématique *Cochrane*(50). Elle est réalisée sous forme de séances de quelques minutes, de façon bi quotidienne au maximum.

5.3.1. Volumes d'intérêt en curiethérapie

La réalisation d'une imagerie avec applicateur en place est recommandée pour délimitation. L'IRM a montré sa supériorité par rapport à la tomodensitométrie dans l'étude EMBRACE I(47). Les recommandations actuelles de délimitation sont les suivantes :

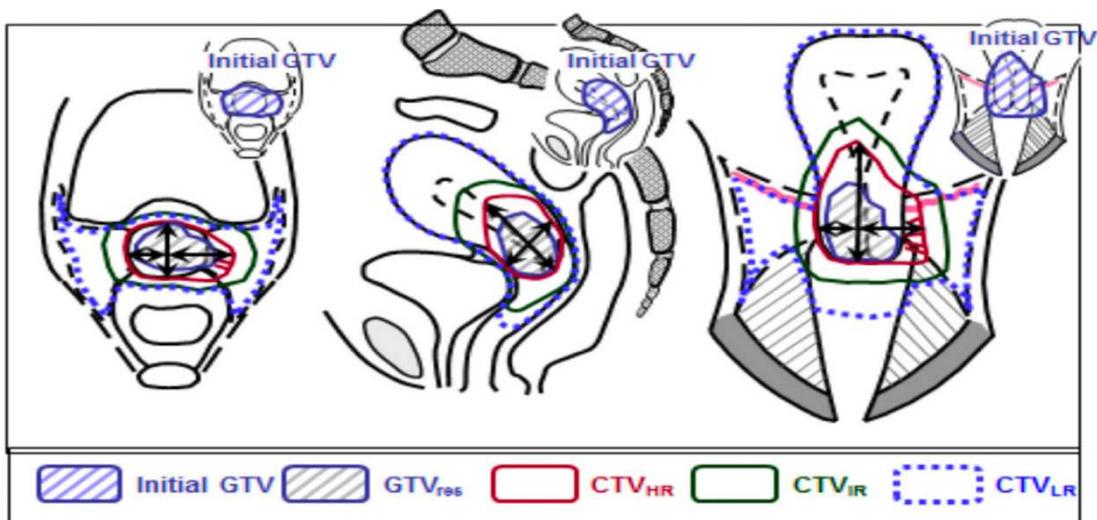


Figure 7 : Volumes cibles de curiethérapie utéro vaginale selon EMBRACE II (34)

Le GTV-T correspond aux extensions tumorales résiduelles sur IRM et cliniquement au moment de la curiethérapie.

Le CTV à haut risque ou HR-CTV correspond au col utérin, aux zones grises paramétriales visibles en séquence T2 sur IRM et englobe le GTV-T.

Le CTV à risque intermédiaire ou IR-CTV inclut les extensions initiales de la maladie et tenant compte d'une marge de 10-15 mm dans l'axe craniocaudal, 10 mm latéralement, et 5 mm dans l'axe antéropostérieur, sans extension aux organes de voisinage sauf en cas d'atteinte avérée, autour du HR-CTV(34,51).

5.4. Prescription et doses pour la radiothérapie externe et curiethérapie

5.4.1. Radiothérapie externe

La dose recommandée sur le pelvis est de 45 Gy en 25 fractions d'1,8 Gy, afin de ne pas compromettre une escalade de doses au moment de la curiethérapie, en comparaison à une dose de 50,4 Gy en 28 fractions plus antérieurement employée(52). Cette dose est étendue au niveau des aires para-aortiques en cas de traitement nécessaire pour les stades FIGO IIC2. L'objectif est de délivrer une dose de 45 Gy sur 95% du volume du PTV en respectant les contraintes de doses aux OARs selon les recommandations d'EMBRACE II(34).

Les ganglions devant être traités sont ceux présentant un hypermétabolisme significatif en imagerie métabolique, présentant un petit axe d'au moins 10 mm sur imagerie morphologique, ou présentant un diamètre compris entre 5 et 10 mm en IRM avec des caractéristiques morphologiques suspectes, à l'image de contours irréguliers ou d'un hypersignal(34).

Le traitement par surimpression au niveau ganglionnaire permet de délivrer une dose totale équivalente de l'ordre de 60 Gy au niveau des adénopathies macroscopiques, tenant compte de la contribution de la curiethérapie(53). Cette surimpression doit être réalisée de façon optimale de façon intégrée, afin de limiter l'allongement de la durée de traitement. Tenant compte de la contribution de la curiethérapie, on peut proposer des schémas de surimpression comme suivant : 55 Gy en 25 fractions pour les adénopathies obturatrices, iliaques internes, iliaques externes ; 57,5 Gy en 25 fractions pour les adénopathies iliaques communes ; 60 Gy en 25 fractions pour les adénopathies para-aortiques.

5.4.2. Curiethérapie

Plusieurs modalités de fractionnement sont possibles en complément d'une radiothérapie à 45 Gy. Le schéma de prescription physique volontiers employé est celui par quatre fractions de 7 Gy en HDD. On préférera la mise en place d'un schéma J1-J2 puis J7-J8 afin de limiter la toxicité. On peut également envisager une séance de 15 Gy en PDR à raison de pulses horaires continues, avec escalade de la dose. L'objectif de dose est de délivrer une dose minimale de 85 Gy en EQD2 sur 90% du HR-CTV pour un $\alpha / \beta = 10$. La dose cible à atteindre reste toutefois de 90-95 Gy en EQD2 tenant compte des contraintes aux OARs et en incluant la contribution de la radiothérapie externe.

Les doses maximales à délivrer aux 2 cm³ les plus irradiés (D2cc) des OARs sont : 70-75 Gy EQD2 pour la D2cc du rectum et du sigmoïde, 90 Gy EQD2 pour la D2cc de la vessie dans EMBRACE II(34,54), 70-75 Gy EQD2 pour la D2cc des anses grêles.

5.5. Chimiothérapie concomitante

La chimiothérapie concomitante a montré un bénéfice en survie globale et sans progression dans une revue systématique *Cochrane* de 2010(55). Il est recommandé la mise en place d'une chimiothérapie concomitante par sels de platine de type cisplatine hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Une chimiothérapie par carboplatine AUC2 peut être envisagée en cas de contre-indication au cisplatine(55,56).

6. Prise en charge après traitement initial

6.1. Progression et récurrence

La majorité des récurrences survient dans les 3 premières années suivant la prise en charge initiale. Elles peuvent être locales, régionales ou métastatiques à distance.

Les données de survie et de contrôle faisant référence dans la littérature, concernant la prise en charge par RCT et curiethérapie, sont celles des études EMBRACE avec retroEMBRACE, une étude de cohorte multicentrique et EMBRACE II, une étude multicentrique qui valide de façon prospective les données de retroEMBRACE(34,57). L'étude EMBRACE I(47) s'intéresse à l'apport de la curiethérapie guidée par l'IRM.

La survie globale des cancers de col utérin avec atteinte ganglionnaire est de 64% à 3 ans et 49% à 5 ans dans retroEMBRACE, pour une survie spécifique à 69% et 57% respectivement(57). Le contrôle ganglionnaire à 5 ans pour cette population est de 83% dans retroEMBRACE et 87% dans EMBRACE II(34). Le contrôle local est stratifié selon le stade local et le volume tumoral et est de 89% à 5 ans tous stades confondus dans retroEMBRACE(57). Dans retroEMBRACE, les toxicités de grade strictement supérieur au grade 2 à 5 ans sont de 5% au niveau urinaire, 7% au niveau digestif, et 5% au niveau vaginal(57).

6.2. Suivi des patientes

Il n'existe pas de consensus formel sur les modalités et le calendrier de suivi, qui se doit plus intensif lors des 2 à 3 premières années après curiethérapie du fait du risque plus important de récurrence lors de cette période(58).

Il est proposé la réalisation d'un examen de suivi tous les 3 à 4 mois lors des 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis de façon annuelle selon les recommandations internationales(59). Le premier examen après curiethérapie est

volontiers réalisé précocément à 6-8 semaines pour veiller à la bonne évolution clinique après traitement. Une IRM est habituellement réalisée 3 à 4 mois après la fin de la curiethérapie selon les recommandations de l'*European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), mais ne doit pas être réalisée antérieurement du fait d'une interprétation délicate dans les suites précoces des traitements(51). Un TEP-TDM peut être proposé entre 3 et 6 mois après la fin des traitements initiaux en cas d'atteinte ganglionnaire importante au diagnostic, et de traitement élargi réalisé en radiothérapie externe. En cas de doute sur une récurrence, examen clinique potentiellement sous anesthésie générale, IRM pelvienne, TEP-TDM et biopsies seront envisagés. Les examens de surveillance par frottis cervico-utérins ne doivent pas être poursuivis après curiethérapie du fait des remaniements cellulaires rendant impossible leur interprétation(60).

7. Perspectives thérapeutiques

La chimiothérapie néoadjuvante n'était jusqu'alors pas recommandée et ne devait en aucun cas aboutir à un retard de mise en place de la RCT (61–63). Ces données ont été récemment remises en question par l'étude de phase III INTERLACE de McComarck *et al.*, étudiant l'ajout d'une chimiothérapie d'induction par carboplatine paclitaxel hebdomadaire pendant 6 semaines avant RCT puis IGABT(64). Les résultats montraient une amélioration de survie sans récurrence et de survie globale à 5 ans, avec un effet semblant plus significatif pour les maladies de stades IB2 à IIB selon la classification FIGO 2018. Les données de sécurité ne retrouvaient pas de toxicité surajoutée et l'initiation du traitement par RCT au décours ne semblait pas compromise par la réalisation d'un traitement d'induction. Notons que la population d'étude ne comprenait que 49% de stades III et IV avec uniquement 43% d'atteinte ganglionnaire.

Plusieurs essais ont tenté d'étudier la place de protocoles de traitements systémiques adjuvants. Les protocoles de chimiothérapie seule dans cette indication se voient aujourd'hui supplétés par l'introduction de l'immunothérapie par pembrolizumab, étudiée dans l'étude KEYNOTE A-18 menée par Lorusso *et al*(65). Cette étude visait à étudier le bénéfice de l'ajout d'une immunothérapie en cours de RCT, puis poursuivie en situation adjuvante dans une population à haut risque définie par la présence d'une atteinte ganglionnaire pour des stades IB2-IIB selon la classification FIGO 2014 ou pour des stades III-IV, sans tenir compte du statut ganglionnaire. L'immunothérapie selon ces modalités a permis un gain significatif en survie sans maladie à 3 ans et en survie globale selon les dernières données publiées en octobre 2024.

Ces études de traitements systémiques en association au traitement par RCT et curiethérapie dans la prise en charge des cancers de col utérin localement avancés tendent à modifier les pratiques. Leur utilisation en pratique clinique courante en métropole reste à ce jour soumise à l'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et à leur remboursement.

Notons que les populations étudiées dans INTERLACE et KEYNOTE A-18 présentent de nettes différences en terme de gravité. On retrouvait une population considérablement plus à risque dans l'étude de Lorusso *et al*. avec 83% d'atteinte ganglionnaire dont 22% d'atteinte para-aortique contre 43% d'atteinte ganglionnaire dans INTERLACE, et 57% de stades FIGO III-IV contre 49% dans INTERLACE(64,65). Il semblerait, au regard des données publiées, que les populations plus à risque et notamment en cas d'atteinte ganglionnaire tireraient un bénéfice d'un traitement locorégional par RCT et IGABT rapidement conduit, associé à une immunothérapie poursuivie en situation adjuvante. Ces constatations poussent

à se poser la question du bénéfice de l'introduction précoce de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique avec des schémas combinés de chimio-immunothérapie néo-adjuvante avant RCT et IGABT, suivis d'une immunothérapie adjuvante de consolidation.

Les résultats des études phares précédemment citées démontrent dans tous les cas la nécessité d'un traitement locorégional conduit de façon optimale par RCT et IGABT, quel que soit le traitement systémique étudié, car systématiquement associé à ce standard de traitement. Alors que l'étude KEYNOTE A-18 semble démontrer l'impact positif en survie de l'introduction d'un traitement par immunothérapie dans la population à haut risque incluant les cancers de col utérin avec atteinte ganglionnaire, les données baseline propres à cette population spécifique restent manquantes au sein des essais de référence et en situation de vie réelle.

8. Objectifs

La précédente introduction a permis de mettre en évidence des données manquantes en lien avec la prise en charge des cancers de col utérin, concernant la population particulière de cancers localement avancés avec atteinte ganglionnaire.

La prise en charge actuelle de ces cancers de col utérin est dépendante d'une définition précise du statut ganglionnaire par imagerie ou par staging chirurgical, avec un impact direct sur les modalités thérapeutiques et sur les toxicités en résultant. Les préoccupations actuelles posent la question de la place du staging chirurgical, et de son impact sur les données de survie au travers d'études en cours à l'image de l'étude PAROLA(66).

A une heure où de nouvelles perspectives thérapeutiques émergent, représentées par les traitements systémiques mis en place autour de la radiothérapie et l'essor de l'immunothérapie dans cette indication, il semble nécessaire de préciser l'efficacité de nos stratégies actuelles de prise en charge au sein d'une cohorte de grand effectif, en situation de vie réelle.

Les objectifs principaux de cette thèse sont ainsi de décrire le devenir clinique oncologique des patientes traitées pour un cancer du col utérin avec atteinte ganglionnaire et non métastatique à distance en termes de survie sans maladie, contrôle local, et survie globale.

Les objectifs secondaires sont de préciser ces résultats selon la mise en place d'un staging ganglionnaire par imagerie ou par lymphadénectomie, d'étudier les causes de décès, d'identifier les facteurs pronostiques de récurrence et d'estimer les toxicités aiguës et tardives en lien avec ces traitements.

Liste des tableaux et figures du manuscrit en français

Tableau 1 : Classification FIGO 2018 (22).....	10
Figure 1 : Rapports standardisés d'incidence (SIR) lissés par département de France métropolitaine (2007-2016), et DROM (4)	6
Figure 2 : Carcinogénèse HPV - dépendante d'après The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 (8).....	8
Figure 3 : Couverture vaccinale pour papillomavirus chez les filles (%) pour un schéma complet à 16 ans en 2022 selon GEODES (16)	9
Figure 4 : Séquences T2 axiale (gauche) et sagittale (droite) d'un cancer de col utérin avec atteinte paramétriale bilatérale prédominante à gauche, extension vaginale limitée au tiers supérieur, et urétérohydronéphrose bilatérale.....	11
Figure 5 : Relevés dosimétriques pour illustration des champs thérapeutiques pour des stades (respectivement de haut en bas) FIGO IIIC1, IIIC2r, IIIC2p	16
Figure 6 : Exemples de matériel de curiethérapie (de haut à gauche au bas à droite) : applicateur Fletcher, applicateur Utrecht, applicateur Geneva, applicateur Venezia, plaque périnéale	19
Figure 7 : Volumes cibles de curiethérapie utéro vaginale selon EMBRACE II (34) .	20

II. ARTICLE EN ANGLAIS

Management of Node Positive Cervical Cancer in a Large Tertiary Center: Results from Pre-immunotherapy Era.

Laurent Delanghe G ^a, Escande A ^c, Risbourg S ^b, Sayadi D ^a, Noeuvéglise A ^a, Ben Miled A ^d, Pasquesoone C ^e, Chevalier H ^f, Martinez C ^g, Bresson L ^g, Navarro AS ^g, Cayez R ^h, Le Deley M-C ^b, Narducci F ^g, Lartigau E ^a, Cordoba A ^a.

^a University department of radiation oncology, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^b Methodology and Biostatistics Unit, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^c Department of radiation oncology, Leonard de Vinci Cancer Center, Dechy, France

^d University department of Medical Imaging, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^e Morphological and Molecular Pathology Unit, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^f University department of Gynecological Medical Oncology, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^g University department of Gynaecological Surgery, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

^h Department of Medical Physics, Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille, France

Corresponding author:

A Cordoba

Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France.

Electronic address: a-cordoba@o-lambret.fr

Key words : cervical cancer, brachytherapy, node involvement cervical cancer

ABSTRACT

Purpose: This study assessed specific outcomes for patients with FIGO locally advanced node positive cervical cancer (LACC) treated with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) prior to adjuvant immunotherapy strategy.

Methods: A cohort of 388 women with non-metastatic LACC and lymph node (LN)-involvement treated at a single tertiary center (2016–2021) was analyzed. All patients underwent CCRT then IGABT. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were compared between patients with only pelvic LN-involvement (P+, n=175) and those who presented at least para-aortic LN-involvement (PAo+, n=213) and across lymph node staging methods. To note some patients presented bladder or rectal involvement.

Results: With a median follow-up of 54.8 months, a total of 152 progressions or recurrences (including metastases in 99 cases, 65.1% of first events) and 22 deaths without previous progression/relapse were reported, leading to a 5-year DFS of 50.8% [95%CI, 45.2-56.2] on the entire cohort, significantly differing between P+ (58.5% [50.1-65.9]) and PAo+ (44.2% [36.7-51.4]) (p=0.007). Five-year OS was 61.0% [55.7-65.8] on the entire cohort, and poorer for PAo+ patients (52.5% [45.1-59.3]) (p=0.002). Larger HR-CTV volumes ≥ 43.5 cm³ (p=0.0001), PAo LN-involvement (p=0.01), total treatment duration >55 days (p=0.01) were associated to higher recurrence risks.

Conclusion: CCRT followed by IGABT is effective and feasible for node-positive LACC. However, two-thirds of progressions or recurrences involved a distant event, leading to validate the need for increase the systemic pressure.

INTRODUCTION

Most known prognostic factors in locally advanced cervical cancer (LACC) include FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stage (21,24,32,34). Currently, the 5-year survival rate for patients diagnosed with localized stages of cervical cancer is approximately 90%. However, this results drops to 50% in cases lymph node (LN)-involvement and even 30% for patients with para-aortic LN-involvement (34,57). For patients with LACC, international guidelines recommend concurrent chemoradiotherapy (CCRT) followed by uterovaginal image-guided adaptive brachytherapy (IGABT)(67).

Additionally, questions are opened concerning the best systemic treatment strategy as immunotherapy with pembrolizumab having already demonstrated its value as an adjuvant treatment for advanced cervical as questions about impact of aortic staging strategy(65,66).

Herein, we conducted this retrospective study to describe the oncological outcomes in terms of disease-free survival (DFS), local control and overall survival (OS), in the specific population of patients treated with CCRT and IGABT for LACC with LN-involvement between 2016 and 2021 in our large tertiary comprehensive cancer center, as well as to identify prognostic factors of DFS.

METHODS

- Patients

All consecutive patients who met the eligibility criteria were retrospectively included in this monocentric study. They were all treated for a non-metastatic LACC histologically proven, with FIGO stage IIIC or IVA with LN-involvement either pelvic or para-aortic (PAo) or both. The patients must have received at least IGABT at our center between

January 2016 and December 2021, and all received prior CCRT following international standard of care(34).

Lymph node status was determined by imaging or lymphadenectomy. Para-aortic lymphadenectomy (PALy) was performed if there were no pathological nodes in PAo area using PET-Scan.

Due to some stage FIGO IVA with LN-involvement in our population, we defined a population P+ with isolated pelvic LN-involvement and a population PAo+ with PAo LN-involvement either associated to pelvic LN-involvement or not.

- Endpoints

Primary endpoint was DFS defined as the time from the date of biopsy to recurrence, progression, or death from any cause. Recurrences/progressions were classified as local, regional (for pelvis/PAo region) and/or distant.

Secondary endpoints were local control (LC) and OS. Local event was defined as any disease recurrence or progression in the cervix, parametria, uterine corpus, and upper side of the vagina, including event combined with regional recurrence/progression or metastases. OS was defined as the time from the date of biopsy to death from any cause.

Acute and late toxicities were graded according to the NCI-CTCAE version-5.0. Acute toxicities were defined as toxicity occurring within 6 months of treatment.

- Therapeutic protocols

The aforementioned procedures are those defined in the EMBRACE studies(34,47,57).

- CCRT

CCRT was delivered using intensity-modulated radiation therapy in accordance with the consensus guidelines for delineation and recommendation of the GEC-ESTRO(34,37). The total dose delivered was 45 to 50.4 Gy in 25 to 28 daily fractions and five fractions weekly. CCRT involves at least pelvic radiotherapy extended to PAo volume in case of involvement. In case of gross node involvement, an increase of total dose was prescribed a simultaneous integrated boost (SIB) technique depending area of the involvement (27,34)

The standard chemotherapy regimen consisted of weekly cisplatin at a dose of 40 mg/m²(55). If needed, carboplatin AUC2 or fluorouracil-based protocols were sometimes used.

- IGABT

During the study period, either Fletcher (Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) or Utrecht (Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) applicators with interstitial needles if needed were used for IGABT. The applicators were inserted in the operating room, under anesthesia, with ultrasound guidance (46). The high-risk and intermediate-risk clinical target volumes (HR- and IR-CTVs) and OARs were delineated in accordance with the recommendations using a post implantation pelvic MRI (34,47–49,51). Treatment was performed with a remote after loading (192-iridium) brachytherapy system (Nucletron, Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) either in high dose rate (HDR) or pulse dose rate (PDR). Most of the patients were treated in 2-step procedure one week apart. Each time, two fractions of 6.5-7 Gy were delivered in one or two days. The dose planning objectives for OARs was defined in accordance to EMBRACE II protocol(34).

The delineation of target volumes and OARs was carried out on the Raystation® (RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Sweden) treatment planning system and dosimetry planning using the Oncentra® Brachy (Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) planning system.

- Statistical analysis

Characteristics of the patients and their treatment were described by their median, range, and standard deviation for continuous variables, and with their frequency and percentage for categorical variables, overall and according to LN-involvement.

DFS and OS were assessed using the Kaplan-Meier method, overall and according to LN-involvement. Local control was assessed by estimating the cumulative incidence of local event (progression/recurrence), estimated by the Kalbfleisch and Prentice method, considering as a competitive event regional or distant event without associated local event, as well as death without prior local event.

The prognostic factors study of DFS was performed using multivariable Cox models including variables found in the literature: total treatment duration, histology subtype, initial tumor volume, HR-CTV, smoking status and BMI(17,21,24). The hazard ratios (HR) resulting from these models were estimated with their 95% confidence intervals. In the subgroup of PAo+ patients, we planned to evaluate the association between the PAo staging method and the DFS.

The significance level for the tests was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were done with Stata version-17.0 statistical software (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

- Regulatory considerations

The data were collected from hospital files without any interaction with patients for research. The Commission for Clinical Studies of our centre has approved the study

(CEC-2024-014) and has confirmed that no ethical approval by an independent ethics committee was required for the study. The study complies with the Reference Methodology MR004 of the National Commission on Informatics and Freedoms (CNIL “Commission Nationale Informatique et Liberté”). No patient objected to the use of data for research purposes.

RESULTS

Between January 2016 and December 2021, 782 patients were treated with IGABT for a cervical cancer at the Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center. Among them, a total of 388 patients with confirmed LACC with LN-involvement were included in the analyses (Figure-S1).

A total of 212 (54.6%) patients underwent PALy staging. To note, 30 patients should have undergone PALy but not performed due to either COVID-19 pandemic or comorbidities. Overall, 175 patients (45.1%) presented only pelvic LN-involvement and 213 (54.9%) PAo LN-involvement, including 67 patients (17.3%) who were classified as PAo+ after lymphadenectomy. Three patients (0.8%) did not undergo PET-scan staging initially but underwent lymphadenectomy staging (Figure-S2).

All demographic and disease baseline characteristics are described in Table 1.

Five patients (1.3%) stopped radiotherapy: two non-compliance and three induced-chemotherapy toxicity. Concerning IGABT, the median D₉₀ HR-CTV were 86.9 Gy (range, 46.6-106.2). The use of interstitial needles has gradually increased, reaching 70% of IGABTs in 2021 versus 15% in 2017.

Treatment characteristics including brachytherapy dosimetric data are described in Table 2.

Median follow-up of patients was 54.8 months (range, 3.3-104.0). Considering DFS, there were 174 events, 69 and 105 events for P+ and PAo+ patients, respectively: first event included 65 local progressions/recurrences (+/- combined to regional event or metastases), 87 non-local progressions/recurrences, and 22 deaths unrelated to the disease or the treatment. To note 13 PAo relapse occurred in patients not treated by extended field (13/22 patients without extended field treatment) and only one patient achieved remission at the time of analysis after focal treatment with stereotaxic body radiation therapy (SBRT).

Overall, 99 patients (65.1% of the 152 patients with recurrence or progression) presented a distant relapse as first event, combined with a local event in 30 patients, leading a 5-y cumulative incidence of metastatic event of 28.0% (23.3-32.9) (Table-S1, Figure-S3).

The 5-year DFS was 50.8% [95%CI, 45.2-56.2], considering the entire cohort, and 58.5% [50.1-65.9] versus 44.2% [36.7-51.4] in P+ versus PAo+ patients, respectively. The DFS curves differed significantly between the two groups (unadjusted HR=1.52; 1.12-2.06; p=0.007). (Table-S1).

There were 150 deaths during the follow-up period: 74 deaths/150 (49.3%) were related to cancer, 76 deaths were related neither to the disease nor to treatment toxicity (50.7%), The 5-year OS was 61.0% [55.7-65.8], considering the entire population, and 70.9% [63.3-77.2] versus 52.5% [45.1-59.3] in P+ and PAo+ patients, respectively (p=0.002).

Five-year DFS and OS for FIGO IVA diseases with LN-involvement were 29.1% [13.5-46.7] and 38.4% [21.7-55.0], showing a significant difference with population without

bladder or rectal extension (HR=1.81; 1.13-2.89, p=0.02 for DFS and HR=2.09; 1.29-3.39, p=0.002 for OS).

An analysis of prognostic factors for survival was carried out (Table-S2). The results of Cox model for DFS including duration of treatment with multivariate analysis identified as negative prognostic factors a WHO-PS>0 (HR=1.53; 1.06-2.20; p=0.02), the LN-involvement level with poorer prognostic for PAo+ (HR=1.54; , 1.10-2.15; p=0.01), a CTV-HR ≥ 43.5 cm³ at the time of brachytherapy as a reflection of the residual pathological volume (HR=2.18; 1.50-3.17; p=0.0001), and total treatment time over 55 days (HR=1.49; 1.08-2.04; p=0.01).

Overall and disease-free survival curves according to lymph node involvement are shown in Figure 1.

In the PAo+ group, we observed no statistical difference, in terms of DFS (Figure 2), between the patients classified as PAo+ by imaging (n=146, 69% of PAo+) versus the other by lymphadenectomy (n=67, 31%): 5-year DFS was 44.9% [35.6-53.8] versus 43.5% [30.7-55.6], respectively, log-rank p=0.67. The OS curves did not significantly differ between the two groups either (p=0.40).

Local control rate was 82.2% [78.0-86.0] at 5 years. We noted 38 events for PAo+ patients including 10 only local events with neither loco-regional event nor metastases, and 27 events for P+ patients with 14 only local event (Table-S1).

An overview of adverse events is provided in supplementary Table-S3. Most toxicity were moderate. There was no death associated with the treatment. Among the 29 cases of fistulas reported as late toxicity, six pre-existed to start of the treatment while 23 occurred later, including 10 fistulas that occurred after the treatment of a local

relapse, leading to a total of 13 fistulas classified as possibly related to first line treatment (3.4% of the 381 patients who had no pre-existing fistula).

Multivariate analysis using multivariable logistic regression model were conducted for toxicities (Supplementary Table-S4). We identified smoking (HR=2.73; 1.15–6.48; $p=0.02$) and HR-CTV ≥ 30 cm³ (HR=3.79; 1.27–11.39; $p=0.02$) as prognostic factors for late fistulas (Supplementary Table-S5).

DISCUSSION

The results of our single-center and retrospective study indicated satisfactory outcomes with regard to survival and local control. The 5-year DFS rate for all stages with LN-involvement in the EMBRACE I study was 60% compared to 50.8% in our study but with difference in term of definition event (47,57).

In cases where LN-involvement was present with stage III or IV disease, the 5y-OS was 68% for EMBRACE I (8,14). These results seem to be more similar with ours (61%). Moreover, in the EMBRACE studies, largest volumes are associated with reduced survival (47,57). In our study, we found a median of 37.6 cm³ for CTV-HR in comparison of 20 cm³ in EMBRACE I study (47). Finally, our results in terms of local, nodal or systemic control were also found to be in accordance with the existing literature suggesting the true impact of EFS/DFS definition on results. Hence, our large cohort could be seen and used as a comparative cohort for future studies especially for adjuvant systemic treatment for patients with LN-involvement.

In terms of safety analyses, the acute and chronic toxicities observed were comparable to those reported in the literature with regard to urinary and digestive toxicity.

Based on our analysis, without PALy, more than 15% of the population with pelvic node involvement benefit from the procedure in order to be treated with extended field, even

if, contrary to literature (but described more particularly on Stage II patients), PAo+ from imaging or surgery procedure didn't impact the survival. But if outcomes are similar whatever the type of staging, an initial sub-optimal treatment for patients with non-PAo node involvement from imaging could jeopardize the overall survival via distant relapse in case of non-PAo procedure (30,31). To note recent studies on the effectiveness of modern PET scan reveal a false negative rate over 15%, confirming the findings based on our results(29).

Moreover, as seen on our data, toxicity rate associated with extended field to PAo seems to be similar than for limited field to pelvic node and so on patient with a doubt about PAo involvement should be treated by extended field. However, these results need to be clarified by the phase III PAROLA study currently underway, which aims to study the impact of PALy in cases of pelvic involvement(66). Notably, the Chinese study CQGOG0103 randomize patients between standard of care and node debulking before CCRT for patient with LN-involvement and could be of interest(68).

Prognostic analysis identified the prognostic factors recognised in the literature, such as total treatment time, level of lymph node involvement and volume at the time of brachytherapy. Histological subtype was not identified as prognostic factor contrary to results from literature but maybe due to the small population of non-squamous cell carcinoma in our cohort

These data on the specific population of patients with cervical cancer with non-metastatic LN-involvement emphasize the high rate of distant relapse for these patients and so on the need for better systemic treatment. Many recent studies proposed promising result with the modification of the neoadjuvant systemic treatment(64,69). In the GCIIG INTERLACE randomized trial, McCormack and al., described a significant improvement of both OS and DFS in case of short course cisplatin induction

chemotherapy before standard CCRT but contrary to our population most of the patients included were node negative(64). These results were similar to another smaller randomized study but with a cisplatin-paclitaxel-based chemotherapy regimen(69). For adjuvant treatment, a first phase III study found a benefit from an adjuvant gemcitabine based regimen chemotherapy but associated with a higher risk of death related to treatment toxicity(70). These results were not confirmed in a second phase III randomized study using carboplatin and paclitaxel based regimen in adjuvant setting(71). Concerning immunotherapy, the phase III CALLA trial results were disappointing in stage III/IVA disease with a benefit from adjuvant pembrolizumab only in a post hoc analysis and for patient with a PD-L1 Tumor Area Positivity (TAP) score equal or greater than 20%(72). Finally, the recent ENGOT-cx11/KEYNOTE A-18 randomized study showed the benefit in terms of DFS and OS of adjuvant immunotherapy with Pembrolizumab in patients with stage III/IVA cervical cancer at 3 years, regardless of PD-L1 status(65). The population in this study showed a high proportion of LN-involvement (83%), with a third of patients involving PAo extension and should be defined as the next standard of care in waiting of the ATEZOLACC trial(73). To note, our results without adjuvant immunotherapy are similar to those described in KEYNOTE A-18 in terms of 3y-OS.

Our study has several limitations, essentially linked to the retrospective and single-center nature of our study which could limit the interpolation of results and the data should be interpreted cautiously. It should be noted that the monocentric design of the study ensures a standardized approach to brachytherapy practices. However, there is variability in the treatments received by patients, as many underwent CCRT at different centers before receiving brachytherapy at the Oscar Lambret Comprehensive Cancer

Center, potentially leading to inconsistencies in treatment protocols. It is also important to note that therapeutic practices have evolved during the study period. This evolution has involved the development of more precise brachytherapy techniques. Finally, the impact of the SARS-CoV-2 pandemic during this period significantly affected the delivery of care, including disruptions in treatment schedules and reduced availability of operating rooms for brachytherapy procedures, as highlighted in several studies(74).

Conclusion: To our knowledge, this is one of the largest retrospective series, reporting oncological outcomes and adverse events in this population of patients with locoregionally advanced node positive non-metastatic cervical cancer. Our findings indicate survival, control rates and safety profile align with those of multicentric studies in the field of cervical cancer. This validates the relevance and efficacy of the current standard of care but once again found a high rate of distant relapse. These results emphasize the need for increment systemic treatment in this particular population thanks to recent published results from adjuvant immunotherapy. Moreover, it also raises the question of the role of surgical staging in the management strategy, which needs to be evaluated through dedicated randomized trials.

Tables

Table 1 : Baseline characteristics

	P+ (N = 175)		PAo+ (N = 213)		Overall (N = 388)	
Age at diagnosis						
Median - (Range)	47	(23 ; 88)	54	(25 ; 94)	51	(23 ; 94)
Mean - SD	49.1	12.4	54.4	12.7	52	12.8
Smoking						
No	88	50.3%	101	47.4%	189	48.7%
Yes	87	49.7%	112	52.6%	199	51.3%
BMI class						
Under or normal weight : <25 kg/m ²	96	24.7%	104	26.8%	200	51.5%
Overweight : ≥25 kg/m ²	79	20.4%	109	28.1%	188	48.5%
WHO-PS						
WHO 0	134	76.6%	171	80.3%	305	78.6%
WHO 1	31	17.7%	31	14.6%	62	16.0%
WHO 2-3	10	5.7%	11	5.2%	21	5.4%
NIDDM						
No	156	89.1%	195	91.5%	351	90.5%
Yes	19	10.9%	18	8.5%	37	9.5%
Histological type						
Epidermoid Carcinoma	160	91.4%	186	87.3%	346	89.2%
Adenocarcinoma	15	8.6%	23	10.8%	38	9.8%
Others	0	0%	4	1.9%	4	1.0%
Clinical size in mm (MD=1)						
Median - (Range)	40	(10 ; 100)	40	(15 ; 100)	40	(10 ; 100)
Mean - SD	43.5	12	46.5	12.6	45.1	12.4
Lymph node staging						
P+ pelvis only	175	100%	0	0%	175	45.1%
PAo+	0	0%	213	100%	213	54.9%
Discovery of the disease through						
Metrorrhagia	142	81.1%	175	82.2%	317	81.7%
Pain	33	18.9%	39	18.3%	72	18.6%
Screening	17	9.7%	10	4.7%	27	7.0%
Leucorrhoea	18	10.3%	14	6.6%	32	8.3%
Renal failure	1	0.6%	5	2.4%	6	1.6%
Others	6	3.4%	14	6.6%	20	5.2%
Initial MRI	173	98.9%	205	96.2%	378	97.4%
Hydronephrosis	18	10.4%	24	11.7%	42	11.1%
Extension to the bladder (MD=2)						
Yes	9	5.2%	19	9.3%	28	7.4%
Extension to the rectum						
Yes	1	0.6%	3	1.5%	4	1.1%
Initial parametrial involvement (MD=2)						

	P+ (N = 175)		PAo+ (N = 213)		Overall (N = 388)	
Yes	138	80.2%	169	82.4%	307	81.4%
Initial tumor volume (cm³) (MD=8)						
Median - (Range)	35	(0 ; 357)	40.5	(2 ; 311)	37	(0 ; 357)
Initial tumor volume (MD=8)						
<30 cm ³	70	41.2%	75	37.5%	145	39.2%
≥30 cm ³	100	58.8%	125	62.5%	225	60.8%
Lymph node staging						
Initial PET-CT	173	98.9%	212	99.5%	385	99.2%
Lymph node dissection	145	82.9%	67	31.5%	212	54.6%
Number of collected nodes (MD = 3)						
Number of positive nodes (MD = 3)						
Median - (Range)	0	(0 ; 0)	1	(1 ; 13)	0	(0 ; 13)
Positive nodes in % (MD = 3)						
Median - (Range)	0	(0 ; 0)	14.3	(4,8 ; 100)	0	(0 ; 100)
Lymph node staging						
P+r	30	17.1%	0	0%	30	7.7%
P+p	145	82.9%	0	0%	145	37.4%
PAo+r	0	0%	146	68.5%	146	37.6%
PAo+p	0	0%	67	31.5%	67	17.3%

MD = Missing data; NIDDM = non-insulin-dependent diabetes mellitus; P+r = isolated pelvic node involvement on imaging; P+p : isolated pelvic node involvement after lymphadenectomy; PAo+r = para-aortic node involvement on imaging; Pao+p = para-aortic node involvement after lymphadenectomy

Table 2 : Treatment characteristics

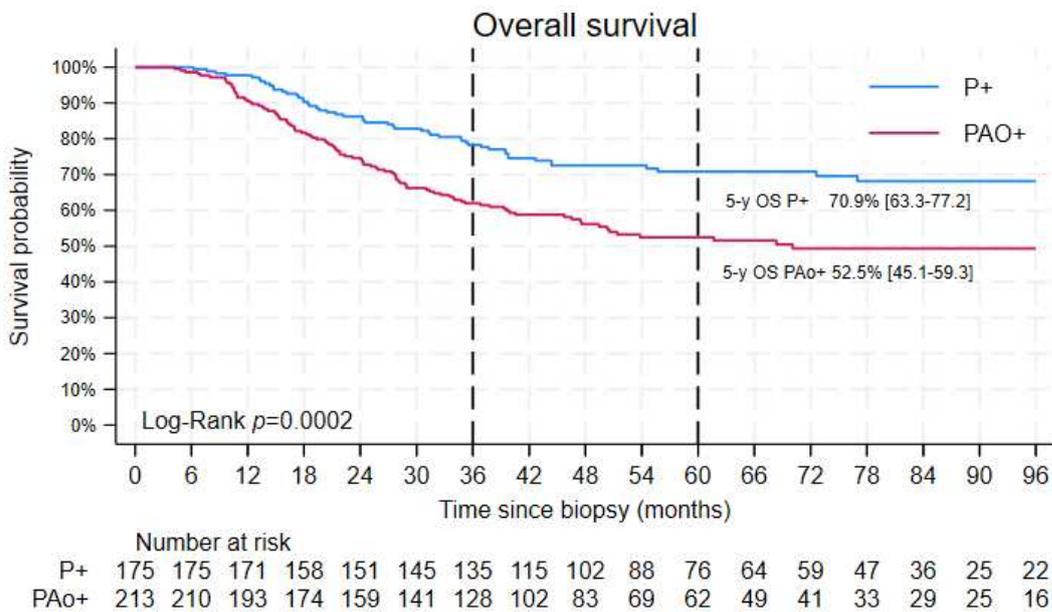
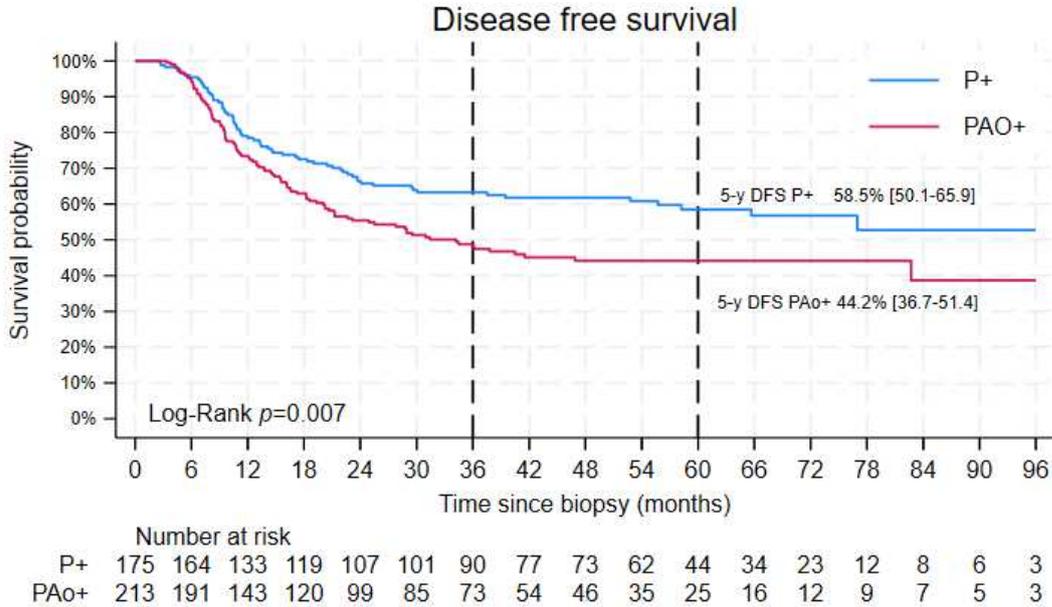
	P+ (N = 175)		PAo+ (N = 213)		Overall (N = 388)	
Concurrent chemotherapy						
Yes	172	98.3%	205	96.2%	377	97.2%
Number of course						
Median - (Range)	5	(1 ; 6)	5	(1 ; 6)	5	(1 ; 6)
Cisplatin	159	92.4%	191	93.2%	350	92.8%
Carboplatin (MD = 2)	18	10.5%	17	8.3%	35	9.3%
Other chemotherapy	4	2.3%	2	1.0%	6	1.6%
Radiotherapy						
Radiotherapy centre						
In our center	85	48.6%	98	46.0%	183	47.2%
Others	90	51.4%	115	54.0%	205	52.8%
Dose delivered to the tumour						
Median - (Range)	45	(45 ; 50.4)	45	(43.2 ; 55)	45	(43.2 ; 55)
Dose delivered to pelvic node volume						
Median - (Range)	55	(45 ; 60)	55	(45 ; 65)	55	(45 ; 65)
Dose delivered to Para-aortic nodes volume						
Median - (Range)	0	(0 ; 50.4)	55	(0 ; 65)	45	(0 ; 65)
Fractions received by session						
Median - (Range)	25	(25 ; 28)	25	(24 ; 28)	25	(24 ; 28)
Dose delivered per fraction at tumour (Gy)						
Median - (Range)	1.8	(1.8 ; 2)	1.8	(1.8 ; 1.8)	1.8	(1.8 ; 1.8)
Dose delivered per fraction at nodes (Gy)						
Median - (Range)	2.2	(1.8 ; 2.4)	2.2	(1.8 ; 2.4)	2.2	(1.8 ; 2.4)
HR-CTV (cm³) (MD= 9)						
Median - (Range)	35.9	(5.8 ; 147.1)	34.8	(7.3 ; 151)	35.2	(5.8 ; 151)
HR-CTV (MD= 9)						
<30 cm ³	59	34.7%	83	39.7%	142	37.5%
30-43.5 cm ³	52	30.6%	73	34.9%	125	33.0%
>43.5 cm ³	59	34.7%	53	25.4%	112	29.6%
D₉₈ HR-CTV (MD=17)						
Median - (Range)	44.5	(44.3 ; 58.6)	44.5	(42.7 ; 50.3)	44.5	(42.7 ; 58.6)
D₉₀ HR-CTV (MD=17)						
Median - (Range)	87	(46.6 ; 106.2)	86.8	(46.8 ; 103.3)	86.9	(46.6 ; 106.2)
D₉₀ HR-CTV (MD=17) > 85Gy	106	63.5%	135	66.2%	241	65.0%
D2 Bladder (Gy) (MD=21)						
Median - (Range)	78.4	(44.6 ; 98.5)	77.2	(44.7 ; 90.9)	77.5	(44.6 ; 98.5)
D2 Bladder (MD=21) < 80 Gy	99	59.6%	135	67.2%	234	63.8%
D2 Rectum (Gy) (MD=21)						
Median - (Range)	68.4	(44,3 ; 85,2)	68.6	(44,6 ; 82)	68.5	(44,3 ; 85,2)
D2 Rectum < 65 Gy (MD=21)	162	97.6%	198	98.5%	360	98.1%
D2 Sigmoid (Gy) (MD=33)						

	P+ (N = 175)		PAo+ (N = 213)		Overall (N = 388)	
Median - (Range)	56.6	(43.4 ; 77.2)	55.5	(44.3 ; 78.3)	56	(43.4 ; 78.3)
D2 Sigmoid < 70 Gy (MD=33)						
< 70 Gy	162	100.0%	193	100.0%	355	100.0%
D2 Bowel (Gy) (MD=252)						
Median - (Range)	59.1	(43.2 ; 82.1)	52.7	(45.8 ; 71.6)	54.3	(43.2 ; 82.1)
MRI at 45Gy prior to brachytherapy						
Yes	132	75.4%	150	70.4%	282	72.7%
Residual parametrial involvement						
Yes	60	45.1%	71	47.3%	131	46.3%
Residual tumor volume (cm³)						
Median - (Range)	4	(0 ; 98)	4	(0 ; 131)	4	(0 ; 131)
Brachytherapy						
Parametrial involvement at clinical exam before brachytherapy						
Yes	79	45.1%	104	48.8%	183	47.2%
Brachytherapy type						
PDR	5	2.9%	2	0.9%	7	1.8%
HDR	170	97.1%	211	99.1%	381	98.2%
Interstitial needles	51	29.1%	79	37.1%	130	33.5%
Total duration of treatment (MD = 3)						
Median - (Range)	51	(35-165)	53	(21-140)	51	(21-165)
Overall treatment time (MD = 4)						
≤ 55 days	129	74.6%	125	59.2%	254	66.2%
> 55 days	44	25.4%	86	40.8%	130	33.8%

COL = Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center; MD = Missing data; PDR = Pulse Dose Rate; HDR = High Dose Rate; HR-CTV = High Risk Clinical Target Volume

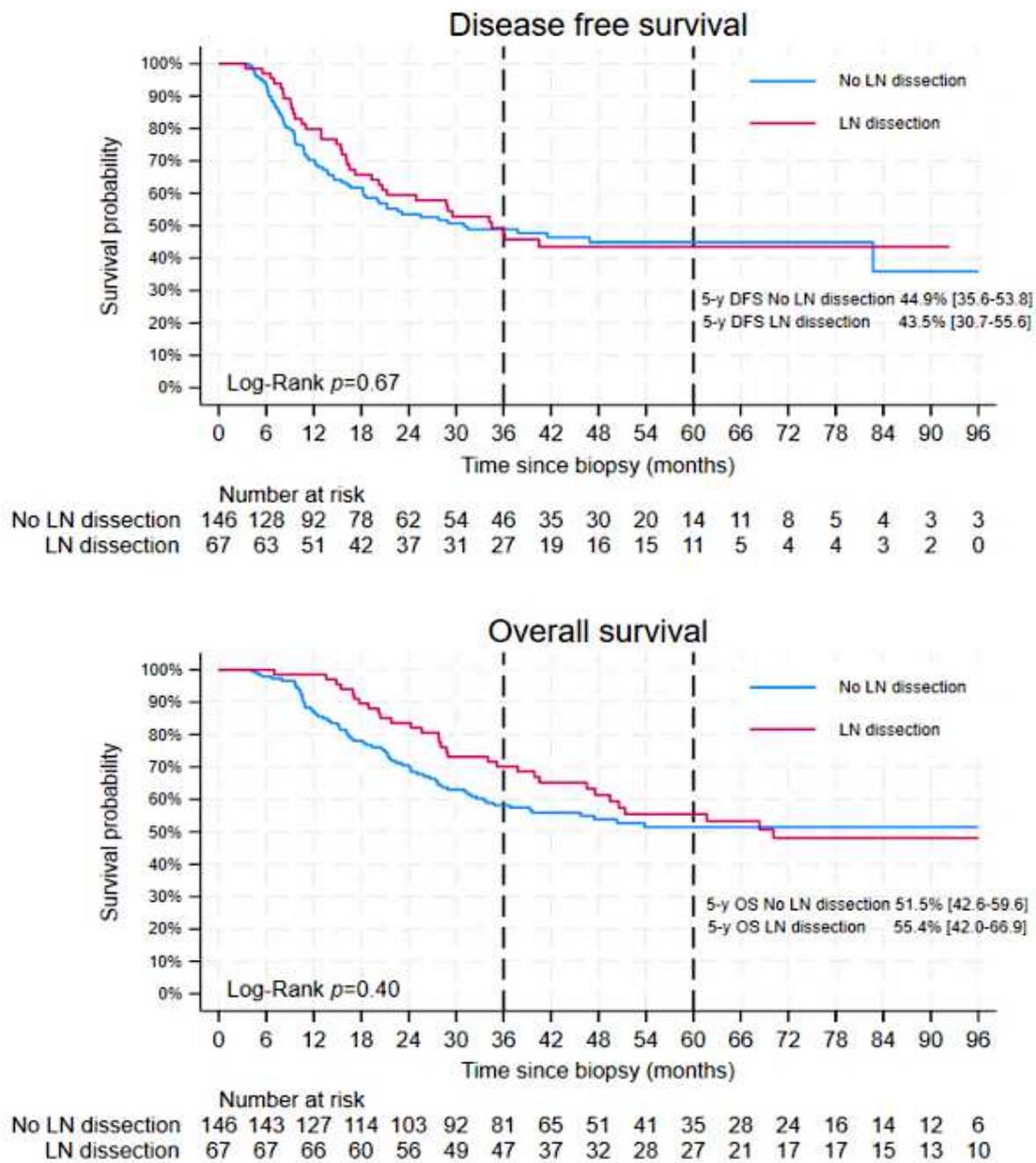
Figures

Figure 1 : Disease Free Survival (DFS) and Overall Survival (OS) according to FIGO stage



DFS = Disease-free survival; LN = lymph node; OS = Overall survival; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAO+ = para-aortic lymph node involvement

Figure 2 : Disease Free Survival (DFS) and Overall Survival (OS) in PAo+ patients according to lymph node staging



DFS = Disease-free survival; LN = lymph node; OS = Overall survival; PAo+ = para-aortic lymph node involvement

Supplementary

Table S1: Oncological outcomes, overall and according to lymph node extension

Outcome	P+ (N = 175)	PAo+ (N = 213)	Overall (N = 388)
Disease-free survival			
Number of events	69	105	174
Local event (+/- regional) without distant metastases	19	16	35
Local event (+/- regional) with distant metastases	8	22	30
Regional event	11	7	18
Metastatic event	21	37	58
Regional and metastatic event	4	7	11
Death without previous event	6	16	22
DFS estimate			
at 1-year [95%CI]	78.5% [71.5-83.9]	73.4% [66.7-79.0]	75.8% [71.0-79.8]
at 3-year [95%CI]	63.3% [55.5-70.1]	48.2% [40.8-55.1]	55.3% [50.0-60.3]
at 5-year [95%CI]	58.5% [50.1-65.9]	44.2% [36.7-51.4]	50.8% [45.2-56.2]
Cox estimate			
Unadjusted HR [95%CI]	HR=1.52 [1.12-2.06]		p=0.007
Adjusted HR [95%CI] ⁽¹⁾	HR=1.60 [1.16-2.22]		p=0.005
Local control			
Number of events	27	38	65
Local event	14	10	24
Loco-regional event	5	6	11
Local and metastatic event	2	8	10
Loco-regional and metastatic event	6	14	20
Cumulative incidence of local or loco-regional progression/recurrence			
at 1-year [CI 95%]	9.9% [6.0-14.9]	11.5% [7.6-16.4]	10.8% (7.9-14.2)
at 3-year [CI 95%]	14.8% [10.0-20.6]	18.2% [13.1-23.9]	16.6% (13.0-20.6)
at 5-year [CI 95%]	15.8% [10.6-21.8%]	19.5% [14.2-25.5]	17.8% (14.0-22.0)
Fine and Gray estimate			
Unadjusted sub-HR [95%CI]	sub-HR=1.22 [0.78-2.09]		p=0.32
Adjusted sub-HR [95%CI] ⁽¹⁾	sub-HR=1.32 [0.77-2.26]		p=0.31
Overall survival			
Number of deaths	51	99	150
Death related to disease progression	26	48	74
Treatment-related death	0	0	0
Death from another cause	6	6	12
Unknown cause of death ⁽²⁾	19	45	64
OFS estimate			
at 1-year [95%CI]	97.7% [94.0-99.1]	90.6% [85.8-93.8]	93.8% [90.9-95.8]
at 3-year [95%CI]	78.3% [71.4-83.7]	62.0% [55.1-68.1]	69.3% [64.5-73.6]
at 5-year [95%CI]	70.9% [63.3-77.2]	52.5% [45.1-59.3]	61.0% [55.7-65.8]
Cox estimate			
Unadjusted HR [95%CI]	HR=1.89 [1.35-2.65]		p<0.001
Adjusted HR [95%CI] ⁽¹⁾	HR=2.15 [1.50-3.11]		p<0.001

P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement

HR = Hazard Ratio estimated in Cox models; sub-HR = subdistribution Hazard Ratio, estimated in Fine and Gray models

- (1) All adjusted HR or sub-HR are estimated in models including age (as a continuous variable), WHO score (0 versus >=1), histological subtype (epidermoid carcinoma versus other), tumour size (<40mm versus >=40 mm) and HR-CTV (<30 cm³ versus 30-43.5 versus >43.5 cm³)
- (2) Among the 64 patients who died of unknown cause, 45 had experienced progression/recurrence disease.

Table S2: Multivariable Cox model including duration of treatment for disease free survival

	Disease free survival						
	event /N	Univariable analysis			Multivariable analysis ⁽¹⁾		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age at diagnosis (HR for 10 years)	174/388	1.10	[0.98-1.23]	0.12	0.99	[0.87-1.14]	0.96
BMI				0.09			
Underweight : < 18.5 kg/m ²	19/40	1.27	[0.76-2.12]				
Normal weight : 18.5 to 25 kg/m ²	60/160	1					
Overweight : 25 to 30 kg/m ²	52/102	1.52	[1.05-2.20]				
Obesity : more than 30 kg/m ²	43/86	1.53	[1.03-2.26]				
Smoking				0.70			0.59
No	84/189	1			1		
Yes	90/199	0.94	[0.70-1.27]		0.92	[0.67-1.26]	
WHO-PS				0.005			0.02
WHO 0	127/305	1			1		
WHO 1-2-3	47/83	1.62	[1.16-2.27]		1.53	[1.06-2.20]	
Histological type				0.06			0.10
Epidermoid Carcinoma	149/346	1			1		
Adenocarcinoma/Others	25/42	1.49	[0.98-2.28]		1.45	[0.93-2.27]	
Lymph node staging				0.007			0.01
P+ pelvis only	69/175	1			1		
PAo+	105/213	1.52	[1.12-2.06]		1.54	[1.10-2.15]	
Tumour size (MD=1)				0.02			0.10
<40 mm	19/59	1			1		
≥40 mm	155/328	1.73	[1.07-2.79]		1.51	[0.92-2.48]	
Total duration of treatment (MD = 4)				0.02			0.01
≤55 days	106/254	1			1		
>55 days	66/130	1.47	[1.08-2.00]		1.49	[1.08-2.04]	
HR-CTV (MD = 9)				0.0002			0.0001
<30 cm ³	51/142	1			1		
30-43.5 cm ³	52/125	1.21	[0.82-1.78]		1.20	[0.81-1.78]	
>43.5 cm ³	70/112	2.06	[1.43-2.95]		2.18	[1.50-3.17]	

MD = Missing data; WHO-PS = World Health Organization - Performance Status; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement; HR-CTV = High Risk Clinical Target Volume

(1) Hazard ratio were estimated in the multivariable Cox models including age, smoking status, WHO-PS, histological type, lymph node staging, tumour size, duration of treatment, and HR-CTV.

Table S3: Acute and chronic toxicities

Characteristics	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		All grade	
At least one event, n (%)									306	78.9%
Acute toxicities										
At least one event, n (%)									243	62.6%
Acute pain	NA		NA		NA		NA		76	19.6%
Acute proctitis	107	27.6%	21	5.4%	2	0.5%	0	0%	130	33.5%
Acute cystitis	84	21.6%	20	5.2%	0	0%	0	0%	104	26.8%
Acute sexual dysfunction	NA		NA		NA		NA		45	11.6%
Acute urinary incontinence	NA		NA		NA		NA		24	6.2%
Acute anal incontinence	NA		NA		NA		NA		8	2.1%
Acute synechia	NA		NA		NA		NA		51	13.2%
Acute fistula	NA		NA		NA		NA		7	1.8%
Late toxicities										
At least one event, n (%)									239	61.6%
Chronic pain	NA		NA		NA		NA		82	21.1%
Chronic proctitis	41	10.6%	19	4.9%	5	1.3%	0	0%	65	16.80%
Chronic cystitis	37	9.5%	16	4.1%	3	0.8%	1	0.3%	57	14.7%
Chronic sexual dysfunction	NA		NA		NA		NA		104	26.8%
Chronic urinary incontinence	NA		NA		NA		NA		55	14.2%
Chronic anal incontinence	NA		NA		NA		NA		14	3.6%
Chronic synechia	NA		NA		NA		NA		148	38.1%
Chronic fistula	NA		NA		NA		NA		29	7.5%

NA = not applicable

Table S4: Multivariable logistic regression model for late toxicities

	Late toxicities						
	Local event /N	Univariable analysis			Multivariable analysis ⁽¹⁾		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Smoking				0.27			0.15
No	23/189	1			1		
Yes	32/199	1.38	[0.78-2.46]		1.56	[0.85-2.85]	
Lymph nodes staging				0.13			0.28
P+ pelvis only	30/175	1			1		
PAo+	25/213	0.64	[0.36-1.14]		0.72	[0.40-1.31]	
HR-CTV (MD= 9)				0.71			0.93
<30 cm ³	19/142	1			1		
≥30 cm ³	35/237	1.12	[0.61-2.05]		1.03	[0.55-1.94]	
D2 Bladder (MD=21)				0.14			0.23
<80 Gy	29/234	1			1		
≥80 Gy	24/133	1.56	[0.86-2.80]		1.46	[0.79-2.68]	
D90 HR-CTV (MD=17)				0.004			0.007
≤85 Gy	28/130	1			1		
>85 Gy	25/241	0.42	[0.23-0.76]		0.44	[0.24-0.80]	

MD = Missing data; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement;
 HR-CTV = High Risk Clinical Target Volume

(1) Odds ratio were estimated in the multivariable model including smoking status, lymph node staging, HR-CTV, D2 bladder, and D90 HR-CTV.

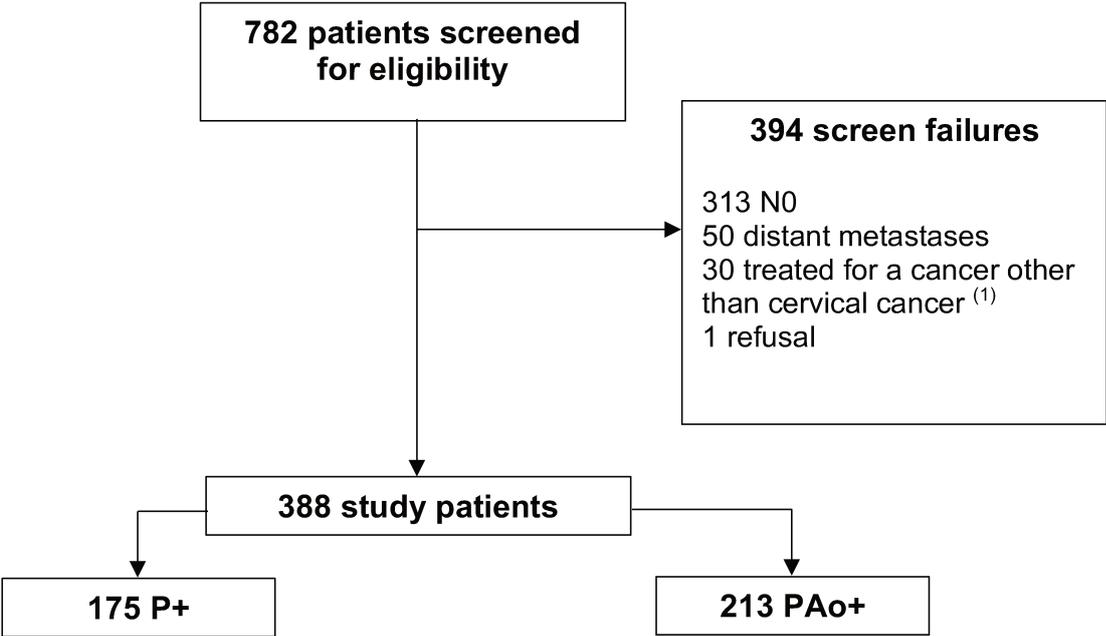
Table S5: Multivariable logistic regression model for late fistula

	Chronic fistula						
	Local event	Univariable analysis			Multivariable analysis ⁽¹⁾		
		/N	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Smoking				0.01			0.02
No	5/185	1			1		
Yes	18/196	3.64	1.32-10.02]		2.73	[1.15-6.48]	
Obesity (BMI > 30 kg/m²)				0.61			
No	17/298	1					
Yes	6/83	1.29	[0.49-3.38]				
Initial volume (MD=18)				0.10			0.055
<30 cm ³	5/144	1			1		
≥30 cm ³	17/219	2.34	[0.84-6.49]		2.69	[0.98-7.39]	
HR-CTV (MD= 9)				0.04			0.02
<30 cm ³	4/142	1			1		
≥30 cm ³	19/230	3.11	[1.03-9.32]		3.79	[1.27-11.39]	
D2 Bladder (MD=21)				0.10			
<80 Gy	11/230	1					
≥80 Gy	12/130	2.02	[0.87-4.73]				
D90 HR-CTV (MD=17)				0.17			
≤85 Gy	11/125	1					
>85 Gy	12/239	0.55	[0.23-1.28]				

MD = Missing data; BMI = Body Mass Index; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement; HR-CTV = High Risk Clinical Target Volume

(2) Odds ratio were estimated in the multivariable model including smoking status, BMI, tumour volume et diagnosis, HR-CTV, D2 bladder, and D90 HR-CTV.

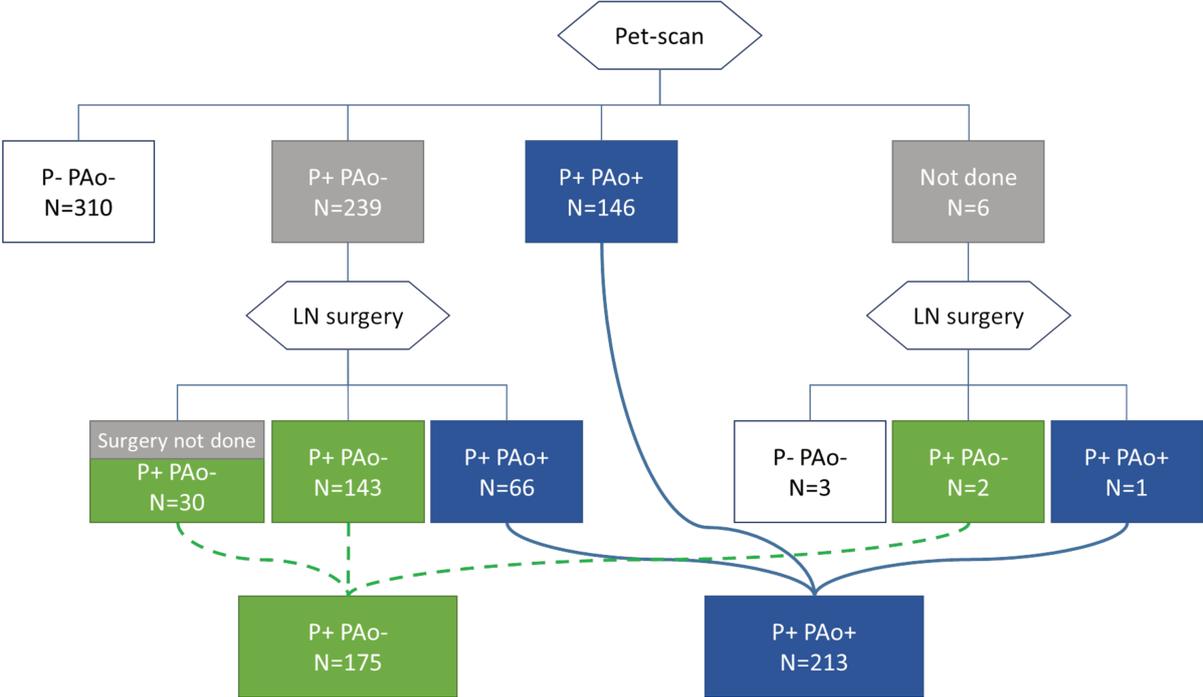
Figure S1 : Flow-Chart



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

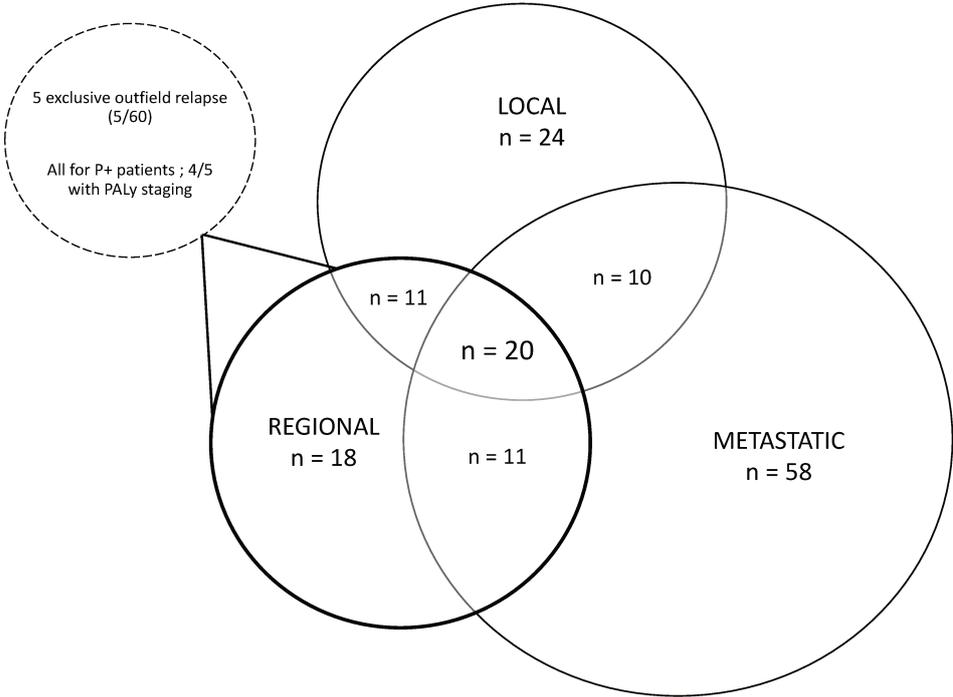
P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement

Figure S2 : Diagnosis procedure for staging



N = number of patients; LN = lymph node; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PAo+ = para-aortic lymph node involvement

Figure S3: Venn diagram for the type of first event in the entire population



n = number of events; P+ = isolated pelvic lymph node involvement; PALy = para-aortic lymphadenectomy (N = 174 events)

Conclusion générale en français

Notre étude rétrospective, menée en centre expert auprès de 388 patientes traitées par radiochimiothérapie et curiethérapie utérovaginale pour un cancer de col utérin localement avancé non métastatique avec atteinte ganglionnaire, retrouve des données de survie globale et de contrôle locorégional alignées sur les principales études randomisées conduites à ce jour, en conditions de vie réelle. Le staging ganglionnaire par lymphadénectomie apparaît sans retentissement sur les données de survie en comparaison à une stadification par imagerie dans la population avec atteinte para-aortique, en opposition aux données retrouvées dans la littérature. Ces résultats se doivent d'être précisés dans une étude randomisée dédiée déjà en cours. Les profils de sécurité sont rassurants et nous confortent dans l'utilisation croissante des aiguilles interstitielles et de la curiethérapie guidée par l'IRM, permettant l'amélioration de la couverture du volume cible en préservant au mieux les structures avoisinantes. Le risque de fistule post-thérapeutique se confirme comme directement lié au volume lésionnel et au tabagisme et doit conduire à renforcer la prévention auprès des patientes.

Nous mettons toutefois en évidence une proportion importante de récurrences métastatiques dans cette population. Ces constatations doivent conduire à renforcer la stratégie systémique conjointement au traitement de référence actuel par radiochimiothérapie puis curiethérapie, et notre travail permet en ce sens d'introduire l'apport de l'immunothérapie dans cette indication.

Références

1. Lapôtre-Ledoux B. INCIDENCE DES PRINCIPAUX CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2023 ET TENDANCES DEPUIS 1990 / MAIN CANCERS INCIDENCE IN METROPOLITAN FRANCE IN 2023 AND TRENDS SINCE 1990.
2. Synthèse_Estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer_juillet_2019.pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/07/Synthese_Estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer_juillet_2019.pdf
3. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
4. rapport-estimations-regionales-departementales-incidence-mortalite-cancers-France-2007-2016-Hauts-de-France.pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2018/12/rapport-estimations-regionales-departementales-incidence-mortalite-cancers-France-2007-2016-Hauts-de-France.pdf>
5. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Col de l'utérus [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-col-de-l-uterus>
6. Comprendre le cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/comprendre-cancer-col-uterus>
7. Infections à papillomavirus [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus>
8. NobelPrize.org [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/press-release/>
9. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1888–901.
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):28–44.
11. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
12. Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
13. Le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoc/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-de-depistage-organise>
14. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3160954/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe
15. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

16. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=16&i=cv_hpv.cv_hpv&s=2022&t=a01&view=map2
17. Xiu YT, Meng FX, Wang Z, Zhao KK, Wang YL, Chen ZS, et al. Prognostic factors for IB2-IIIB cervical cancer patients treated by radiation therapy with high-dose-rate brachytherapy in a single-institution study. *jcb*. 2022;14(4):332–40.
18. Ryu JM, Choi YS, Bae JY. Prognostic factors in women with cervical cancer stage IIIC1r treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Jul;46(7):1165–72.
19. 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*. 2003 Oct;14(10):1511–7.
20. Weyl A, Illac C, Lusque A, Leray H, Vaysse C, Martinez A, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Oct;30(10):1493–9.
21. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012 May;125(2):292–6.
22. 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. *RadioGraphics*. 2020 Oct;40(6):1807–22.
23. Ke T, Wang J, Zhang N, Zhao H, Guo X, Zhao Z, et al. Dose-effect relationship between dose-volume parameters of residual gross tumor volume and clinical prognosis in MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: a single-center retrospective study. *Strahlenther Onkol*. 2023 Feb;199(2):131–40.
24. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Sep;120(3):441–6.
25. 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. *Gynecologic Oncology*. 2020 Oct;159(1):136–41.
26. Raffa S, Lanfranchi F, Satragno C, Giannelli F, Marcenaro M, Coco A, et al. The prognostic value of FIGO staging defined by combining MRI and [18F]FDG PET/CT in patients with locally advanced cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. 2023 Dec;47(6):101007.
27. Peters M, de Leeuw AAC, Nomden CN, Tanderup K, Kirchheiner K, Lindegaard JC, et al. Risk factors for nodal failure after radiochemotherapy and image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: An EMBRACE analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Oct;163:150–8.
28. 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. *Gynecologic Oncology*. 2016 Sep;142(3):413–9.
29. Gouy S, Seebacher V, Chargari C, Terroir M, Grimaldi S, Ilenko A, et al. False negative rate at 18F-FDG PET/CT in para-aortic lymphnode involvement in patients with locally advanced cervical cancer: impact of PET technology. *BMC Cancer*. 2021 Feb 6;21:135.
30. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical

- cancer FIGO stages IIB–IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):1855–61.
31. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008 May;112(9):1954–63.
 32. Shylasree TS, Gurram L, Das U. Para-aortic lymph node involvement in cervical cancer: Implications for staging, outcome & treatment. *Indian J Med Res*. 2021 Aug;154(2):267–72.
 33. Vargo JA, Kim H, Choi S, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, et al. Extended Field Intensity Modulated Radiation Therapy With Concomitant Boost for Lymph Node–Positive Cervical Cancer: Analysis of Regional Control and Recurrence Patterns in the Positron Emission Tomography/Computed Tomography Era. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2014 Dec;90(5):1091–8.
 34. 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. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018 Feb;9:48–60.
 35. 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*. 2021 Nov 20;39(33):3682–92.
 36. Report 89. *Journal of the ICRU*. 2013 Apr;13(1–2):NP.3–NP.
 37. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2011 Feb;79(2):348–55.
 38. Ramlov A, Kroon PS, Jürgenliemk-Schulz IM, De Leeuw AAC, Gormsen LC, Fokdal LU, et al. Impact of radiation dose and standardized uptake value of (18)FDG PET on nodal control in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncologica*. 2015 Oct 21;54(9):1567–73.
 39. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiotherapy and Oncology*. 1988 Feb;11(2):101–12.
 40. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, et al. Prophylactic Extended-Field Irradiation of Para-aortic Lymph Nodes in Stages IIB and Bulky IB and IIA Cervical Carcinomas: Ten-Year Treatment Results of RTOG 79-20. *JAMA*. 1995 Aug 2;274(5):387–93.
 41. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Narumi Y, Teshima T, Inoue T. Prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol*. 1995 Nov;171(11):655–60.
 42. Tunio M, Al-Asiri M, AlHadab A, Mohamed R, Bayoumi Y, Saleh RM, et al. Is extended-field concurrent chemoradiation an option for radiologic negative paraaortic lymph node, locally advanced cervical cancer? *CMAR*. 2014 Sep;339.
 43. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):872–80.
 44. Salhi Y, Gaillard T, Huchon C, Mezzadri M, Marchand E, Cornelis F, et al. Curage lombo-aortique et cancers gynécologiques pelviens : cœlioscopie rétroperitonéale ou

- transpéritonéale ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2021 Nov;49(11):838–43.
45. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Sep;120(3):434–40.
 46. Cordoba A, Gesta E, Escande A, Noeueglise A, Cayez R, Halty A, et al. Interstitial needles versus intracavitary applicators only for locally advanced cervical cancer: results from real-life dosimetric comparisons. *Front Oncol*. 2024 Mar 19;14:1347727.
 47. 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. *The Lancet Oncology*. 2021 Apr;22(4):538–47.
 48. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Jul;160:273–84.
 49. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Apr;103(1):113–22.
 50. Liu R, Wang X, Tian J, Yang K, Wang J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014 Oct 9 [cited 2023 Apr 23];2022(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007563.pub3>
 51. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, Barillot I, Brabandere MD, 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2006 Jan;78(1):67–77.
 52. 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? *Clinical Oncology*. 2016 Mar;28(3):171–7.
 53. Bacorro W, Dumas I, Levy A, Rivin Del Campo E, Canova CH, Felefly T, et al. Contribution of image-guided adaptive brachytherapy to pelvic nodes treatment in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy*. 2017 Mar;16(2):366–72.
 54. Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, et al. Radiotherapy of cervical cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 2022 Feb;26(1–2):298–308.
 55. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2010 Jan 20 [cited 2023 Apr 16]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008285>
 56. 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. *Gynecologic Oncology*. 2007 Jan;104(1):15–23.
 57. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Sep;120(3):428–33.

58. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries–Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario’s Program in Evidence-Based Care. Follow-Up for Women after Treatment for Cervical Cancer. *Current Oncology*. 2010 Jun 1;17(3):65–9.
59. 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. *Annals of Oncology*. 2017 Jul;28:iv72–83.
60. Kaufman RH, Topek NH, Wall JA. Late irradiation changes in vaginal cytology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1961 May;81(5):859–66.
61. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobiński J, van Doorn H, et al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2–IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 10;41(32):5035–43.
62. 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*. 2019 Nov 20;37(33):3124–31.
63. 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*. 2018 Jun 1;36(16):1548–55.
64. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2024 Oct;404(10462):1525–35.
65. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024 Oct;404(10460):1321–32.
66. Martinez A, Lecuru F, Bizzarri N, Chargari C, Ducassou A, Fagotti A, et al. PARa-Ortic LymphAdenectomy in locally advanced cervical cancer (PAROLA trial): a GINECO, ENGOT, and GCIG study. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Feb;33(2):293–8.
67. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May;33(5):649–66.
68. He M, Guo M, Zhou Q, Tang Y, Zhong L, Liu Q, et al. Efficacy of lymph node dissection on stage IIICr of cervical cancer before CCRT: study protocol for a phase III, randomized controlled clinical trial (CQGOG0103). *J Gynecol Oncol*. 2023;34(3):e55.
69. Li F, Mei F, Yin S, Du Y, Hu L, Hong W, et al. Improving the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy by neoadjuvant chemotherapy: a randomized controlled study of locally advanced cervical cancer with a large tumor. *J Gynecol Oncol*. 2024;35(1):e10.
70. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *JCO*. 2011 May 1;29(13):1678–85.
71. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes EH, Gebiski V, Narayan K, King MT, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally

advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023 May;24(5):468–82.

72. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023 Dec;24(12):1334–48.

73. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Randomized Phase II Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 Dec [cited 2025 Jan 20]. Report No.: NCT03612791. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03612791>

74. Ferrara P, Dallagiacoma G, Alberti F, Gentile L, Bertuccio P, Odone A. Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer: A systematic review of the impact of COVID-19 on patient care. *Preventive Medicine*. 2022 Nov;164:107264.

AUTEUR(E) : Nom : LAURENT DELANGHE

Prénom : Grégoire

Date de soutenance : 07 mars 2025

Titre de la thèse : Evaluation de pratiques professionnelles dans la prise en charge du cancer du col utérin avec atteinte ganglionnaire depuis la mise en place de la stratégie multimodale par RCT et curiethérapie

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : *Oncologie radiothérapie curiethérapie gynécologique*

DES + FST/option : *Oncologie radiothérapie*

Mots-clés : curiethérapie, cancer du col de l'utérus avec atteinte ganglionnaire

Objectif : Cette étude évalue le devenir des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé avec atteinte ganglionnaire non métastatique et traitées par radiochimiothérapie puis curiethérapie utérovaginale avant l'introduction de l'immunothérapie en situation adjuvante.

Matériels et méthodes : Une cohorte de 388 femmes atteintes d'un cancer de col de l'utérus localement avancé avec atteinte ganglionnaire et traitées dans notre centre de lutte contre le cancer entre 2016 et 2021 a été analysée de façon rétrospective. La survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) ont été comparées entre les patientes présentant uniquement un envahissement ganglionnaire pelvien (P+) et celles présentant au moins un envahissement ganglionnaire para-aortique (PAo+), avec stratification selon la méthode de stadification ganglionnaire. Une faible proportion de patientes présentaient une atteinte de la vessie ou du rectum au diagnostic.

Résultats : Avec un suivi médian de 54,8 mois, la DFS à 5 ans était de 50.8% [IC95%, 45.2 – 56.2], avec une différence significative entre les populations P+ (58.5% [50.1 – 65.9]) et PAo+ (44.2% [36.7 – 51.4]) (HR, 1.52; 95% CI, 1.12 - 2.06; p=0,007). L'OS à 5 ans était de 61.0 % [55.7 – 65.8], moins bonne pour les PAo+ (52.5 % [45.1 – 59.3]) (p=0,002). Un HR-CTV $\geq 43,5$ cm³ (p=0,0001), une atteinte ganglionnaire para aortique (p=0,01), et une durée totale de traitement >55 jours (p=0,01) étaient identifiés comme facteurs pronostiques de récurrence. Les profils de sécurité étaient rassurants.

Conclusion : La prise en charge par RCT puis IGABT confirme des résultats satisfaisants en étude de vie réelle dans cette population, produisant des résultats de survie comparables aux données de références internationales. La place du curage para-aortique dans la stratégie de prise en charge de ces patientes doit être précisé. Enfin, la proportion importante de récurrences métastatiques confirme la nécessité d'un renforcement de la stratégie systémique associée au standard de traitement actuel, permettant d'introduire l'apport de l'immunothérapie dans cette indication.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Asseseurs : Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI
Monsieur le Docteur Alexandre ESCANDE
Madame le Docteur Hortense CHEVALIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abel CORDOBA