



**HAL**  
open science

# Curiethérapie utéro-vaginale à haut débit de dose dans le cancer du col localement avancé: résultats oncologiques et toxicités de quatre fractionnements

Maud Le Guyader

## ► To cite this version:

Maud Le Guyader. Curiethérapie utéro-vaginale à haut débit de dose dans le cancer du col localement avancé: résultats oncologiques et toxicités de quatre fractionnements. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03369940

**HAL Id: dumas-03369940**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03369940v1>**

Submitted on 7 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE**

Année universitaire 2020-2021

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Pour l'obtention du

**Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

**Discipline : Oncologie Radiothérapie**

**CURIETHÉRAPIE UTÉRO-VAGINALE À HAUT DÉBIT DE DOSE DANS LE CANCER  
DU COL LOCALEMENT AVANCÉ : RÉSULTATS ONCOLOGIQUES ET TOXICITÉS DE  
QUATRE FRACTIONNEMENTS**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le jeudi 23 septembre 2021, par

Maud LE GUYADER

Née le 23 août 1994 à Cannes (06)

Interne du D.E.S. d'oncologie option radiothérapie

**Devant le jury composé de :**

Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Monsieur le Docteur Daniel LAM CHAM KEE

Monsieur le Docteur Yann DELPECH

Monsieur le Professeur Jean-Philippe SPANO

Président du jury

Directeur de thèse

Assesseur

Assesseur

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

### **Au membres du jury,**

#### **Au Professeur Jean-Michel Hannoun-Levi, mon maitre et Président du jury,**

Je vous remercie sincèrement pour votre encadrement dans ce travail et tout au long de mon cursus. Merci pour votre pédagogie, votre rigueur, votre disponibilité et votre bienveillance qui m'ont permis de progresser dans mon internat et de dessiner le médecin que je serai demain. Veuillez trouver en ces lignes, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

#### **Au Professeur Jean-Philippe Spano,**

Merci de m'avoir fait l'honneur et l'immense plaisir de faire partie de ce jury et d'apporter ton précieux jugement sur ce travail. Puisse-tu trouver dans ces lignes l'expression de ma gratitude et de ma profonde admiration.

#### **Au Docteur Yann Delpech,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et apporté votre expertise dans le jugement de mon travail. Merci pour votre disponibilité et votre implication dans l'enseignement aux internes. Veuillez trouver en ces lignes, l'expression de mon sincère respect.

#### **Au Docteur Daniel Lam Cham Kee,**

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail à distance avec rigueur, bienveillance et une infinie patience. Merci pour ton implication malgré ta nouvelle vie professionnelle. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi et j'espère ne pas t'avoir fait passer trop de nuits blanches (ou du moins, que le buffet et le champagne réussiront à me faire pardonner). Puisse-tu trouver dans ces lignes, l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères amitiés.

**A ma famille,**

A **mes parents**, pour votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Je vous aime de tout mon cœur.

A **ma mère**, mon modèle de force et de patience, le roc auquel je me raccroche par moment de tempête. Merci pour tout ce que tu me donnes et m'apprends.

A **mon père**, pour avoir posé les fondations de la personne que je suis, pour la rigueur que tu m'as inculquée si tôt, pour ton soutien constant et ton amour infini.

A **ma sœur, Guérande**, ma petite sœur qui grandit si vite et dont je suis si fière. Je t'aime ma sœur !

A **Frédéric**, pour ton soutien, ta patience et ton amour qui m'apportent tant au quotidien ; pour tous ces moments précieux passés et à venir. Je suis heureuse de construire ma vie avec toi (et **Poupette** !), je t'aime.

A **Frédéric G**, qui a eu la bonne idée de porter le même prénom que ma moitié. Merci de prendre soin de ma sœur et de la pousser à se dépasser physiquement et professionnellement. Merci pour ta gentillesse et tes attentions toujours si délicates.

A mon oncle **Yannick**, pour ta générosité et ta gentillesse. Merci d'avoir toujours su répondre présent.

A ma grand-mère de cœur, **Christiane**, pour m'avoir donné le goût aux voyages (même si toutes nos mésaventures auraient pu m'en soigner !), pour ta générosité et pour avoir toujours été là pour nous.

A **Mateo**, mon deuxième parrain, pour ta générosité, tes conseils et ton soutien.

A la meilleure **belle-famille**, pour m'avoir ouvert votre porte dès le premier jour. Vous êtes une famille formidable et j'ai de la chance de vous avoir.

A **Claude** et **Monique**, pour votre gentillesse, votre générosité et votre disponibilité. Veuillez trouver en ces lignes, l'expression de ma profonde gratitude.

A **Alex** et **Laurence**, pour votre gentillesse et votre grain de folie !

A **Fabienne** et **Stéphane**, pour votre joie de vivre contagieuse, vos rires solaires et vos cocktails de compétition !

A **Evan, Kentin, Luca, Romy, Sasha** et **Tiphaine**.

A **Marc, Marie-Claude, Aurélie, Audrey** sans oublier **Fifine** et **Titine**.

A **Martial** et **Gaby**, pour votre bonne humeur et vos Apérools (!).

A **Serge** et **Eliane**, les grands-parents que j'aurais adoré avoir. Le temps n'a pas d'effet sur vous ! Merci pour ces étés à Serre-Ponçon, pour votre force, votre énergie et votre gentillesse. Et merci d'être venus jusqu'à nous aujourd'hui.

A **Jean**, pour ta sagesse, ta gentillesse et ton soutien.

## **A mes amis,**

A **Jonathan C**, pour être resté le même depuis les années lycées, pour tous les fous rires et pour ta fidèle amitié.

A **Romane**, pour ta force, ton courage, ta gentillesse, ta générosité et ton soutien. Tu donnes tellement plus que tu n'acceptes de recevoir... Je suis heureuse de pouvoir te compter parmi mes amies et j'espère que l'on arrivera à trouver le temps d'en passer davantage ensemble. A **Robin**, pour ton grand cœur et pour être le mari parfait pour ma copine.

A **Thomas**, pour ta sagesse, ta gentillesse, tes chansons entêtantes, tes bons plans et ton humour. Je compte sur nous pour nous voir plus souvent !

A **Jean Philippe**, pour ton infinie générosité, ton immense bonté et gentillesse. Depuis le tutorat, on ne s'est jamais perdu de vue et je suis fière d'être ton amie.

A **Yon, Odélia, Jess, Kelly, Guillaume, Yoann, Maxime**.

A tous les « Lamas » pour votre gentillesse et votre accueil.

A **Oliv'** (mon référent crypto), **Chloé, Laurence** (la douceur incarnée), **David, Dju, Max** (ma boîte à outils), **Philippe, Roxane, Manu, Nath, Clément** (j'attends ta candidature au conseil Municipal).

## **A mes co-internes et amis,**

A **David** (ma pièce rapportée sans qui l'internat aurait été beaucoup moins fun), **Delphine** (ma co-interne parfaite !), **Nina** (mon petit soleil !), **Lucile** (ou Dr Montagné maintenant ! la plus classe et la plus stylée du centre, merci pour ta douceur et ton calme en toutes circonstances), **Rémy** (merci pour tes conseils, ton soutien et ta confiance), **Emilien** (que j'ai à peine croisé avant ton exil Vaudois !), **Anais** (ou Dr Groulier ! à la bonne humeur contagieuse)

A **Hamza**, pour ta patience, ta générosité et ta gentillesse. Ça été un grand plaisir d'être ta co-interne et j'espère que ta nouvelle vie t'apportera entière satisfaction personnelle et professionnelle.

A mes (anciens) co-internes et (déjà) futurs collègues d'oncologie médicale, **Claire J** (la meilleure co-interne de promo ! merci pour ta bonne humeur, ton sourire et ta gentillesse), **Victoria** (ta joie de vivre et tes rires solaires suffisent à éclairer une journée !), **Maria** (pour ton humour et ta gentillesse), **Marc** (en souvenir de nos années tutorat), **Claire B, Magalie, Angélique**.

A mes co-internes de passage, **Alexandra** (pour ton franc parlé, ta bonne humeur et tes conseils. Je suis heureuse d'avoir pu croiser ta route), **Anne-Capucine, Manon, David C, Chloé R, Chloé D** et **Eve D** (merci pour votre gentillesse et votre aide lors de mon semestre en radiologie), **Estelle M, Antoine D** et **PA** (pour votre expertise gynécologique !), **Jonathan B** (on a tous besoin d'un pneumologue, surtout quand il est doué comme toi !) A mes co-internes parisiens qui ont rendu ce stage si sympa, **Alexandre** (on a pas mal de brasseries à Nice, je t'attends !), **Clara** (pour tes rires contagieux), **Louis-Marie, Océane** (pour toutes tes infos animalières !) et **Sébastien**.

## **A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation,**

A la formidable équipe de radiothérapeutes du CAL (ou d'autres horizons désormais) pour avoir participé à ma formation avec la plus grande bienveillance et gentillesse.

A **Karen**, notre maman à tous, le ciment qui nous lie. Merci pour ta bonne humeur constante, ton sourire lumineux, tes conseils avisés et tes enseignements. Ta présence et tes compétences nous manqueront énormément mais je ne doute pas que tu trouveras parfaitement ta place en Principauté.

A **Audrey**, ma seconde maman du CAL. J'ai depuis le début de mon internat admiré ton parcours et voulu suivre tes traces. Merci pour tes enseignements, ta rigueur ta douceur et ta confiance.

A **Romain**, pour m'avoir donné goût à cette spécialité. C'est en grande partie grâce à toi que j'ai fait le choix de la radiothérapie et je t'en serai toujours reconnaissante. Merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme. J'espère que l'on se recroisera aux RCP uro (en souvenir de notre ami commun).

A **Shakeel**, pour ta pédagogie, ta bienveillance et ta gentillesse

A **Marie-Eve**, pour tes conseils avisés, tes enseignements, ta douceur et ta bienveillance. J'espère pouvoir apprendre encore longtemps à tes côtés.

A **Alexander**, pour ta pédagogie, ta rigueur et ta générosité.

A **Déborah** pour ta bonne humeur et ton si doux accent qui me renvoie instantanément en vacances !

A **Jérôme** pour ton génie, ta disponibilité et ton humour.

Au bon **Dr Sicurani**, au **Dr Bondiau** et au **Pr Gérard**.

A **Pauline, Vincent, Lorraine**, dont le passage parmi nous fut bien trop court !

A tous les oncologues médicaux du CAL, pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos enseignements.

Au **Dr Otto**, pour m'avoir encadrée avec bienveillance et rigueur dans mes premiers pas en cancérologie. Merci pour vos enseignements, votre écoute et votre disponibilité. Veuillez trouver dans ces lignes, l'expression de mon profond respect.

Au **Dr Follana**, pour votre implication dans l'enseignement aux internes et votre disponibilité.

Au **Dr François**, pour votre pédagogie et votre accessibilité.

Aux **Dr Gastaud, Dr Boscagli** et au **Pr Peyrade** pour votre aide et votre bienveillance lors de mes astreintes au B5.

Au **Dr Borchiellini**, pour ton implication dans l'enseignement, ta pédagogie et ton soutien.

Aux **Drs Ludovic Evesque, Caroline Bailleux, Esma Saada, Anne Creisson, Michel Poudenx**.

Au **Professeur Barranger**, pour votre pédagogie et votre disponibilité.

A **Agnès**, pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes grandes connaissances que tu es toujours prête à partager avec pédagogie et ton humour.

A **Nicolas**, pour ta gentillesse et ta rigueur.

A l'équipe du B4, **Anthony** (ou SAS, pour avoir illuminé le B4 comme personne et m'avoir tant appris) et **Leila** (pour ta douceur, ton empathie et ton infinie gentillesse).

A l'équipe de l'HDJ, **Christophe, Thibault, Laurence, Nadia et Inga**.

A l'équipe du département d'imagerie,

Au **Dr Baudin** pour votre accueil dans votre département, vos enseignements et votre bienveillance.

A **Alix, Laura, Manue, Céline, Julie, Claire** et **Edouard** qui m'avaient tant appris pendant mon semestre parmi vous. Merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance qui ont rendu ce semestre si agréable.

A l'équipe du service de radiothérapie du CHPG, merci pour votre accueil, vos enseignements et votre gentillesse. J'ai énormément appris à vos côtés et je vous en suis pour toujours reconnaissante.

A **Cécile**, pour ta pédagogie, tes conseils, ton soutien et ta confiance. J'admire le médecin et la personne que tu es et ce fût un réel honneur de pouvoir travailler à tes côtés.

A **Aurélié**, pour tes enseignements, ta gentillesse et ta patience (et tes cookies !). Ça été un plaisir de travailler avec toi.

A **Philippe**, pour ta sagesse, tes conseils et ton humour. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en remercie.

A **Nicolas**, pour ta rigueur, ta patience et toutes tes précieuses explications qui m'ont permis de mieux appréhender la radiophysique.

A **Régis**, pour tes théories de remplissage de grille de Loto, tes explications toujours claires et tes paris infortunés.

A **Rémy**, pour tes cours de mécanique, tes enseignements, ta sagesse.

A tous les 3, pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre dynamisme, et vos compétences. Merci de m'avoir tant appris sur bien des niveaux !

A **Benjamin**, pour ta bienveillance, ta disponibilité et ta confiance. Trouve en ces lignes, l'expression de ma gratitude et de mon grand respect.

A **Axel**, pour tes conseils, ton soutien et ta confiance. Merci d'être toujours disponible pour transmettre tes connaissances (et merci pour l'aménagement du van !).

A l'équipe du service de radiothérapie de l'HEGP, pour votre accueil et vos enseignements précieux.

Au **Professeur Durdux**, pour m'avoir accueillie dans votre service et permis d'y apprendre à vos côtés.

Au **Professeur Giraud**, pour votre disponibilité, votre rigueur et votre bienveillance.

Au **Dr Emmanuelle Fabiano**, au **Dr Sarah Kreps**, au **Dr Jean-Emmanuel Bibault** pour votre disponibilité et votre pédagogie.

A **Etienne, Claire** et **Marc**, notre brillant trio de CCA, merci pour vos conseils, vos explications et votre bonne humeur qui ont rendu ce stage parisien si sympa.

A toute l'équipe de radiothérapie du CAL, à tous les manipulateurs (que je n'ai plus la chance de tous connaître depuis mon dernier stage au Centre), pour tout ce que vous faites auprès de nos patients. A la team curie (**Marion, Victoria, Laurence**), à notre belle **Hélène**, aux cadres.

A **Pascale**, la maman de la dosimétrie. Merci pour tes enseignements, tes conseils et ta disponibilité. J'espère pouvoir valider mes premières dosimétries avec toi !

A **Mathieu**, pour ta rigueur, ta disponibilité et ton aide dans ce travail.

A **Julien**, pour ton dynamisme, ta disponibilité et pour le rhum Réunionnais !

A **Aurélia, Laure, Catherine, Claudine, Baptiste, Marie, Anaïs, Gaëlle, Daniel, Bastien, Jenny, Maéva**, merci !

A **Laure**, sans qui l'accueil serait bien trop triste.

A nos supers assistants et assistantes, **Fred, Karine, Marine, Coralie, Maéva, Aurélié**.

Aux manipulateurs du service de radiothérapie du CHPG. Ces six mois sont passés (trop) vite en partie grâce à vous. Merci pour votre bonne humeur, vos enseignements au maniement des machines, vos anecdotes (et merci de m'avoir nourrie pendant ces six mois, ma glycémie s'en souvient encore). A **Yann** (pour toutes tes bonnes adresses et ton humour), **Margaux** (pour ta gentillesse et ta bienveillance), **Cécile** (pour tes gâteaux, ta douceur et ta sagesse), **Jean-Marie** (pour ton humour, tes sages citations, ta gentillesse et toutes tes mésaventures !), **Sylvaine** (pour ta bonne humeur, ton dynamisme et ta bienveillance), **Manon** (pour ton sérieux et ta douceur), **Lili** et **Nathalie**.

A toutes les équipes soignantes, de jour et de nuit, infirmières, aides-soignantes, ASH, cadres et coordinateurs-trices, que j'ai pu croiser pendant mes stages ou mes gardes.

A **Olivia**, mon coup de cœur. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

A la dream-team du B4 (l'originelle !), **Audrey** (alias baguette), **Marianne**, **Andrea**, **Marina**, **Cynthia**, **Samiha**, **Celia**, **Soukaina**, **Dina**, sans oublier ma super secrétaire **Audrey** (ma plus grand supportrice depuis mes tous premiers pas ! Merci !). Merci pour votre bonne humeur et votre soutien.

A **Giulia**, **Fred**, **Jess**, **Imane**, **Gladys**, **Natasha** et ceux que j'oublie.

A mes co-pilotes de garde, **Aziza**, **Audrey**, **Sophie**, **Jon**, **Quentin**, **Oriane** que j'ai toujours plaisir à retrouver.

A **Tatiana** et **Céline**, mes deux représentantes coup de cœur. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre implication dans notre formation.

A **Renaud** et **Brice** pour votre aide précieuse. Merci **Brice** pour ta disponibilité, ta réactivité et ta patience infinie qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Et enfin, à **tous** ceux que j'ai pu oublier dans ces lignes, merci !



## TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>Présentation générale du travail de thèse .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>18</b>
2.1.1	Généralités .....	18
2.1.2	Objectif de l'étude.....	19
<b>2.2</b>	<b>Résumé.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Annexe .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Références .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Article soumis .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Material and methods .....</b>	<b>24</b>
3.2.1	Patient features.....	24
3.2.2	Treatment features .....	24
3.2.3	Follow up and evaluation .....	26
3.2.4	Statistical analysis.....	26
<b>3.3</b>	<b>Results .....</b>	<b>27</b>
3.3.1	Patients and treatments features .....	27
3.3.2	Dosimetric analysis.....	29
3.3.3	Oncological outcomes .....	30
3.3.4	Toxicity .....	32
<b>3.4</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>33</b>
<b>3.5</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>35</b>
<b>3.6</b>	<b>References .....</b>	<b>36</b>
<b>3.7</b>	<b>Supplementary data .....</b>	<b>40</b>
3.7.1	Supplementary data 1: EQD2 calculation with time factor .....	40
3.7.2	Supplementary data 2: Uni- (UVA) and multivariate analysis (MVA) results for prognostic factors of local, nodal and metastatic recurrence.....	42
3.7.3	Supplementary data 3: Survival rates at 3 years .....	43
3.7.4	Supplementary data 4: Toxicities according to different BT fractionation schemes, expressed as number of events and percentage of patients .....	44
<b>3.8</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>49</b>

## 1 Liste des abréviations

BED:	biologically effective dose
BMI:	body-mass index
BT:	brachytherapy
CT:	computerized tomography
CTCAE:	common terminology criteria for adverse events
CTV:	clinical target volume
EBRT:	external beam radiotherapy
EMBRACE:	image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based Adaptative BRACHYtherapy in locally advanced CERvical cancer
ESTRO:	European Society for Radiotherapy and Oncology
EQD2 <sub>Gy</sub> :	equivalent dose at 2 grays
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GEC:	groupe européen de curiethérapie
GTV:	gross tumor volume
HDR:	high-dose-rate
HIV:	human immunodeficiency virus
HR:	high-risk
ICRU:	International Commission on Radiation Units and measurements
IGABT:	image-guided adaptative brachytherapy
IGRT:	image-guided radiotherapy
IMRT:	intensity modulated radiotherapy
IR:	intermediate-risk
LACC:	locally advanced cervical cancer
LDR:	low-dose-rate
LFS:	local recurrence-free survival
LQ:	linear quadratic
MFU:	median follow up
MFS:	metastatic recurrence-free survival
MRI:	magnetic resonance imaging
NA:	not available
NCI:	national cancer institute
NFS:	nodal recurrence-free survival
OAR:	organs at risk
OS:	overall survival
OTT:	overall treatment time
PDR:	pulsed-dose-rate
PET:	positron emission tomography
PFS:	progression-free survival
pt:	patient
pts:	patients
PTV:	planning target volume
RCT:	radio-chemotherapy
SCC:	squamous cell cancer
SEER:	surveillance, epidemiology and end results

## 2 Présentation générale du travail de thèse

### 2.1 Introduction

#### 2.1.1 Généralités

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde chez la femme en terme d'incidence et de mortalité (1,2). On estime qu'en 2040, le nombre de cancer du col utérin ainsi que le nombre de décès par cancer du col augmenteront de 34% et 44% respectivement faisant de cette pathologie un problème de santé publique majeur (3). Selon la base de données SEER, 35,5% des cancers du col utérin sont localement avancés (locally advanced cervical cancer - LACC) au diagnostic. La stadification du cancer du col se fait selon la classification FIGO 2018 (International Federation of Gynecologists and Obstetricians), et les cancers IB3 à IVA sont considérés comme localement avancés (4) (**Annexe**). Le traitement standard de ces cancers du col localement avancés repose sur une radiochimiothérapie (RCT) à base de sels de platine suivie d'une curiethérapie (5–8).

Parallèlement au développement de la radiothérapie externe guidée par l'image (image-guided radiotherapy - IGRT) qui a permis d'obtenir un meilleur contrôle tumoral avec moins de toxicité (9), la curiethérapie adaptative guidée par l'image (Image Guided Adaptive Brachytherapy - IGABT) a été introduite sous l'impulsion du GYN GEC-ESTRO grâce à une étude multicentrique internationale, EMBRACE. L'IGABT est fondée sur l'évaluation de l'extension tumorale au diagnostic et au moment de la curiethérapie, prenant en compte la réponse tumorale après RCT, par IRM (10,11). Les volumes suivants sont alors proposés :

- GTV : volume tumoral résiduel au moment de la curiethérapie
- CTV<sub>HR</sub> (CTV haut risque) : GTV + col utérin sain restant en entier
- CTV<sub>IR</sub> (CTV risque intermédiaire) : CTV<sub>HR</sub> + marges de 1 cm incluant la maladie initiale et excluant les organes à risque (OAR).

Il est maintenant clairement démontré que l'IGABT permet d'améliorer le contrôle local et la survie globale tout en limitant les toxicités (12–15).

Il existe différents implants de curiethérapie (endocavitaire plus ou moins associé à un implant interstitiel) et plusieurs types de débit de dose sont utilisés. La curiethérapie à bas débit de dose (Low dose rate - LDR) a longtemps été le standard mais a été progressivement remplacée par la curiethérapie à débit pulsé (Pulsed dose rate - PDR) et à haut débit de dose (High dose rate - HDR) moins contraignantes en termes de radioprotection (16–22). Alors que la procédure de curiethérapie PDR est bien codifiée avec un seul implant et une seule imagerie (scanner et/ou IRM) réalisée le premier jour de traitement, la procédure de curiethérapie HDR n'est pas consensuelle (23–26). Le nombre d'implants, de fractions par implant, d'imageries, ou encore le rythme d'administration des

fractions de curiethérapie (pendant ou après la radiothérapie externe) ne sont pas standardisés (27). Seul un objectif de dose minimum au volume CTV<sub>HR</sub> : EQD2<sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> ≥ 85 Gy est consensuel (28).

Le schéma de curiethérapie HDR le plus utilisé consiste à délivrer 28 Gy en quatre fractions de 7 Gy, avec deux à quatre implants et une imagerie souvent réalisée avant chaque fraction ou une fraction sur deux (29–32). Cependant, la disponibilité des équipes anesthésiques ou des blocs opératoires, la durée d'hospitalisation ainsi que la disponibilité des appareils d'imagerie (IRM) représentent une limite importante pouvant justifier le besoin d'avoir une procédure de curiethérapie HDR simplifiée.

C'est donc dans cette optique que dans notre institution, nous avons opté pour une curiethérapie HDR bi-fractionnée, avec un seul implant et une seule imagerie réalisée le premier jour. Notre schéma de fractionnement a évolué au cours du temps pour répondre aux contraintes dosimétriques, tout en cherchant à préserver le confort de la patiente pendant le traitement (limiter les procédures invasives, réduire le temps d'hospitalisation), en gardant à l'esprit nos contraintes organisationnelles (28,33).

### 2.1.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer quatre fractionnements successifs de curiethérapie HDR bi-fractionnée dans le traitement du cancer du col localement avancé, en présentant les résultats oncologiques et les toxicités.

Les résultats obtenus ont été comparés à la littérature afin d'évaluer nos pratiques et des propositions d'amélioration de notre prise en charge ont été faites en tenant en compte de ces résultats.

## 2.2 Résumé

**Objectif :** La curiethérapie utéro-vaginale après radio-chimiothérapie (RCT) est le traitement de référence pour les cancers du col localement avancés (LACC). Le fractionnement de curiethérapie à haut débit de dose (HDR) n'étant pas consensuel, notre objectif était de rapporter les résultats oncologiques et toxicités de quatre schémas de curiethérapie bi-fractionnée HDR utilisés dans notre centre après RCT.

**Matériel et méthode :** Étude observationnelle, rétrospective, mono-centrique incluant les patientes traitées par curiethérapie HDR après RCT pour un LACC. La curiethérapie HDR était délivrée après un seul implant et une seule imagerie réalisée le premier jour du traitement. Les différents fractionnements utilisés étaient : 7 Gy + 4 x 3,5 Gy (groupe 1) ; 7 Gy + 4 x 4,5 Gy (groupe 2); 3 x 7 Gy (groupe 3) et 3 x 8 Gy (groupe 4). La survie sans récurrence locale (LFS), ganglionnaire (NFS), métastatique (MFS), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ont été analysées. Les toxicités aiguës (≤ 6 mois) et tardives (> 6 mois) ont été rapportées.

**Résultats :** De 2007 à 2018, 191 patientes ont été incluses. Le suivi médian était de 57 mois (45-132) et la dose médiane EQD<sub>2</sub><sub>10</sub> D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> était de 84, 82 et 90 Gy pour les groupe 2, 3 and 4 respectivement (données dosimétriques manquantes pour le groupe 1). A 5 ans, la LFS, NFS, MFS, PFS et OS étaient de 85 % (81-90%), 83% (79-86%), 70% (67-73%), 61% (57-64%) et 75% (69-78%) respectivement, sans différence significative entre les différents groupes. La dose EQD<sub>2</sub><sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> < 85 Gy était pronostique de la rechute locale en analyse univariée (p=0,045). Les taux de toxicités (aigues/tardives) de grade ≥ 2 urinaires, digestives et gynécologiques étaient de 9%/15%, 3%/15% et 9%/25% respectivement.

**Conclusion :** La curiethérapie utéro-vaginale HDR délivrée selon un mode bi-fractionné apporte de bons résultats oncologiques surtout après escalade de la dose, avec toutefois une majoration des toxicités.

## 2.3 Annexe

### Classification FIGO des cancers du col utérin (2018) :

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm <sup>a</sup>
IA1	Measured stromal invasion <3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri <sup>b</sup>
IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion, and <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes <sup>c</sup>
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) <sup>c</sup>
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

When in doubt, the lower staging should be assigned.

<sup>a</sup>Imaging and pathology can be used, where available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages.

<sup>b</sup>The involvement of vascular/lymphatic spaces does not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

<sup>c</sup>Adding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to Stage IIIC. Example: If imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r, and if confirmed by pathologic findings, it would be Stage IIIC1rp. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented.

## 2.4 Références

1. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer 2021 - GLOBOCAN 2020 - Cancer Today -<http://gco.iarc.fr>.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):169–82.
3. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer 2021 - GLOBOCAN 2020 - Cancer Tomorrow - <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
4. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri - FIGO 2018 report. *Int J Gynecol Obstet*. 2018 Oct;143:22–36.
5. Rose PG, Maiman MA. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1999;10.
6. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Feb;11(1):47–52.
7. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jan;17(1):64–84.
8. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2018 Jun;127(3):404–16.
9. de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé M, Delpon G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S27–35.
10. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 Mar;74(3):235–45.
11. 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.
12. 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.
13. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA A Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):386–401.
14. Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, Hsu I-C, Ioffe YJ, Klopp AH, et al. Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2019 Mar;18(2):123–32.
15. 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.
16. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Jun;103(3):305–13.
17. Chargari C, Magné N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, et al. Physics Contributions and Clinical Outcome With 3D-MRI-Based Pulsed-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy in Cervical Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2009 May;74(1):133–9.
18. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 1991 Jan;20(1):181–90.
19. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative Study of LDR (Manchester System) and HDR Image-guided Conformal Brachytherapy of Cervical Cancer: Patterns of Failure, Late Complications, and Survival. *International Journal of Radiation*

- Oncology\*Biography\*Physics. 2009 Aug;74(5):1529–35.
20. Lin AJ, Samson P, Zoberi J, Garcia-Ramirez J, Williamson JF, Markovina S, et al. Concurrent chemoradiation for cervical cancer: Comparison of LDR and HDR brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019 May;18(3):353–60.
21. Peiffert D, Hannoun-Lévi J-M. Évolution de la curiethérapie en France et perspectives. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Apr;17(2):76–80.
22. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2021 Aug 22]. p. CD007563.pub2. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007563.pub2>
23. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015 Nov;139(2):288–94.
24. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):53–7.
25. Albuquerque K, Hryckushko BA, Harkenrider MM, Mayadev J, Klopp A, Beriwal S, et al. Compendium of fractionation choices for gynecologic HDR brachytherapy—An American Brachytherapy Society Task Group Report. *Brachytherapy*. 2019 Jul;18(4):429–36.
26. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 1999 Jan;43(2):359–66.
27. Kumar M, Thangaraj R, Alva RC, Koushik K, Ponni A, Achar JM. Impact of different dose prescription schedules on EQD2 in high-dose-rate intracavitary brachytherapy of carcinoma cervix. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019;11(2):189–93.
28. 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.
29. Kirisits C, Pötter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2005 Jul;62(3):901–11.
30. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Jul;100(1):116–23.
31. Nomden CN, de Leeuw AAC, Roesink JM, Tersteeg RJHA, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Apr;107(1):69–74.
32. Jamalludin Z, Min UN, Ishak WZW, Malik RA. Preliminary experience on the implementation of computed tomography (CT)-based image guided brachytherapy (IGBT) of cervical cancer using high-dose-rate (HDR) Cobalt-60 source in University of Malaya Medical Centre (UMMC). *J Phys: Conf Ser*. 2016 Mar;694:012016.
33. 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.

### 3 Article soumis

## High-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer: Oncological outcome and toxicity analysis of 4 fractionation schemes

### 3.1 Introduction

Worldwide, cervical cancer is the fourth most common cancer among women in terms of incidence and mortality (1,2). In 2040, the estimated number of cervical cancers and related deaths will increase by 34% and 44% respectively, making it a major public health problem (3). According to the SEER database, 35.5% of cervical cancers are locally advanced at diagnosis. The standard of care treatment for locally advanced cervical cancer (LACC) is concurrent radio-chemotherapy (RCT) followed by brachytherapy (BT) (4–7).

Image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) boost is now well-known to be associated with improved pelvic control and overall survival (11–14). Different BT implants exist (intra-cavitary with or without interstitial implant) and different dose-rate regimens are used. Low-dose-rate (LDR) BT was the mainstay treatment but was progressively replaced by pulsed-dose-rate (PDR) and high-dose-rate (HDR) BT (15–21). While PDR-BT is well defined with a single implant and imaging (CT and/or MRI) the day of the implant, there is no clear consensus for HDR-BT boost schemes (22–25). The number of HDR-BT implant procedures, fractions per implant session and imaging are not standardized, either with multiple implants performed during external beam radiotherapy (EBRT) or afterwards (26). The most commonly used HDR-BT fractionation scheme is 28 Gy in 4 fractions, using 2 to 4 implants and imaging is often done for each fraction or every two fractions (28–31). However, due to anesthesiology human resources and operative room availability, hospitalization duration and imaging resources (MRI), BT organization remains a major issue and there is therefore a need to simplify this procedure as much as possible.

In order to tailor treatment to the organizational constraints of our institution, a bi-fractionated HDR-BT boost scheme has been implemented, based on a single implant and imaging only on day 1. Fractionation schemes have evolved with published data but preservation of patient (pt) comfort during treatment remains crucial while considering local organizational constraints and optimal dose escalation (27,32). The purpose of this study was to assess the impact of 4 different HDR-BT fractionation schemes on oncological outcome and toxicity in LACC.



## 3.2 Material and methods

This was an observational, retrospective, single institution study, performed in the Antoine Lacassagne Cancer Center in Nice (France) for patients with LACC receiving a HDR-BT boost after RCT. This study was approved by the Gynecologic Board of Antoine Lacassagne Cancer Center. Before data collection, the consent of all patients was obtained. In accordance with current legislation, data collection was registered at the National Health Data Hub under the number I11200801202020.

### 3.2.1 Patient features

Patients with a histologically proven LACC stage IB2 to IVA according to FIGO 2018 or stage IB1 to IVA according to FIGO 2009, were retrospectively analyzed in terms of dosimetric data, oncological outcome and toxicity (33,34). At diagnosis, patients had undergone clinical cervical, vaginal and rectal examination. Biological test (full blood count, serum SCC antigen), computed tomography scan (CT), pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and 18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (PET) were performed. Para-aortic lymph node dissection was done for staging at the discretion of physicians. Tumor size was determined either on MRI (maximum width on axial T2-weighted sequence) or on conization (size of histological tumor if no residual tumor on MRI).

Exclusion criteria were metastasis at time of diagnosis (FIGO 2018 stage IVB), hysterectomy prior to RCT, no concomitant chemotherapy to EBRT and isolated BT schedules.

### 3.2.2 Treatment features

#### 3.2.2.1 Concomitant radio-chemotherapy

All patients first received EBRT with concurrent platin-based chemotherapy weekly (minimum 5 courses). EBRT delivered 45/46 Gy (ICRU point) in 25/23 fractions, based on a 3-dimensional conformal technique, with or without modulated intensity, using 6 or 10 MV X-photons.

Since 2013, intensity modulated radiotherapy (IMRT) has been used. Target volumes included the whole cervix with the tumor, uterus, bilateral parametrial tissue, upper or whole vagina (for stage IIIA disease), broad and utero-sacral ligaments. All pelvic lymph nodes were included in the clinical target volume (CTV). Suspicious lymph nodes were considered for concomitant or sequential boost with total equivalent dose (EQD2) of 60 Gy. For patients who were referred to our center, clinical and EBRT dosimetric parameters were collected before HDR-BT boost.

### 3.2.2.2 High-dose rate brachytherapy boost

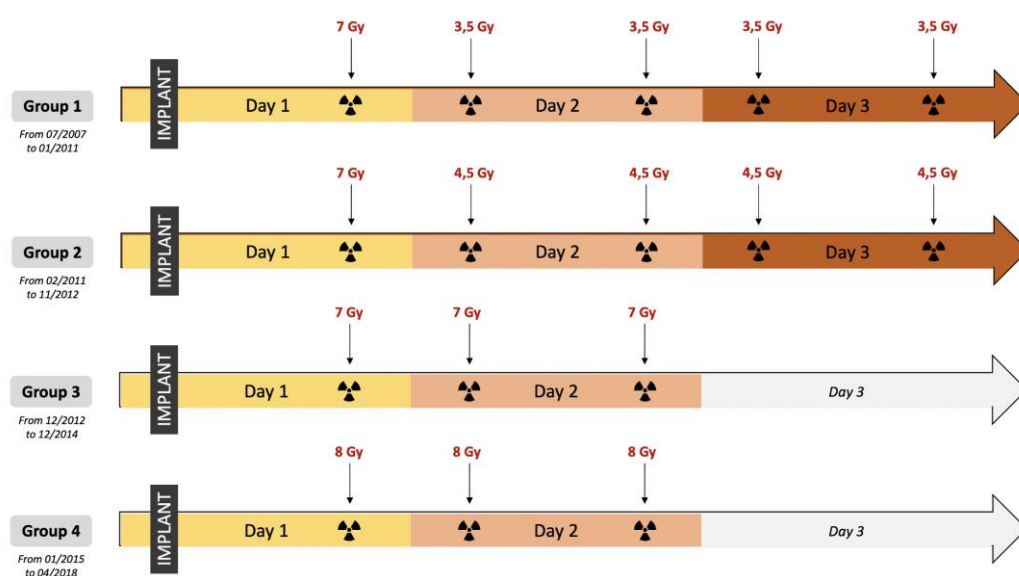
HDR-BT was performed at the end of RCT to complete the overall treatment in less than 63 days (13). Under general anesthesia, a gynecological examination was performed in order to evaluate the clinical response after RCT.

As previously described, the procedure using a combined uterine tandem and vaginal cylinder with 8 interstitial needles was associated with a perineal implant in case of parametrial invasion (35,36). After patient recovery, a post-implant planning CT-scan was performed. Since 2014, MRI was added to CT-scan to improve the delineation of target volumes as recommended by GYN GEC-ESTRO working group (9).

Dose-volume adaptation was manually achieved using graphical optimization (OncentraBrachy, Elekta Company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) by dwell location and time variation. Dose volume parameters for CTV<sub>HR</sub> and organs at risk (OARs) were calculated and reported according to GYN GEC-ESTRO working group recommendations (10).

From 2007 to 2018, fractionation schemes have evolved according to our experience, organizational constraints and the goal of dose escalation of at least 85 Gy (EQD2) to CTV<sub>HR</sub> in accordance with published data (27,32,37). Four HDR-BT groups were defined as described in **Figure 1**.

Patients was treated in bed, after transfer from a non-shielded room to the brachytherapy bunker. After the last BT session, the applicator was removed after analgesic pre-medication, paying attention to the risk of vaginal and perineal bleeding. The patient was discharged from hospital the following day in the absence of early complications.



Group 1 : 21 Gy/5 fractions (7Gy at day 1 then 3.5Gy twice daily 6 hours apart at d2 and d3).  
 Group 2 : 25 Gy/5 fractions (7Gy at day 1 then 4.5Gy twice daily 6 hours apart at d2 and d3).  
 Group 3 : 21 Gy/3 fractions (7Gy at day 1 then 7Gy twice daily 6 hours apart at d2).  
 Group 4 : 24 Gy/3 fractions (8Gy at day 1 then 8Gy twice daily 6 hours apart at d2).

**Figure 1: Evolution of dose prescription through time and fractionation groups**

### 3.2.2.3 Total dose EQD2 (EBRT and BT)

Summation of EBRT and BT was performed by calculation of a biologically equivalent dose in 2Gy (EQD2) using the linear-quadratic model with  $\alpha/\beta$  ratios of 10Gy for tumor effects and 3Gy for late normal tissue damage. As HDR-BT boost schemes evolved (number of fractions, dose per fraction and overall BT time), we also calculated the EQD2(t) taking into account the time factor for  $D_{90CTV_{HR}}$  and  $D_{2cc}$  of OARs for the different HDR-BT fractionation schemes (38–40). Dosimetric results were analyzed by comparing EQD2 with and without time factor of BT alone in order to evaluate the potential impact of a bi-fractionated treatment on oncological outcome and toxicity.

### 3.2.3 Follow up and evaluation

Immediate bleeding after withdrawal of the interstitial implant was recorded. MRI and PET-CT were combined with clinical examination 2 months after HDR-BT to evaluate tumor response and acute toxicities. Patients were then followed every 3 months for the first 2 years and every 6 months during at least 5 years by the radiation oncologist and the gynecologic surgeon alternatively.

Oncological outcome was analyzed based on local, nodal and metastatic recurrence. Local recurrence occurred in central pelvis (cervix, vagina, parametria) and was confirmed by successive imaging (MRI and/or PET-CT) or biopsy. Nodal recurrence was defined as nodal failure confirmed by imaging, in the pelvis (in or out field) and para-aortic area. Metastatic recurrence was defined as distant failure confirmed on PET-CT.

Toxicity comprised bleeding during hospitalization, urinary, gastro-intestinal and gynecological events. Acute toxicities (within 6 months after treatment) and late toxicities (more than 6 months after treatment) were recorded using the NCI-Common Toxicity Criteria version 3.0 and 4.0 (CTCAE3.0 and 4.0).

### 3.2.4 Statistical analysis

Qualitative data are presented as absolute frequency and relative frequency and are compared using Chi2 test or Fisher exact test when necessary.

Quantitative data are presented as median and range. These quantitative data are compared using variance analysis (ANOVA) or Kruskal-Wallis test when needed.

Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox regression model to identify prognosis factors for local, nodal and metastatic relapse.

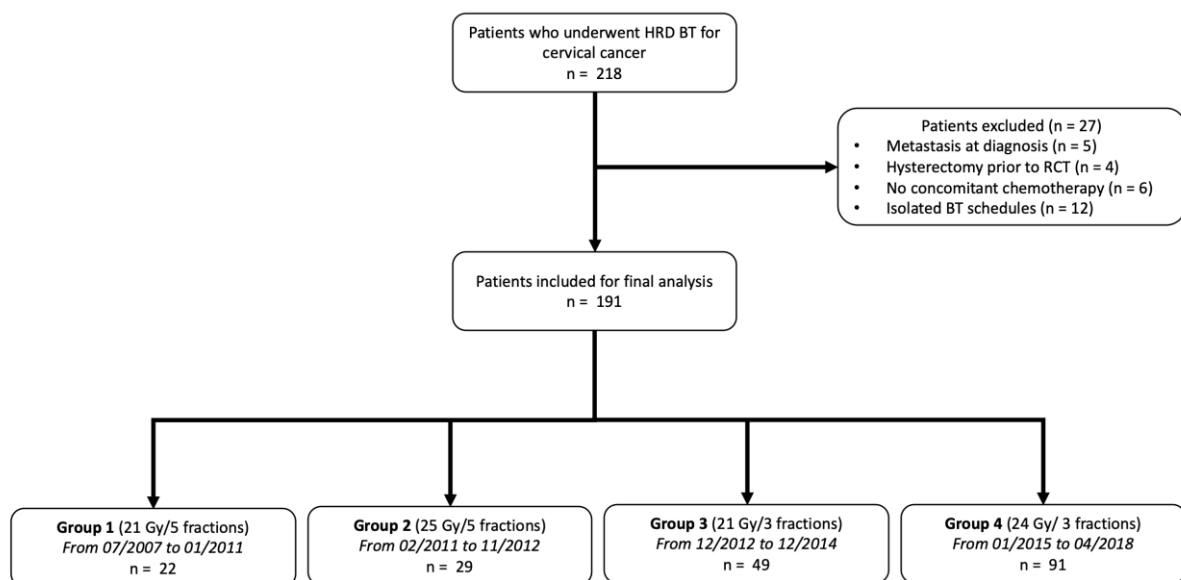
Survival data are presented as Kaplan-Meier curve and survival rate with corresponding 95% CI. These data are compared according to LogRank test.

Local recurrence-free survival (LFS) was defined as the time between date of diagnosis (date of biopsy) and date of first local event. Nodal recurrence-free survival (NFS) was defined as the time between date of diagnosis and date of first nodal event. Metastatic recurrence-free survival (MFS) was defined as the time between date of diagnosis and date of first distant event. Progression free survival (PFS) was defined as the time between date of diagnosis and date of first progression (local, nodal or distant) or death. Overall survival (OS) was defined as the period from the date of diagnosis until date of death. All statistical analyses were performed at 5% alpha risk in bilateral hypothesis using R.3.6.1 Software for windows.

### 3.3 Results

#### 3.3.1 Patients and treatments features

Between 07/2007 and 04/2018, 191pts were included in this study (**Figure 2**). Patient and treatment characteristics are reported in **Table 1**. Median age was 53 years (27-83) and median tumor size at diagnosis was 45 mm (10-84). EBRT was mainly performed with IMRT (91%) and median overall treatment time (OTT-from the first session of EBRT to the last session of BT) was 51 days (42-110).



**Figure 2: Flowchart**

**Table 1: Patient and tumor characteristics according to the HDR-BT schedule group.**

Data	Whole cohort n%/min-max	Group 1 n%/min-max	Group 2 n%/min-max	Group 3 n%/min-max	Group 4 n%/min-max	p value
Number of pts	191 (100)	22 (11)	29 (15)	49 (26)	91 (48)	
Age (years)	53 (27-83)	52 (37-65)	45 (27-78)	56 (33-82)	56 (27-83)	0.035
Comorbidities						0.103
HIV	3 (2)	1 (4)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0.103
Diabetes	7 (4)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	5 (5)	0.584
Smoker	46 (24)	4 (18)	5 (17)	18 (37)	19 (21)	0.193
Median BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 (16-38)	21 (16-34)	24 (16-37)	24 (16-38)	23 (16-33)	0.468
Histology types						0.872
SCC	151 (79)	19 (86)	23 (79)	38 (78)	71 (78)	
Adenocarcinoma	37 (19)	3 (14)	6 (21)	9 (18)	19 (21)	
Others	3 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	1 (1)	
Median tumor size at diagnosis (mm)†	45 (10-84)	43 (10-65)	41 (18-70)	48 (16-84)	46 (10-72)	0.157
Lymph node involvement	94 (49)	7 (32)	9 (31)	29 (59)	49 (54)	0.026
TNM (7 <sup>th</sup> edition)						NA
T1b1	14 (7)	3 (14)	0 (0)	4 (8)	7 (8)	
T1b2	22 (11)	4 (18)	8 (28)	3 (6)	7 (8)	
T2a1	6 (3)	0 (0)	4 (14)	0 (0)	2 (2)	
T2a2	8 (4)	2 (9)	0 (0)	1 (2)	5 (5)	
T2b	123 (64)	13 (59)	13 (45)	37 (75)	60 (66)	
T3a	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
T3b	12 (6)	0 (0)	4 (14)	1 (2)	7 (8)	
T4a	5 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	2 (2)	
FIGO <sub>2018</sub>						NA
FIGO IB2	4 (2)	1 (5)	0 (0)	1 (2)	2 (2)	
FIGO IB3	17 (9)	4 (18)	7 (24)	2 (4)	4 (4)	
FIGO IIA1	2 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (1)	
FIGO IIA2	5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	
FIGO IIB	61 (32)	9 (41)	10 (34)	15 (31)	27 (30)	
FIGO IIIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FIGO IIIB	3 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (2)	
FIGO IIIC1	74 (39)	8 (36)	7 (24)	21 (43)	38 (42)	
FIGO IIIC2	20 (10)	0 (0)	3 (10)	7 (14)	10 (11)	
FIGO IVA	5 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	2 (2)	
Median EBRT total dose (Gy)	46 (43-50)	46 (45-50)	46 (44-50)	46 (44-50)	45 (43-50)	0.006
BT dose (Gy)/#F		21/5	25/5	21/3	24/3	
Median OTT (days)	51 (42-110)	51 (42-110)	52 (43-100)	56 (43-92)	50 (43-92)	<0.001

Group 1: 7 Gy + 4 x 3.5 Gy / Group 2: 7 Gy + 4 x 4.5 Gy / Group 3: 3 x 7 Gy / Group 4: 3 x 8 Gy

BMI: body mass index; SCC: squamous cell carcinoma; EBRT: external beam radiation therapy; BT: brachytherapy; #F: number of fractions; OTT: overall treatment time.

† Tumor size was defined on MRI at diagnosis. If conization was performed before MRI, tumor size was calculated by adding tumor size on MRI and conization. ° Lymph node status was determined by MRI, PET TDM and lymph node dissection at diagnosis. Status N+ was predicated on at least one positive finding.

### 3.3.2 Dosimetric analysis

HDR-BT dosimetric data combined with EBRT according to the different fractionation schemes groups are reported in **Table 2** (BT dosimetric data missing for group 1). Median  $D_{90CTV_{HR}}$  was comparable between groups. Median  $EQD_{2_{10}D_{90CTV_{HR}}}$  were 84, 82 and 90 Gy for group 2, 3 and 4 respectively. In group 4,  $EQD_{2_{10}D_{90CTV_{HR}} \geq 85}$  Gy was achieved for 91% of patients versus 25% and 6% for groups 2 and 3 respectively. Dose constraints to OARs were significantly higher in group 4 for bladder ( $p=0.009$ ) and sigmoid ( $p=0.041$ ). When taking into account the overall BT time, an increase of 8 to 9% was observed for  $EQD_{2_{10}D_{90CTV_{HR}}}$  while this increase was 5 to 10% for OARs  $EQD_{2_3D_{2cc}}$  (**Table 2 and Supplementary data 1**).

**Table 2: Report of median dosimetric data and Equivalent dose at 2 Gy per fraction taking into account or not the time factor according to the different HDR-BT fractionation schemes.**

Data	Group 1 Median/min-max	Group 2 Median/min-max	Group 3 Median/min-max	Group 4 Median/min-max	p value
<b>BT alone</b>					
CTV <sub>HR</sub> (cc)	NA	38 (29-40)	45 (29-82)	31 (13-69)	< 0.001
D <sub>90CTV<sub>HR</sub></sub> (%)	NA	115 (110-127)	116 (91-130)	117 (88-128)	0.475
V <sub>100CTV<sub>HR</sub></sub> (%)	NA	99 (97-100)	99 (84-100)	98 (78-100)	0.037
V <sub>150CTV<sub>HR</sub></sub> (%)	NA	48 (22-64)	57 (34-67)	64 (36-75)	< 0.001
V <sub>200CTV<sub>HR</sub></sub> (%)	NA	14 (8-23)	23 (12-33)	28 (9-44)	< 0.001
<b>ΣBT/EBRT (time factor -)<sup>1</sup></b>					
$EQD_{2_{10}D_{90CTV_{HR}}}$ (Gy)	NA	84 (82-90)	82 (72-89)	90 (77-98)	< 0.001
$EQD_{2_3D_{2cc}}$ bladder (Gy)	NA	71 (66-81)	73 (61-79)	76 (58-85)	0.376
$EQD_{2_3D_{2cc}}$ rectum (Gy)	NA	61 (55-69)	62 (54-78)	61 (47-79)	0.041
$EQD_{2_3D_{2cc}}$ sigmoid (Gy)	NA	59 (54-67)	60 (49-76)	66 (50-79)	
<b>ΣBT/EBRT (time factor +)<sup>2</sup></b>					
$EQD2(t)_{10}D_{90CTV_{HR}}$ (Gy)	NA	91 (88-96)	89 (79-96)	98 (82-104)	NA*
$EQD2(t)_{3D_{2cc}}$ bladder (Gy)	NA	76 (71-85)	78 (65-84)	80 (64-89)	NA
$EQD2(t)_{3D_{2cc}}$ rectum (Gy)	NA	65 (59-73)	67 (58-81)	66 (53-83)	NA
$EQD2(t)_{3D_{2cc}}$ sigmoid (Gy)	NA	65 (59-72)	66 (54-81)	69 (52-81)	NA

Group 1: 7 Gy + 4 x 3.5 Gy / Group 2: 7 Gy + 4 x 4.5 Gy / Group 3: 3 x 7 Gy / Group 4: 3 x 8 Gy

Dosimetric data missing for group 1. p value estimated for group 2, 3 and 4.

CTV<sub>HR</sub>: high-risk clinical target volume; D<sub>90%</sub>: minimal dose to 90% of the clinical target volume; EBRT: external beam radiotherapy;  $EQD_{2_{10}}$ : equivalent dose at 2 Gy per fraction for  $\alpha/\beta = 10$  Gy; D<sub>2cc</sub>: minimal dose to the most exposed 2cc of the respective organ at risk;  $EQD_{2_3}$ : equivalent dose at 2 Gy per fraction for  $\alpha/\beta = 3$  Gy.

<sup>1</sup> & <sup>2</sup> ΣBT/EBRT: Brachytherapy and external beam radiation therapy sum; EQD2 is reported without (1) and with (2) the time factor.

\*EQD2 including time factor was calculated for the median, minimum and maximum dose per dose constraint target volume and OAR. The p value is not available for the data thus calculated, according to the formula described (supplementary data).

### 3.3.3 Oncological outcomes

With a MFU of 57 months (45-132), 5-year oncological outcomes for the whole cohort were: local recurrence-free survival (LFS): 85% [95%IC, 80-91%], nodal recurrence-free survival (NFS): 83% [95%IC, 78-89%], metastatic recurrence-free survival (MFS): 70% [95%IC, 63-77%], progression-free survival (PFS): 61% [95%IC, 54-69%] and overall survival (OS): 75% [95%IC, 69-82%]. No statistical difference was observed in oncological outcome between the different fractionation schemes as shown in **Table 3** and **Figure 3**.

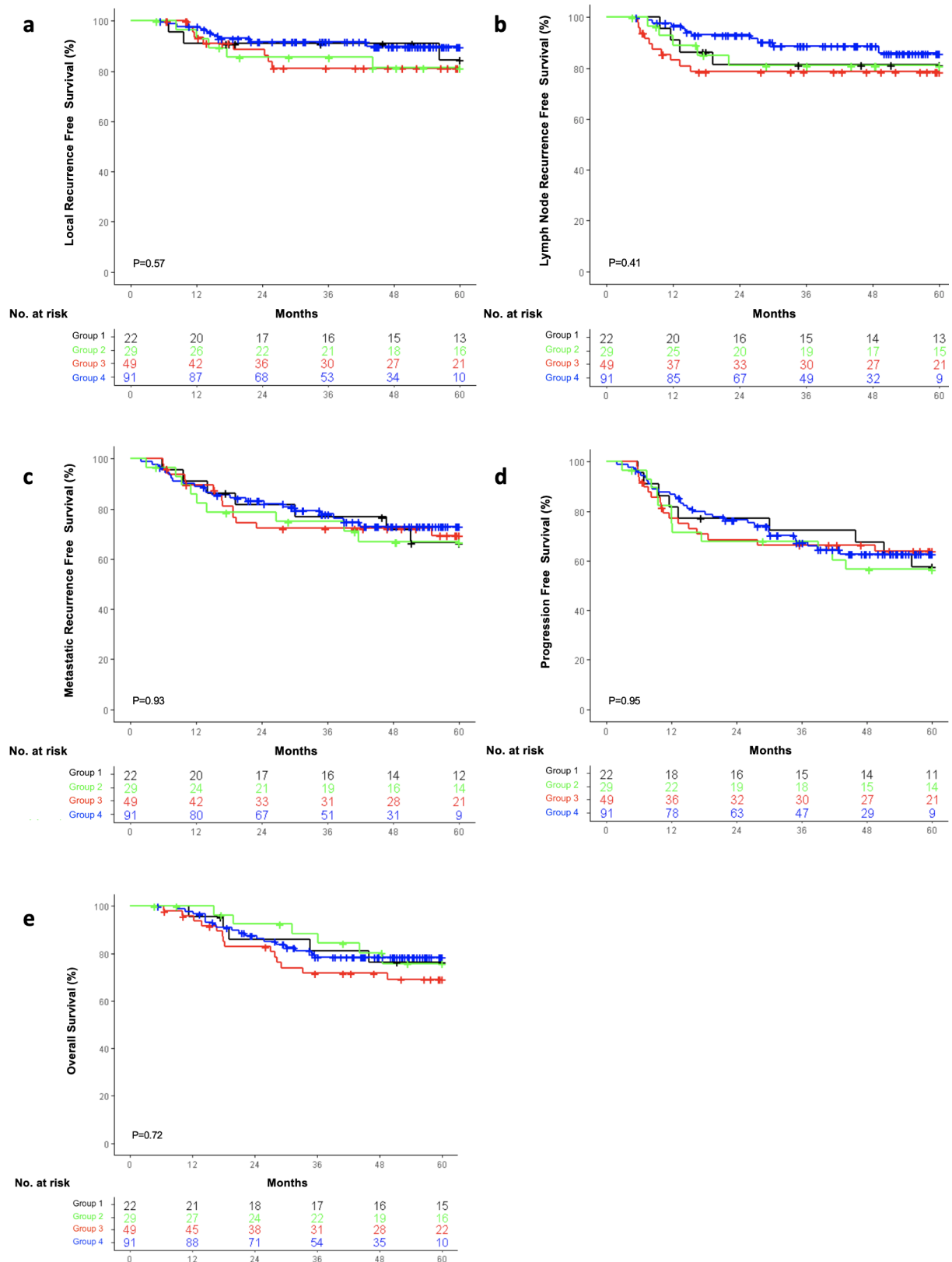
In univariate analysis, EQD2<sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub><85Gy (p=0.045), adenocarcinoma histological type (p=0.019) and OTT≥50 days (p=0.014) were prognostic factors for local recurrence. EQD2<sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub><85Gy (p=0.011) was a prognostic factor for nodal recurrence while tumor size (≥5cm) (p=0.001) was a prognostic factor for metastatic recurrence. In multivariate analysis, independent prognostic factors were adenocarcinoma histological type (p=0.024) and OTT≥50 days (p=0.035) for local recurrence, EQD2<sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub><85Gy (p=0.044) for nodal recurrence and tumor size (≥5cm) (p=0.003) for metastatic recurrence (**Supplementary data 2**).

**Table 3: Oncological outcome according to the different HDR-BT fractionation schemes.**

Data	Whole cohort	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
	n%/min-max	n%/min-max	n%/min-max	n%/min-max	n%/min-max	
Number of pts	191 (100)	22 (11)	29 (15)	49 (26)	91 (48)	
MFU (months)	57 (45-132)	92 (74-132)	81 (71-118)	63 (60-76)	48 (45-52)	< 0.001
Recurrence rates						
Local	27 (14)	4 (18)	7 (24)	8 (16)	8 (9)	0.141
Nodal	30 (16)	5 (23)	5 (17)	10 (20)	10 (11)	0.302
Metastatic	54 (28)	9 (41)	9 (31)	14 (29)	22 (24)	0.458
5y-survival rates (95%CI)						
LFS	85 (80-91)	84 (69-100)	81 (68-98)	81 (70-94)	90 (83-97)	0.429
NFS	83 (78-89)	81 (66-100)	81 (67-98)	79 (68-91)	86 (77-95)	0.407
MFS	70 (63-77)	67 (49-90)	67 (51-87)	69 (57-84)	73 (64-84)	0.821
PFS	61 (54-69)	58 (40-83)	57 (41-79)	64 (52-79)	63 (53-74)	0.855
OS	75 (69-82)	76 (60-97)	76 (60-95)	69 (57-84)	78 (70-88)	0.688

Group 1: 7 Gy + 4 x 3.5 Gy / Group 2: 7 Gy + 4 x 4.5 Gy / Group 3: 3 x 7 Gy / Group 4: 3 x 8 Gy

MFU: median follow up; LFS: local recurrence-free survival; NFS: nodal recurrence-free survival; MFS: metastatic recurrence-free survival; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.



**Figure 3:** Survival rates according to high dose rate brachytherapy fractionation schemes: (a) local recurrence free survival, (b) lymph node recurrence free survival, (c) metastatic recurrence free survival, (d) progression free survival, (e) overall survival.



### 3.3.4 Toxicity

Eight patients (4%) presented vaginal bleeding after withdrawal of the applicator, requiring prolonged manual compression with absorbent hemostat. Three of them (2%) required blood transfusion.

Acute ( $\leq 6$ months) and late toxicities ( $> 6$ months) were reported in **table 4** (and **supplementary data 4**). Thirty-nine patients (20%) presented acute toxicities grade $\geq 2$ : 18pts (9%) urinary, 6pts (3%) digestive and 18pts (9%) gynecological. Among them, 7 (4%) presented acute grade 3 toxicities: 3 (2%) urinary, 1 (0.5%) digestive and 5 (3%) gynecological.

Seventy-five (39%) patients presented late toxicities grade $\geq 2$ : 28pts (15%) urinary, 28pts (15%) digestive and 47pts (25%) gynecological. Among them, 35 (18%) presented late grade 3 toxicities: 14 (7%) urinary, 12 (6%) digestive and 22 (11%) gynecological. Two late grade 4 toxicities were observed (both in group 4): 1pt presented a sigmoid perforation and 1pt presented a sigmoid stenosis. No grade 5 acute and late toxicities were observed. No significant differences were observed between the 4 treatment groups in terms of acute and late toxicities apart from late grade 3 gynecological toxicity ( $p=0.037$ ) and a tendency towards higher acute grade $\geq 2$  toxicities in group 4 ( $p=0.061$ ).

**Table 4: Toxicities according to the HDR-BT schemes.**

Toxicities*	Whole cohort	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Grade $\geq 2$	89 (47)	13 (59)	14 (48)	15 (31)	47 (52)	0.061
<b>Acute</b>	39 (20)	4 (18)	6 (21)	4 (8)	25 (27)	0.061
Urinary	18 (9)	1 (4)	4 (14)	2 (4)	11 (12)	0.319
Gastro-intestinal	6 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	5 (5)	0.332
Gynecological	18 (9)	3 (14)	2 (7)	1 (2)	12 (13)	0.111
<b>Late</b>	75 (39)	12 (54)	13 (45)	14 (29)	36 (40)	0.181
Urinary	28 (15)	5 (23)	5 (17)	5 (10)	13 (14)	0.519
Gastro-intestinal	28 (15)	5 (23)	1 (3)	8 (16)	14 (15)	0.205
Gynecological	47 (25)	8 (36)	9 (31)	7 (14)	23 (25)	0.163
Grade 3	39 (20)	7 (32)	8 (28)	6 (12)	18 (20)	0.194
<b>Acute</b>	7 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0.114
Urinary	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0.711
Gastro-intestinal	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1
Gynecological	5 (3)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0.12
<b>Late</b>	35 (18)	6 (27)	8 (28)	6 (12)	15 (16)	0.235
Urinary	14 (7)	2 (9)	3 (10)	3 (6)	6 (7)	0.794
Gastro-intestinal	12 (6)	2 (9)	0 (0)	5 (10)	5 (5)	0.282
Gynecological	22 (11)	5 (23)	6 (21)	2 (4)	9 (10)	0.037

Group 1: 7 Gy + 4 x 3.5 Gy / Group 2: 7 Gy + 4 x 4.5 Gy / Group3: 3 x 7 Gy / Group 4: 3 x 8 Gy

\*presented as the number of patients in whom at least one toxicity occurred

### 3.4 Discussion

BT allows dose escalation leading to improved local control, using either PDR or HDR-BT as LDR is currently no longer used (20). However, there is no standard HDR-BT scheme in terms of total dose, dose per fraction and time irradiation schedule.

Oncological outcomes reported in this study are comparable to those reported in mono-institutional studies (**Supplementary data 3**), with a 3-y LFS: 88% (89-97%), 3-y PFS: 70% (61-80%) and 3-y OS: 78% (64-86%) (41–46). Five-year oncological outcomes reported in EMBRACE-I study were 92%, 87%, 68% and 74% for local and nodal control, PFS and OS respectively (14). Even though we did not observe any statistical difference in terms of efficacy between BT groups, there was a trend towards better local control in group 4 (5y-LFS: 90%) as most patients reached the required GYN GEC-ESTRO dose recommendation of  $EQD2_{10}D_{90}CTV_{HR} \geq 85$  Gy ( $p < 0.001$ ) (32,37). The absence of statistical difference between the different groups may be due to the relatively small number of patients. Furthermore, group 4 pts have the shortest follow-up.

In our study, there was a higher rate of late grade 3 gynecological toxicity ( $p = 0.037$ ) and a tendency towards higher acute grade  $\geq 2$  toxicities in group 4 ( $p = 0.061$ ). The two late grade 4 toxicities were also in this group. After review of the BT dosimetric data, all OARs dosimetric constraints were respected. When comparing toxicities to the literature, patients presenting late grade 3 toxicities in our study versus EMBRACE-1 study were 7% versus 4.7% (urinary), 6% versus 4.3% (gastro-intestinal) and 11% versus 4% (gynecological) respectively (14). The possible explanations for these differences are:

- 1- In group 4, the dose per fraction was 8 Gy and the goal for  $EQD2_{10}D_{90}CTV_{HR} \geq 85$  Gy. This meant that  $D_{90}CTV_{HR}$  needed to be at least 115% of the prescribed dose. This increase in the prescribed dose for tumor control was detrimental in terms of the dose delivered to OARs because of the difference in  $\alpha/\beta$  ratios. Furthermore, according to the literature, a dose higher than 7Gy/fraction may result in higher toxicity for HDR-BT (47).
- 2- In our BT procedure, imaging was done only the first day after implant insertion. During the BT treatment time, displacement of the applicator may occur and not appear clinically observable. Shukla et al. reported mean caudal displacement of 17.4 mm in the case of multifractionated interstitial BT for cervical cancers (48). These implant movements can impact  $CTV_{HR}$  coverage and dose to OARs, explaining the higher toxicity rate (49).
- 3- We did not take into account the recto-vaginal reference point in our dose optimization and the upper vagina was often part of the target volume delineation; this could lead to a higher rate of vaginal stenosis (50). However, this toxicity may be overestimated as it was retrospectively recorded and poorly reported according to CTCAE 3.0 and 4.0.

- 4- Our bi-fractionated BT scheme respected a 6-hour interval between fractions, based on general radiobiological principles (repair halftime for normal tissues around 2.5 hours) (5). However, several EBRT studies reported more toxicities with bi-fractionated schemes and the 6-hour interval between fractions may be insufficient (51,52). Therefore, with dose escalation in cervical cancer, this time interval of 6 hours may also be too short for tissue repair (53).
- 5- General calculations of EQD2 and dose constraint recommendations do not take into account an accelerated scheme. When we calculated the EQD2 dose delivered to OARs considering the time factor (**Table 2**), we observed that the delivered dose was in fact 5 to 10% higher than initially planned. Therefore, more careful consideration is to be taken of dosimetric constraints with bi-fractionated schemes and these dose constraints to OARs can even be lowered as proposed in EMBRACE-2 protocol (32).

There are several weaknesses in our study. It was a retrospective data collection over a long period of time (from 2007 to 2018), whence some missing data, especially for referred patients from other centers. There were also disparities between treatment delivery (EBRT using 3D technique versus IMRT; use of MRI and dose escalation for BT) and staging (the use of PET-CT and/or para-aortic lymph node dissection) as recommendations and classifications changed during this time lapse. Meanwhile, in our study, calculation of EQD2 including the time factor only considered the time of BT boost and not OTT including EBRT, which is known to be a key prognosis factor (54). We considered that all patients who received EBRT had similar total treatment time for EBRT, but this was not always the case as some centers used sequential boost for pathological lymph nodes.

Nevertheless, the strength of our study is to mimic LDR or PDR-BT for multi-fractionated HDR-BT with a single implant and a single imaging on the first day. Our aim was to strike a balance between achieving optimal dosimetric constraints while improving patient comfort (limiting invasive procedure and hospitalization time) and complying with limited human (anesthesiologists, radiation oncologists, nurses and hospitalization teams) and material resources (imaging, implants and catheters) in addition to the local organizational constraints of our institution. To our knowledge, this is the first study reporting clinical outcomes of different fractionation schemes using a single implant and bi-fractionated HDR-BT scheme for LACC.

To maintain, and enhance, our local organization on the strength of these results, we modified our HDR-BT protocol in 4 main ways. First, we changed our protocol to 28 Gy in 4 fractions, decreasing dose per fraction to 7 Gy. Second, we increased time interval to 8 hours between the bi-fractionated sessions on day 2 (7Gy+2x7Gy+7Gy). Third, we systematically checked implant position on day 2 by means of an additional CT-scan done before the 3<sup>rd</sup> fraction (fusion facilitated by gold seed markers implanted during BT procedure on first day) (55). Finally, we lowered our dose constraints to OARs as

proposed in the EMBRACE-2 protocol while paying more attention to vaginal delineation and constraints.

### **3.5 Conclusion**

Bi-fractionated HDR-BT boost seems feasible with good oncological outcome after dose escalation. While achieving these dosimetric constraints should be a mainstay for tumor control, patient comfort and local organizational constraints in terms of human and material resources must be taken into account.

Article soumis le 31/08/2021

**Clinical and Translational Radiation Oncology**  
**High-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer: Oncological outcome and toxicity analysis of 4 fractionation schemes**

### 3.6 References

1. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer 2021 - GLOBOCAN 2020 - Cancer Today -<http://gco.iarc.fr>.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):169–82.
3. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer 2021 - GLOBOCAN 2020 - Cancer Tomorrow - <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
4. Rose PG, Maiman MA. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1999;10.
5. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Feb;11(1):47–52.
6. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jan;17(1):64–84.
7. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2018 Jun;127(3):404–16.
8. de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé M, Delpon G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S27–35.
9. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 Mar;74(3):235–45.
10. 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.
11. 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.
12. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA A Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):386–401.
13. Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, Hsu I-C, Ioffe YJ, Klopp AH, et al. Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2019 Mar;18(2):123–32.
14. 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.
15. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Jun;103(3):305–13.
16. Chargari C, Magné N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, et al. Physics Contributions and Clinical Outcome With 3D-MRI-Based Pulsed-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy in Cervical Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2009 May;74(1):133–9.

17. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 1991 Jan;20(1):181–90.
18. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative Study of LDR (Manchester System) and HDR Image-guided Conformal Brachytherapy of Cervical Cancer: Patterns of Failure, Late Complications, and Survival. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2009 Aug;74(5):1529–35.
19. Lin AJ, Samson P, Zoberi J, Garcia-Ramirez J, Williamson JF, Markovina S, et al. Concurrent chemoradiation for cervical cancer: Comparison of LDR and HDR brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019 May;18(3):353–60.
20. Peiffert D, Hannoun-Lévi J-M. Évolution de la curiethérapie en France et perspectives. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Apr;17(2):76–80.
21. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2021 Aug 22]. p. CD007563.pub2. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007563.pub2>
22. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015 Nov;139(2):288–94.
23. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):53–7.
24. Albuquerque K, Hryckushko BA, Harkenrider MM, Mayadev J, Klopp A, Beriwal S, et al. Compendium of fractionation choices for gynecologic HDR brachytherapy—An American Brachytherapy Society Task Group Report. *Brachytherapy*. 2019 Jul;18(4):429–36.
25. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 1999 Jan;43(2):359–66.
26. Kumar M, Thangaraj R, Alva RC, Koushik K, Ponni A, Achar JM. Impact of different dose prescription schedules on EQD2 in high-dose-rate intracavitary brachytherapy of carcinoma cervix. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019;11(2):189–93.
27. 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.
28. Kirisits C, Pötter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2005 Jul;62(3):901–11.
29. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Jul;100(1):116–23.
30. Nomden CN, de Leeuw AAC, Roesink JM, Tersteeg RJHA, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Apr;107(1):69–74.
31. Jamalludin Z, Min UN, Ishak WZW, Malik RA. Preliminary experience on the implementation of computed tomography (CT)-based image guided brachytherapy (IGBT) of cervical cancer using high-dose-rate (HDR) Cobalt-60 source in University of Malaya Medical Centre (UMMC). *J Phys: Conf Ser*. 2016 Mar;694:012016.

32. 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.
33. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009 May;105(2):107–8.
34. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri - FIGO 2018 report. *Int J Gynecol Obstet*. 2018 Oct;143:22–36.
35. Bailleux C, Falk AT, Chand-Fouche M-E, Gautier M, Barranger E, Hannoun-Levi J-M. Concomitant cervical and transperineal parametrial high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer. *jcb*. 2016;1:23–31.
36. Hannoun-Levi J-M, Chand-Fouche M-E, Gautier M, Dejean C, Marcy M, Fouche Y. Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: Dose–volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome. *Brachytherapy*. 2013 Mar;12(2):148–55.
37. Dimopoulos JCA, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 Nov;93(2):311–5.
38. Beskow C, Ågren-Cronqvist A-K, Lewensohn R, Toma-Dasu I. Clinical Investigations Biological effective dose evaluation and assessment of rectal and bladder complications for cervical cancer treated with radiotherapy and surgery. *jcb*. 2012;4:205–12.
39. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018 Dec;13(1):96.
40. Gasinska A, Fowler JF, Lind BK, Urbanski K. Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncologica*. 2004 Oct;43(7):657–66.
41. Tinkle CL, Weinberg V, Chen L-M, Littell R, Cunha JAM, Sethi RA, et al. Inverse Planned High-Dose-Rate Brachytherapy for Locoregionally Advanced Cervical Cancer: 4-Year Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2015 Aug;92(5):1093–100.
42. Nomden CN, de Leeuw AAC, Roesink JM, Tersteeg RJHA, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Apr;107(1):69–74.
43. Hallock A, Surry K, Batchelar D, VanderSpek L, Yuen J, Hammond A, et al. An early report on outcomes from computed tomographic-based high-dose-rate brachytherapy for locally advanced cervix cancer: A single institution experience. *Practical Radiation Oncology*. 2011 Jul;1(3):173–81.
44. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Jul;100(1):116–23.
45. Kang H-C, Shin KH, Park S-Y, Kim J-Y. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: Clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiotherapy and Oncology*. 2010 Dec;97(3):507–13.
46. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-Guided High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy for Treatment of Cervical Cancer: The University of Pittsburgh Experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 2015 Mar;91(3):540–7.
47. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*. 1991 Nov;21(6):1425–34.

48. Shukla P, Chopra S, Engineer R, Mahantshetty U, Paul SN, Phurailatpam R, et al. Quality Assurance of Multifractionated Pelvic Interstitial Brachytherapy for Postoperative Recurrences of Cervical Cancers: A Prospective Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2012 Mar;82(4):e617–22.
49. Rey F, Chang C, Mesina C, Dixit N, Kevin Teo B-K, Lin LL. Dosimetric impact of interfraction catheter movement and organ motion on MRI/CT guided HDR interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Apr;107(1):112–6.
50. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose–effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Jan;118(1):160–6.
51. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim D-H, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Dec;394(10215):2165–72.
52. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1999 Dec;53(3):219–26.
53. Orton CG. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2001 Jan;49(1):183–9.
54. Sturdza AE, Pötter R, Kossmeier M, Kirchheiner K, Mahantshetty U, Haie-Meder C, et al. Nomogram Predicting Overall Survival in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Radiochemotherapy Including Image-Guided Brachytherapy: A Retro-EMBRACE Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2021 Sep;111(1):168–77.
55. Ostyn M, Burke AM, Fields E, Todor D. Inter-fractional variation of markers and applicators in single-implant high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies. *Brachytherapy*. 2021 Jul 1;20(4):771–80.



### 3.7 Supplementary data

#### 3.7.1 Supplementary data 1: EQD2 calculation with time factor

$$BED = nd \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad EQD2 = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

With  $\alpha/\beta = 10$  Gy for tumor effects and  $\alpha/\beta = 3$  Gy for late normal tissue damage.

Where d is the dose per fraction and n is the number of fractions.

$$BED_T = nd \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha + T_p} \times (T - T_k) \quad EQD2(t) = \frac{BED(t)}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

Where T is the overall treatment time, T<sub>k</sub> is the time for onset proliferation (“kickoff time”), T<sub>p</sub> is the potential doubling time and  $\alpha$  the linear parameter in LQ model for cervical cancer. The parameters used for calculations have been chosen in agreement with existing literature. Time for the onset of proliferation T<sub>k</sub> = 28 days, the effective proliferation doubling time T<sub>p</sub> = 4,5 days and  $\alpha=0.3$  Gy<sup>-1</sup> (38-40).

All calculations were done using median, maximum and minimum dose per fraction for each group.

##### 3.7.1.1 EQD2(t)D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub>

Data CTV <sub>HR</sub>	Group 2		Group 3		Group 4	
	Day1	Day2-Day3	Day1	Day2	Day1	Day2
Total dose (Gy)	7	18	7	14	8	16
Dose/fraction d (Gy)	7	4.5	7	7	8	8
% dose: median (min-max)	115 (110-127)		116 (91-130)		117 (88-128)	
Number of fractions (n)	1	4	1	2	1	2
$\alpha/\beta$	10		10		10	
t (days)	1	2	1	1	1	1
BT BED(t)D <sub>90</sub> CTV <sub>HR</sub> : median (min-max)	18 (17-21)	35 (33-40)	19 (14-21)	33 (25-39)	22 (16-25)	40 (28-45)
BT EQD2(t)D <sub>90</sub> CTV <sub>HR</sub> : median (min-max)	15 (14-17)	29 (28-33)	16 (12-18)	28 (21-32)	18 (13-21)	33 (23-38)
EBRT + BT EQD2(t) D <sub>90</sub> CTV <sub>HR</sub> : median (min-max)	91 (88-96)		89 (79-96)		98 (82-104)	

*Dosimetric data missing for group 1*

### 3.7.1.2 EQD2(t)D<sub>2cc</sub>Bladder

Data Bladder	Group 2		Group 3		Group 4	
	Day1	Day2-Day3	Day1	Day2	Day1	Day2
Total dose (Gy)	7	18	7	14	8	16
Dose/fraction (d)	7	4.5	7	7	8	8
% dose: median (min-max)	74 (64-90)		77 (52-87)		71 (43-83)	
Number of fractions (n)	1	4	1	2	1	2
$\alpha/\beta$	3		3		3	
t (days)	1	2	1	1	1	1
BT BED(t)D <sub>2cc</sub> bladder: median (min-max)	18 (15-23)	32 (26-42)	19 (12-22)	34 (20-41)	20 (11-25)	37 (19-47)
BT EQD2(t)D <sub>2cc</sub> bladder: median (min-max)	11 (9-14)	19 (16-25)	11 (7-13)	20 (12-24)	12 (7-15)	22 (11-28)
EBRT + BT EQD2(t)D <sub>2cc</sub> bladder: median (min-max)	76 (71-85)		78(65-84)		80 (64-89)	

*Dosimetric data missing for group 1*

### 3.7.1.3 EQD2(t)D<sub>2cc</sub>Rectum

Data Rectum	Group 2		Group 3		Group 4	
	Day1	Day2-Day3	Day1	Day2	Day1	Day2
Total dose (Gy)	7	18	7	14	8	16
Dose/fraction (d)	7	4.5	7	7	8	8
% dose: median (min-max)	52 (36-69)		56 (34-83)		47 (14-75)	
Number of fractions (n)	1	4	1	2	1	2
$\alpha/\beta$	3		3		3	
t (days)	1	2	1	1	1	1
BT BED(t) D <sub>2cc</sub> rectum: median (min-max)	12 (9-17)	20 (14-29)	13 (8-21)	22 (12-38)	13 (5-40)	22 (7-76)
BT EQD2(t)D <sub>2cc</sub> rectum : median (min-max)	7 (5-10)	12 (8-17)	8 (5-13)	13 (7-23)	8 (3-24)	13 (4-46)
EBRT + BT EQD2(t)D <sub>2cc</sub> rectum : median (min-max)	65 (59-73)		67 (58-81)		66 (53-83)	

*Dosimetric data missing for group 1*

### 3.7.1.4 EQD2(t)D<sub>2cc</sub>Sigmoid

Data Sigmoid	Group 2		Group 3		Group 4	
	Day1	Day2-Day3	Day1	Day2	Day1	Day2
Total dose (Gy)	7	18	7	14	8	16
Dose/fraction (d)	7	4.5	7	7	8	8
% dose: median (min-max)	50 (35-66)		52 (18-83)		57 (18-76)	
Number of fractions (n)	1	4	1	2	1	2
$\alpha/\beta$	3		3		3	
t (days)	1	2	1	1	1	1
BT BED(t) D <sub>2cc</sub> Sigmoid: median (min-max)	11 (8-16)	20 (13-27)	12 (6-21)	20 (7-38)	13 (6-22)	19 (4-37)
BT EQD2(t)D <sub>2cc</sub> Sigmoid: median (min-max)	7 (5-9)	12 (8-16)	7 (3-13)	12 (4-23)	8 (4-13)	11 (3-22)
EBRT + BT EQD2(t) D <sub>2cc</sub> sigmoid: median (min-max)	65 (59-72)		65 (54-81)		69 (52-81)	

*Dosimetric data missing for group 1*

### 3.7.2 Supplementary data 2: Uni- (UVA) and multivariate analysis (MVA) results for prognostic factors of local, nodal and metastatic recurrence

Oncological outcome	Prognostic factors	UVA			MVA		
		HR	95%CI	p value	HR	95%CI	p value
LFS	EQD2 <sub>10</sub> D <sub>90</sub> CTV <sub>HR</sub> <85Gy	2.58	1.02-6.53	0.045	2.33	0.89-6.11	0.085
	Adenocarcinoma	2.57	1.17-5.67	0.019	3.13	1.16-8.44	0.024
	OTT≥50 days	3.78	1.31-10.93	0.014	4.9	1.12-21.35	0.035
NFS	EQD2 <sub>10</sub> D <sub>90</sub> CTV <sub>HR</sub> <85Gy	3.04	1.29-7.18	0.011	2.48	1.02-6.02	0.044
MFS	Tumor size ≥5cm	2.45	1.42-4.21	0.001	2.29	1.32-3.98	0.003

EQD2<sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub>: equivalent dose at 2 Gy per fraction for D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub>; ADK: Adenocarcinoma histological type; LFS: local recurrence-free survival; NFS: nodal recurrence-free survival; MFS: metastatic recurrence-free survival; OTT: overall treatment time; UVA: univariate analysis; MVA: multivariate analysis; 95%CI: Confidence interval 95%

### 3.7.3 Supplementary data 3: Survival rates at 3 years

Because the results of single institution studies were reported mainly at 3 years, this table presents the oncological outcome of our patient cohort calculated at 3 years.

Data	Whole cohort	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
	n%/min-max/95%CI	n%/min-max/95%CI	n%/min-max/95%CI	n%/min-max/95%CI	n%/min-max/95%CI	
Number of patients	191 (100)	22 (11)	29 (15)	49 (26)	91 (48)	
MFU (months)	51 (45-132)	92 (74-132)	81 (71-118)	63 (60-76)	48 (45-52)	< 0.001
3y-survival rates						
LFS	88% (83-93)	91% (80-100)	86% (73-100)	81% (70-94)	92% (86-98)	0.42
NFS	84% (79-90)	81% (66-100)	81% (67-98)	79% (68-91)	89% (81-96)	0.296
MFS	76% (70-82)	77% (61-97)	75% (60-93)	72% (60-86)	78% (70-87)	0.897
PFS	68% (62-75)	72% (56-94)	68% (53-88)	66% (54-81)	67% (58-78)	0.976
OS	79% (73-85)	81% (66-100)	88% (77-100)	72% (60-86)	78% (70-88)	0.383

Group 1: 7 Gy + 4 x 3.5 Gy / Group 2: 7 Gy + 4 x 4.5 Gy / Group 3: 3 x 7 Gy / Group 4: 3 x 8 Gy

MFU: Median follow-up

3.7.4 Supplementary data 4: Toxicities according to different BT fractionation schemes, expressed as number of events and percentage of patients

3.7.4.1 Grade $\geq$ 2 toxicities for Group 1 (7 Gy + 4x3.5 Gy) patients

GRADE $\geq$ 2 TOXICITIES* / Group 1		Acute ( $\leq$ 6 months) n/%	Late (>6 months) n/%
URINARY	All	1 (4)	6 (27)
	Incontinence	1 (4)	2 (9)
	Hematuria	0 (0)	0 (0)
	Cystitis	0 (0)	1 (4)
	Frequency	0 (0)	1 (4)
	Ureter stricture	0 (0)	1 (4)
	Fistula	0 (0)	1 (4)
GASTRO-INTESTINAL	All	0 (0)	5 (23)
	Proctitis	0 (0)	3 (14)
	Bleeding	0 (0)	0 (0)
	Stenosis	0 (0)	1 (4)
	Fistula	0 (0)	1 (4)
GYNECOLOGICAL	All	3 (14)	10 (45)
	Bleeding	0 (0)	0 (0)
	Vaginal dryness	0 (0)	0 (0)
	Dyspareunia	2 (4)	4 (28)
	Vaginal stricture	0 (0)	3 (14)
	Fistula	0 (0)	2 (9)
	Necrosis	1 (0)	1 (4)

\*expressed as number of events and percentage of patients

### 3.7.4.2 Grade≥2 toxicities for Group 2 (7 Gy + 4x4.5 Gy) patients

GRADE≥2 TOXICITIES* / Group 2		Acute (≤6 months) n/%	Late (>6 months) n/%
URINARY	All	4 (14)	6 (20)
	Incontinence	2 (7)	1 (3)
	Hematuria	0 (0)	0 (0)
	Cystitis	1 (0)	1 (3)
	Frequency	1 (0)	1 (3)
	Ureter stricture	0 (0)	3 (10)
	Fistula	0 (0)	0 (0)
GASTRO-INTESTINAL	All	1 (3)	1 (3)
	Proctitis	1 (3)	0 (0)
	Bleeding	0 (0)	1 (3)
	Stenosis	0 (0)	0 (0)
	Fistula	0 (0)	0 (0)
GYNECOLOGICAL	All	3 (10)	15 (52)
	Vaginal dryness	1 (3)	3 (10)
	Dyspareunia	2 (7)	7 (24)
	Vaginal stricture	0 (0)	5 (17)
	Fistula	0 (0)	0 (0)
	Necrosis	0 (0)	0 (0)

\*expressed as number of events and percentage of patients

### 3.7.4.3 Grade $\geq$ 2 toxicities for Group 3 (3 x 7 Gy) patients

GRADE $\geq$ 2 TOXICITIES* / Group 3		Acute ( $\leq$ 6 months) n/%	Late ( $>$ 6 months) n/%
URINARY	All	2 (4)	7 (14)
	Incontinence	0 (0)	1 (2)
	Hematuria	0 (0)	0 (0)
	Cystitis	2 (0)	1 (2)
	Frequency	0 (0)	1 (2)
	Ureter stricture	0 (0)	3 (6)
	Fistula	0 (0)	1 (2)
GASTRO-INTESTINAL	All	0 (0)	9 (18)
	Proctitis	0 (0)	4 (8)
	Bleeding	0 (0)	0 (0)
	Stenosis	0 (0)	3 (6)
	Fistula	0 (0)	2 (4)
GYNECOLOGICAL	All	1 (2)	8 (16)
	Vaginal dryness	0 (0)	1 (2)
	Dyspareunia	0 (0)	3 (6)
	Vaginal stricture	1 (2)	2 (4)
	Fistula	0 (0)	1 (2)
	Necrosis	0 (0)	0 (0)
	Bleeding	0 (0)	1 (2)

\*expressed as number of events and percentage of patients

### 3.7.4.4 Grade≥2 toxicities for Group 4 (3 x 8 Gy) patients

GRADE≥2 TOXICITIES* / Group 4		Acute (≤6 months) n/%	Late (>6 months) n/%
URINARY	All	11 (12)	17 (19)
	Incontinence	1 (1)	2 (2)
	Hematuria	1 (1)	1 (1)
	Cystitis	4 (4)	4 (4)
	Frequency	2 (2)	3 (3)
	Ureter stricture	3 (3)	5 (5)
	Fistula	1 (0)	2 (2)
GASTRO-INTESTINAL	All	5 (5)	15 (16)
	Proctitis	4 (4)	6 (7)
	Bleeding	0 (0)	4 (4)
	Stenosis	1 (1)	4 (4)
	Fistula	0 (0)	1 (1)
GYNECOLOGICAL	All	13 (14)	29 (32)
	Vaginal dryness	3 (3)	2 (2)
	Dyspareunia	6 (7)	6 (7)
	Vaginal stricture	2 (2)	15 (16)
	Fistula	1 (1)	3 (3)
	Necrosis	0 (0)	1 (1)
	Bleeding	1 (1)	2 (2)

\*expressed as number of events and percentage of patients



### 3.8 Abstract

#### Purpose

Brachytherapy (BT) boost after radio-chemotherapy (RCT) is a standard of care in the management of locally advanced cervical cancer (LACC). As there is no consensus on high-dose-rate (HDR) BT fractionation schemes, our aim was to report the oncological outcome and toxicity profile of four different schemes using bi-fractionated HDR-BT.

#### Patients and methods

This was an observational, retrospective, single institution study for patients with LACC receiving a HDR-BT boost. The latter was performed with a single implant and single imaging done on day 1. The different fractionation schemes were: 7Gy+4x3.5Gy (group 1); 7Gy+4x4.5Gy (group 2); 3x7Gy (group 3) and 3x8Gy (group 4). Local (LFS), nodal (NFS) and metastatic (MFS) recurrence-free survival as well as progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed. Acute ( $\leq 6$  months) and late toxicities ( $> 6$  months) were reported.

#### Results

From 2007 to 2018, 191 patients were included. Median follow-up was 57 months [45-132] and median EQD<sub>2</sub><sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> was 84, 82 and 90 Gy for groups 2, 3 and 4 respectively (dosimetric data missing for group 1). The 5-year LFS, NFS, MFS, PFS and OS were 85% [81-90], 83% [79-86], 70% [67-73], 61% [57-64] and 75% [69-78] respectively, with no significant difference between the groups. EQD<sub>2</sub><sub>10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub><85Gy was a prognostic factor for local recurrence in univariate analysis (p=0.045). The rates of acute/late grade $\geq 2$  urinary, digestive and gynecological toxicities were 9%/15%, 3%/15% and 9%/25% respectively.

#### Conclusion

Bi-fractionated HDR-BT boost seems feasible with good oncological outcome and slightly more toxicity after dose escalation.

**Key words :** Cervical cancer, brachytherapy, high-dose-rate, fractionation scheme

#### **4 Serment d'Hippocrate**

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

## RÉSUMÉ

**Objectif :** La curiethérapie utéro-vaginale après radio-chimiothérapie (RCT) est le traitement de référence pour les cancers du col localement avancés (LACC). Le fractionnement de curiethérapie à haut débit de dose (HDR) n'étant pas consensuel, notre objectif était de rapporter les résultats oncologiques et toxicités de quatre schémas de curiethérapie bi-fractionnée HDR utilisés dans notre centre après RCT.

**Matériel et méthode :** Étude observationnelle, rétrospective, mono-centrique incluant les patientes traitées par curiethérapie HDR après RCT pour un LACC. La curiethérapie HDR était délivrée après un seul implant et une seule imagerie réalisée le premier jour du traitement. Les différents fractionnements utilisés étaient : 7 Gy + 4 x 3,5 Gy (groupe 1) ; 7 Gy + 4 x 4,5 Gy (groupe 2); 3 x 7 Gy (groupe 3) et 3 x 8 Gy (groupe 4). La survie sans récurrence locale (LFS), ganglionnaire (NFS), métastatique (MFS), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ont été analysées. Les toxicités aiguës ( $\leq 6$  mois) et tardives ( $> 6$  mois) ont été rapportées.

**Résultats :** De 2007 à 2018, 191 patientes ont été incluses. Le suivi médian était de 57 mois (45-132) et la dose médiane EQD<sub>2,10</sub> D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> était de 84, 82 et 90 Gy pour les groupe 2, 3 and 4 respectivement (données dosimétriques manquantes pour le groupe 1). A 5 ans, la LFS, NFS, MFS, PFS et OS étaient de 85 % (81-90%), 83% (79-86%), 70% (67-73%), 61% (57-64%) et 75% (69-78%) respectivement, sans différence significative entre les différents groupes. La dose EQD<sub>2,10</sub>D<sub>90</sub>CTV<sub>HR</sub> < 85 Gy était pronostique de la rechute locale en analyse univariée ( $p=0,045$ ). Les taux de toxicités (aiguës/tardives) de grade  $\geq 2$  urinaires, digestives et gynécologiques étaient de 9%/15%, 3%/15% et 9%/25% respectivement.

**Conclusion :** La curiethérapie utéro-vaginale HDR délivrée selon un mode bi-fractionné apporte de bons résultats oncologiques surtout après escalade de la dose, avec toutefois une majoration des toxicités.