



**HAL**  
open science

# Curiethérapie à débit pulsé après association radio-chimiothérapie dans les cancers du col utérin métastatiques

Adrien Laville

► **To cite this version:**

Adrien Laville. Curiethérapie à débit pulsé après association radio-chimiothérapie dans les cancers du col utérin métastatiques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03555160

**HAL Id: dumas-03555160**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555160v1>**

Submitted on 3 Feb 2022

**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.

**UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE**  
**Année 2021**  
**UFR de Médecine d'Amiens**

**Thèse N° 2021 - 205**

**Curiethérapie à débit pulsé après association radio-  
chimiothérapie dans les cancers du col utérin  
métastatiques**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité : Oncologie-Radiothérapie**

**Présentée publiquement le 20 octobre 2021  
par**

**Monsieur Adrien LAVILLE  
Né le 31/01/1990 à PARIS XIIIe**

**PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

**MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT  
Madame le Docteur Isabelle EL ESPER  
Monsieur le Docteur Michele LAMURAGLIA  
Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE**

**DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Cyrus CHARGARI**

# REMERCIEMENTS

*Aux membres du Jury,*

*A mon Président du Jury, Monsieur Claude KRZISCH Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Cancérologie, radiothérapie) Oncopôle, pour m’ avoir fait partager sa grande expérience en onco-radiothérapie et en particulier en curiethérapie. Je vous remercie d’ avoir accepté de présider le jury de cette thèse, je vous fais part de ma plus sincère reconnaissance.*

*A mon Directeur de thèse, Monsieur Cyrus CHARGARI, Professeur Agrégé en oncologie radiothérapie - Gustave Roussy VILLEJUIF, chevalier de l’Ordre National du Mérite, pour m’ avoir confié ce travail. J’ ai une grande admiration pour votre parcours scientifique et votre grande expertise en curiethérapie.*

*Au Professeur Fabrice SERGENT, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Gynécologie obstétrique), pour ses réflexions éclairées lors des RCP. Je souhaitais par votre présence exprimer l’ importance de la collaboration de nos disciplines.*

*Au Docteur Isabelle EL ESPER, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier (Médecine nucléaire), pour sa disponibilité pour nous éclairer dans le choix nos volumes. Je vous remercie infiniment d’ avoir accepté d’ être dans mon jury de thèse.*

*Au Docteur Alexandre COUTTE, chef de service de radiothérapie, Praticien Hospitalier Service d’ Oncologie-Radiothérapie CHU Sud AMIENS pour m’ avoir accompagné tout au long de ma formation, pour sa rigueur, son approche empathique et son sens clinique exemplaire.*

*Au Docteur Michele LAMURAGLIA, Praticien Hospitalier Service d’ Oncologie Médicale, de me soutenir dans mes projets depuis ses prises de fonction en tant que chef de service en oncologie médicale.*

-----

*Au Professeur Bruno CHAUFFERT*, qui a toujours su prendre soin de la formation de ses internes. Un grand merci

*Au Professeur Michel LEFRANC*, de m'avoir soutenu pour mon mémoire de DES. J'espère sincèrement pouvoir réaliser d'autres projets avec vous par la suite.

*Au Professeur Jean Marc CONSTANS*, pour son accueil et ses enseignements dans le service de radiologie.

*Au Professeur Pierre BLANCHARD, au Docteur Alberto BOSSI, au Docteur Manon KISSEL*, pour m'avoir fait découvrir la curiethérapie de prostate.

*Au Docteur Igor LATORZEFF*, avec qui j'ai écrit mon premier article dans le Canrad.

*A mes anciens co-internes d'Amiens déjà promus, Arnaud BEDDOCK, Laura LEVY et Clémence BONDUE*, qui ont su être à l'écoute dans mes premiers pas.

*A mes co-internes de curiethérapie de l'IGR, Radouane EL AYACHY, Kanta KA*, avec qui nous avons travaillé ensemble sur le sujet des cancers du col, *et bien sûr Roger SUN* qui a réalisé la partie statistique de cette thèse. Je te remercie encore pour tout.

*Au Docteur Sophie BOCKEL, Sophie ESPENEL, et à toute l'équipe de curiethérapie de l'IGR*, j'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés.

*A Anne-Sophie, Cynthia, et aux autres manipulatrices du service de curiethérapie...* pour avoir participé au recueil de données. J'aurais eu bien des difficultés dans ce travail sans votre aide.

*Au Docteur Reda GARIDI, Mohammad CHEHIMI, Céline COPPIN et Clémence TAMARIT* avec qui j'ai débuté mon internat.

*A mes co-internes de radiothérapie d'Amiens et Saint Quentin*, avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler : Virginie, Anthony, Alice, Zineb, Sara...et de médecine nucléaire Inès et Virgile.

*Aux manipulateurs et à mes chefs de radiothérapie d'Amiens, Au Docteur Julien PRADES, Etienne FESSART, Mircea GRIGORIU, Anne-Rose HENRY*, Je dois une part majeure de ma formation au compagnonnage toujours plus instructif à vos cotés

*Au Docteur Patricia PHLIPS*, pour son partage d'expériences, et son esprit ouvert aux nouveautés de la radiothérapie.

*Au Docteur Farid BELKHIR*, pour sa bonne humeur et ses anecdotes riches d'enseignement, en particulier concernant les « pièges » inhérents à certains dossiers

*A mes parents*, pour leur soutien sans faille depuis le début de mes études, merci d'avoir su me guider vers le bon chemin quand il le fallait

*A Mouna*, présente à mes côtés, je n'en serais pas là aujourd'hui sans ton épaulement et réconfort à chaque moment... avec notre magnifique fille *Louise-Myriam* !

*A mes deux grandes sœurs, Caroline et Marie-Alice*, pour leurs précieux conseils. Vos parcours ont toujours été pour moi des modèles.

*A Agnès et Didier*, pour leur accueil chaleureux lorsque nous sommes arrivés à Amiens et leur bienveillance.

-----

**« Un voyage de mille lieues commence toujours par un premier pas »**

*LAO-TSEU*

## Liste des abréviations

3D-RT : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

ABS : American Brachytherapy Society

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASTRO : American Society of Radiation Oncology

CCRT : Association radio-chimiothérapie

CTV : Clinical Tumor Volume

CTV-HR : CTV à haut risque

CTV-IR : CTV à risque intermédiaire

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EMBRACE : Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptative BRachytherapy in locally advanced Cervical cancer

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie de l'European Society for Radiotherapy & Oncology

GOG : Gynecologic Oncology Group

GTV : Gross Tumor Volume

HDR : High dose rate ; Haut débit de dose

HIV : Human Immunodeficiency virus

HPV : Human papillomavirus

ICRU : International Commission on Radiation Units & Measurements

IGBT : Image guided brachytherapy

IIQ : Intervalle interquartile

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITV : Internal Target Volume ; Volume cible interne

LDR : Low Dose Rate ; bas débit de dose

MDR : Medium Dose Rate ; debit de dose intermédiaire

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NCDB : National Cancer Data Base

NCI : National Cancer Institute

OAR : Organe à risque

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PDR : Pulsed dose rate ; débit pulsé

PTV : Planing Treatment Volume

RCMI : Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RTE : Radiothérapie externe

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SBRT : Stereotactic body radiotherapy ; radiothérapie stéréotaxique

SEER : Surveillance, Epidemiology, and END Results

SFRO : Société française de radiothérapie

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

SUV : Standard Uptake Value

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positrons

TPS : Treatment planning system

TRAK : Total Reference Air Karma

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VMAT : Volumetric Modulated ArcTherapy

<b>I. GENERALITES :</b> .....	<b>8</b>
<b>I.1. : Epidémiologie du cancer du col de l'utérus</b> .....	<b>8</b>
<b>I.2. : Facteurs de risque et prévention du cancer du col de l'utérus</b> .....	<b>8</b>
<b>I.3. : Histoire naturelle des cancers du col de l'utérus</b> .....	<b>9</b>
<b>I.4. : Bilan clinique et paraclinique du cancer du col de l'utérus</b> .....	<b>10</b>
<b>I.5. : Principes de prise en charge des cancers du col de l'utérus aux stades localement avancés et métastatiques</b> .....	<b>13</b>
<b>II. RADIOTHERAPIE ET CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>II.1. : La radiothérapie externe</b> .....	<b>15</b>
II.1.1 : Principes techniques en radiothérapie externe.....	15
II.1.2 : Volumes cibles de la radiothérapie externe des cancers du col utérin .....	17
II.1.3 : Doses et fractionnement des cancers du col utérin.....	19
<b>II.2 : La curiethérapie</b> .....	<b>19</b>
II.2.1 : La curiethérapie appliquée au cancer du col utérin.....	19
II.2.2 : Mise en place d'un applicateur en curiethérapie gynécologique.....	23
II.2.3 : Principes de la curiethérapie guidée par l'image à débit pulsé .....	26
II.2.4 : Volumes cibles de la curiethérapie des cancers du col utérin .....	27
II.2.5 : Dosimétrie en curiethérapie des cancers du col utérin.....	28
II.2.6 : Niveau de preuve de la curiethérapie guidée par l'image dans les cancers du col utérin .....	29
<b>III. PROBLEMATIQUE</b> .....	<b>31</b>
<b>IV. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>32</b>
<b>IV.1 : Sélection des patientes</b> .....	<b>32</b>
<b>IV.2 : Association radiothérapie externe et chimiothérapie concomitante</b> .....	<b>32</b>
<b>IV.3 : Curiothérapie guidée par l'image</b> .....	<b>33</b>
<b>IV.4 : Suivi</b> .....	<b>34</b>
<b>IV.5 : Analyse statistique</b> .....	<b>34</b>
<b>V. RESULTATS</b> .....	<b>35</b>
<b>V.1 Caractéristiques des patientes</b> .....	<b>35</b>
<b>V.2 Contrôle local, survie globale et sans progression</b> .....	<b>36</b>
<b>V.3 Facteurs pronostiques</b> .....	<b>36</b>
<b>VI. DISCUSSION</b> .....	<b>37</b>
<b>VII. CONCLUSION</b> .....	<b>41</b>
<b>VIII. ANNEXE</b> .....	<b>41</b>
- <b>Tableau 1 : Caractéristiques des patientes</b> .....	<b>41</b>
- <b>Tableau 2 : Caractéristiques des traitements</b> .....	<b>42</b>
- <b>Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse univariée</b> .....	<b>44</b>
- <b>Figure 1 : Résultats en survie globale (A), en survie sans progression (B) et en contrôle local d'une association radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par l'image chez les patientes aux stades IIIC2 - IVB (FIGO 2018)</b> .....	<b>45</b>
- <b>Figure 2 : Résultats en survie globale (A), en survie sans progression (B) et en contrôle local d'une association radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par l'image en fonction du stade N2 et M1 (TNM 2021)</b> .....	<b>46</b>
<b>IX. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>48</b>



# I. GENERALITES :

## I.1. : Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est le 4e cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde<sup>1</sup> avec 604000 nouveaux cas par an et 342000 décès<sup>2</sup>. En grande partie du fait d'une disparité d'accès au dépistage, les zones géographiques ayant la plus forte prévalence concernent les pays les moins développés (Afrique subsaharienne, Amérique centrale, Amérique du sud)<sup>3</sup>. La survie globale à 5 ans est approximativement de 92%, 65% et 17% aux stades localisé, localement avancé et métastatique respectivement. L'incidence a fortement diminué entre le milieu des années 70 et les années 2000 en grande partie grâce au développement du dépistage<sup>4</sup>. L'incidence en France est estimée à 2920 nouveau cas et 1117 décès<sup>5</sup>. Des disparités territoriales sont retrouvées avec une surincidence dans les départements et régions d'outre-mer<sup>5</sup>.

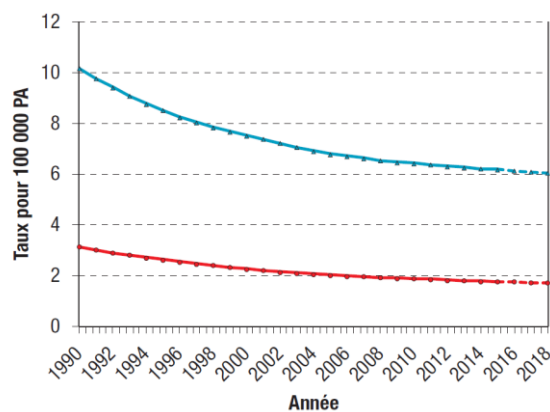


Figure 1 : Taux d'incidence (courbe bleue) et de mortalité (courbe rouge) pour 100 000 personnes année de 1990 à 2018 en France, données issues de Santé Publique France<sup>5</sup>

## I.2. : Facteurs de risque et prévention du cancer du col de l'utérus

Le principal facteur de risque est l'infection aux virus HPV oncogènes, de transmission sexuelle, impliqué dans plus de 90% des cancers du col utérin. Le cancer se développerait dans les 10 à 20 années qui suivent l'exposition au virus HPV<sup>6</sup>. Le risque de contamination serait corrélé avec un premier rapport sexuel précoce, une multiplicité des partenaires et un grand nombre de grossesses<sup>7</sup>. Deux méthodes de prévention sont actuellement disponibles en France : la prévention primaire par la vaccination et la prévention secondaire par le dépistage organisé. Trois vaccins ont actuellement l'AMM. CERVARIX® (bivalent) et GARDASIL® (quadrivalent) confèrent une protection contre les principaux HPV oncogènes (16 et 18 en particulier). GARDASIL 9® couvre neuf génotypes responsables de 90% des cancers du col

utérin<sup>8</sup>. La vaccination est recommandée en France pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans<sup>9</sup>. La couverture vaccinale reste insuffisante, seulement 29% en 2018<sup>10</sup>.

Le dépistage organisé en France consiste à pratiquer une analyse cytologique du frottis cervico-utérin tous les 3 ans entre 25 et 30 ans après deux premiers examens normaux à un an d'intervalle<sup>11</sup>. Cette mesure de santé publique permettrait une réduction du taux de mortalité de plus de 80%<sup>12</sup>.

Il est décrit d'autres facteurs de risque dans la littérature comme le tabagisme ou les infections à Chlamydia trachomatis ou au HIV qui inhibent la clairance du virus HPV et peuvent induire un stress oxydatif à l'origine de la carcinogenèse<sup>13</sup>.

Les facteurs pronostiques sont le type histologique, la taille, le stade selon la classification FIGO, le grade et l'extension ganglionnaire<sup>14</sup>. La stadification de la maladie selon la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, (FIGO) est corrélée à la survie. D'autres classifications pronostiques sont en développement en particulier les classifications moléculaires conçues à partir de la base de données TCGA<sup>15</sup>.

Au stade métastatique, l'absence de chimiothérapie, un état général altéré<sup>16</sup>, le taux de leucocytes ainsi que l'association radio-chimiothérapie<sup>17</sup> ont été décrits comme des facteurs liés à la survie.

### **I.3. : Histoire naturelle des cancers du col de l'utérus**

La classification de l'OMS distingue deux grands types histologiques : les carcinomes épidermoïdes représentent environ 80% des cancers du col utérin, et les adénocarcinomes pour 20%, ces derniers étant de moins bon pronostic<sup>18</sup>. D'autres tumeurs moins fréquentes sont également décrites : des tumeurs épithéliales (adénosquameuses, adénoïdes kystiques, neuro-endocrines, indifférenciées), les tumeurs mésenchymateuses, mélanocytaires, les lymphomes et les localisations secondaires, plus rarement retrouvées<sup>19</sup>. La preuve histologique est obtenue habituellement par une biopsie sous colposcopie.

Lorsqu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde, le cancer du col de l'utérus débute au niveau de la jonction squamo-cylindrique, entre l'endocol et l'exocol. Après différentes étapes de dysplasies initiées par l'infection à HPV et une promotion par des facteurs de risques tel que l'immunosuppression, un carcinome in-situ va se former puis se transformer en carcinome

invasif<sup>18</sup>. La tumeur primitive va augmenter de taille et s'étendre par contiguïté aux tissus pericervicaux, au vagin, aux paramètres, au corps de l'utérus<sup>20</sup>. Une atteinte ganglionnaire pelvienne survient chez environ 15 à 24% des patientes au stade I et 30-37% au stades II, 50% au stade III<sup>21,22</sup>. Les sites ganglionnaires les plus fréquemment atteints sont les aires obturatrices, iliaques externes et iliaques communes<sup>22</sup>. Une atteinte ganglionnaire inguinale peut survenir en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin. L'atteinte lombo-aortique est retrouvée chez 5% des patientes au stade I, 20% au stade II, 30% au stade III<sup>22</sup>. Une adénopathie lombo-aortique isolée est rare, avec une fréquence inférieure à 1% des cas<sup>23</sup>. Un envahissement des organes adjacents (vessie, rectum) peut survenir plus tardivement. Au stade métastatique, les sites les plus fréquents sont : ganglionnaires, osseux, pulmonaires et hépatiques<sup>24</sup>. La présence de métastases cérébrales sans l'apparition préalable de métastases pulmonaire reste rare<sup>25</sup>.

#### **I.4. : Bilan clinique et paraclinique du cancer du col de l'utérus**

Les symptômes communément retrouvés dans les cancers du col utérin sont : les leucorrhées, les métrorragies provoquées lors du rapport sexuel et plus tardivement des douleurs pelviennes ou lombo-sacrées en rapport avec un envahissement des ligaments utérosacrées et du plexus sacrée. La symptomatologie pelvienne est cliniquement révélatrice au stade localement avancé avec pour principales complications des œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique, une urétérohydronéphrose, une insuffisance rénale ou une occlusion intestinale<sup>26</sup>.

La stadification des cancers du col utérin selon la classification de la FIGO 2018 repose sur l'imagerie et l'examen clinique<sup>27</sup>. L'évaluation de la taille tumorale, de l'envahissement vaginal ou paramétrial nécessite un examen gynécologique pouvant nécessiter une anesthésie générale. En cas de suspicion d'atteinte des organes adjacents, une exploration endoscopique, avec cystoscopie, rectoscopie permet de préciser l'envahissement vésical ou rectal<sup>28</sup>.

<b>STADE I</b>	<b>Tumeur limitée au col</b>
IA	Tumeur micro-invasive, invasion en profondeur < 5 mm
IA1	Invasion stromale < 3 mm en profondeur
IA2	Invasion stromale ≥ 3 mm et < 5 mm en profondeur
IB	Tumeur invasive, profondeur ≥ 5 mm
IB1	< 2 cm dans sa plus grande dimension
IB2	≥ 2 cm et < 4 cm dans sa plus grande dimension
IB3	> 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>STADE II</b>	<b>Tumeur étendue au-delà de l'utérus, sans atteinte des parois pelviennes et/ou du tiers inférieur du vagin</b>
IIA1	Atteinte des deux-tiers supérieur du vagin, pas d'atteinte paramétriale, < 4 cm dans sa plus grande dimension
IIA2	Atteinte des deux-tiers supérieur du vagin, pas d'atteinte paramétriale, ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension
IIB	Invasion paramétriale sans atteinte de la paroi pelvienne
<b>STADE III</b>	<b>Atteinte du tiers inférieur du vagin/de la paroi pelvienne/hydronéphrose ou rein non fonctionnel/atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique</b>
IIIA	Tumeur envahissant le tiers inférieur du vagin
IIIB	Tumeur étendue à la paroi pelvienne/hydronéphrose/rein non fonctionnel
IIIC1	Atteinte ganglionnaire pelvienne
IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique
<b>STADE IV</b>	<b>Extension au-delà du pelvis</b>
IVA	Invasion des organes pelviens <u>adjacents</u>
IVB	Invasion d'organes à distance

**Figure 2 : Classification FIGO 2018**

Le bilan d'extension par un scanner thoraco-abdomino-pelvien permet de détecter les adénopathies métastatiques loco-régionales ou à distance sur la base de leur taille, leur forme et de leurs prises de contraste<sup>29</sup>. Elle permet aux stades plus avancés de poser l'indication d'une sonde de dérivation urétérale. L'IRM pelvienne permet une évaluation loco-régionale plus précise concernant la taille de la tumeur, l'invasion stromale, paramétriale et l'extension vaginale<sup>30,31</sup>. La sensibilité de l'IRM serait comprise entre 79-84% pour la stadification paramétriale contre 40-53% avec l'examen clinique seul<sup>32</sup>. Une différence de stadification de 27% a été mise en évidence entre l'examen clinique et l'IRM<sup>33</sup>. L'imagerie cérébrale n'est à réaliser qu'en cas de signe d'appel, sauf s'il s'agit d'un carcinome à petites cellules<sup>34</sup>.

Avant la classification FIGO 2018, rien ne distinguait les patientes avec des métastases viscérales de celles présentant uniquement une atteinte ganglionnaire lombo-aortique<sup>35,36</sup>. Or le statut ganglionnaire a un impact majeur sur la survie des patientes<sup>37</sup>.

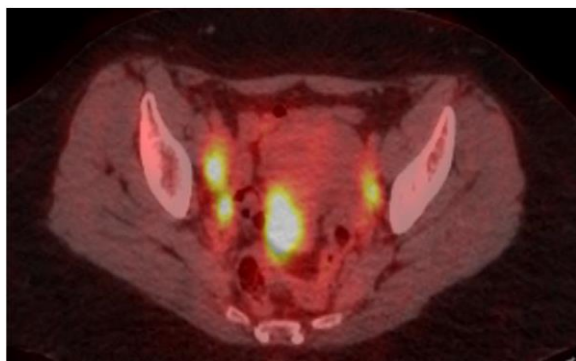


**Figure 3 : IRM pelvienne en vue sagittale d'une tumeur de stade IIB**

La tomographie par émission de positons (TEP) améliore la précision de la stadification. Le produit radiomarqué utilisé, le fluorodesoxyglucose (18-FDG), se fixe dans les zones anatomiques à forte activité glycolytique. Ainsi, elle aide à identifier les localisations ganglionnaires pelviennes ou lombo-aortiques ou les atteintes métastatiques viscérales. On considère que la TEP présente une sensibilité de 75% avec une spécificité de 92% pour la détection des adénopathies<sup>38</sup>.

Kidd et al. ont démontré que la *Maximum Standard Uptake Value* (SUV max) est un facteur prédictif indépendant de décès par cancer du col de l'utérus<sup>39</sup>. De même, le SUV d'un ganglion pelvien serait prédictif d'une récurrence pelvienne<sup>40</sup>. Grigsby et al. ont montré l'impact pronostique péjoratif sur la PFS d'un hypermétabolisme des aires ganglionnaires lombo-aortiques<sup>38</sup>. Ils ont montré la supériorité de la TEP sur le scanner pour identifier les adénopathies. La TEP a montré des résultats satisfaisants pour guider la définition des volumes en RCM<sup>41</sup>.

Concernant l'atteinte lombo-aortique, les taux de faux négatifs au TEP varient de 5 à 17 %<sup>42</sup>. C'est la raison pour laquelle, une stadification par un curage lombo-aortique reste recommandée en l'absence de fixation ganglionnaire lombo-aortique pour déterminer les volumes cibles de la radiothérapie externe<sup>43</sup>. La TEP a un impact sur la délimitation des volumes d'irradiation avec une modification des volumes traités estimée à 17,5% des cas<sup>44</sup>. Elle peut participer également à une amélioration de la couverture des volumes cibles lors de la curiethérapie, bien que son intégration ne soit pas recommandée en routine<sup>45</sup>.



**Figure 4 : TEP scanner d'une patiente de stade IIIIC1 (INSTN, Dr M.Wartski)**

<b>T1</b>	<b>Tumeur limitée au col</b>
T1a	Invasion stromale < 3 mm en profondeur
T1a1	Invasion stromale ≥ 3 mm et < 5 mm en profondeur
T1a2	Tumeur invasive, profondeur ≥ 5 mm
T1b	Tumeur invasive, profondeur ≥ 5 mm
T1b1	< 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b2	≥ 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T1b3	> 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	<b>Tumeur étendue au-delà de l'utérus, sans atteinte des parois pelviennes et/ou du tiers inférieur du vagin</b>
T2a1	≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2a2	> 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Atteinte paramétriale
<b>T3</b>	<b>Atteinte des parois pelviennes et/ou du tiers inférieur du vagin et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel</b>
T3a	Atteinte du tiers inférieur du vagin
T3b	Atteinte de la paroi pelvienne ou hydronéphrose/rein non fonctionnel
<b>T4</b>	<b>Invasion de la muqueuse de la vessie ou du rectum ou étendue au-delà du pelvis</b>
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique
N1	Atteinte ganglionnaire pelvienne
<b>N2</b>	<b>Atteinte ganglionnaire lombo-aortique, avec/sans ganglion pelvien</b>
M0	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	<b>Métastase(s) à distance (inguinales, séreuses, carcinose péritonéale, vaginales ou annexielles incluses)</b>

**Figure 5 : Classification TNM 2021**

En 2021, la classification TNM a évolué pour à la fois mieux distinguer l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique de l'atteinte métastatique viscérale et décrire le statut tumoral local, ce que la classification FIGO 2018 ne permet pas de faire (**Figure 5**).

### **I.5. : Principes de prise en charge des cancers du col de l'utérus aux stades localement avancés et métastatiques**

La prise en charge des cancers du col utérin sera adaptée au stade et à l'état général. La plupart des équipes en France suivent les recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO)<sup>3</sup>.

Dans les stades localement avancés, cinq essais randomisés ont rapporté un bénéfice en survie sans progression et en survie globale avec la CCRT<sup>46-50</sup>. Ces résultats ont amené à une alerte de la part du NCI en 1999 établissant l'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe comme le standard thérapeutique<sup>51</sup>. Le cisplatine hebdomadaire 40mg/m<sup>2</sup>

est effectué pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Les volumes de radiothérapie comprennent le pelvis associé selon l'extension à l'aire lombo-aortique<sup>52</sup>. Les essais montraient une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) comparée à une association cisplatine-5FU-hydroxyurée ou hydroxyurée seul<sup>47</sup>. Escande et al. ont montré sur une série de 209 patientes l'impact aussi bien sur la SG, la SSP et le contrôle local (CL) d'une administration de cinq cures de chimiothérapie concomitante plutôt que quatre<sup>53</sup>. L'association radio-chimiothérapie est suivie par une curiethérapie utéro-vaginale organisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe (RTE)<sup>54</sup>. La durée totale de traitement doit être maintenue sous le seuil des 52 jours afin de ne pas exposer à une augmentation du taux de récurrence locale<sup>55</sup>. Une perte de 1% de contrôle local par jour supplémentaire d'étalement au-delà de 52 jours avait été mise en évidence<sup>56</sup>.

Les essais concernant la prise en charge des stades localement avancés ne précisent que rarement l'effet chez les patientes de stade IIIC2 et excluent généralement les patientes de stade IVB. Cependant, les sociétés savantes comme le NCCN recommandent en cas d'atteinte métastatique ganglionnaire lombo-aortique ou viscérale au cas par cas, une CCRT suivie d'une curiethérapie guidée par l'image<sup>34</sup>.

Classiquement, le traitement au stade IVB est axé sur l'atténuation des symptômes associée en fonction de l'état général à un traitement systémique. Par exemple, une radiothérapie ciblée sur des lésions symptomatiques peut être effectuée, en cas de douleur ou à visée hémostatique en cas de métrorragies<sup>57</sup>. Ce traitement palliatif peut être suivi d'une association de chimiothérapies.

Au stade métastatique une combinaison par Cisplatine 50mg/m<sup>2</sup> et Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines est recommandée<sup>3</sup>. L'essai de phase III du GOG a montré une amélioration de la SSP médiane (4,8 mois contre 2,8 mois) dans le bras ayant reçu un régime combinant cisplatine et paclitaxel par rapport au cisplatine seul ; cependant, il n'y avait pas de différence en SG<sup>58</sup>.

Un autre essai de phase III a comparé 4 doublets à base de cisplatine et retrouvait une tendance cohérente dans les taux de réponse, la SSP et la SG avec celle de l'essai de phase III du GOG. Les taux de réponse d'une association cisplatine avec la vinorelbine, la gemcitabine ou le topotécan étaient respectivement de 25 %, 22 % et 23 % respectivement, tandis que le taux de réponse retrouvé en combinant cisplatine et paclitaxel était de 29 %<sup>59</sup>.

Une association Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> et Topotécan 0,75 mg/m<sup>2</sup> J1-3 toutes les 3 semaines est une option. Le bévécizumab, à la dose de 15 mg/kg peut être associé à la bi-chimiothérapie

avec une amélioration du taux de réponse, de la SSP et sans rechute<sup>60</sup>. Au stade IV, la survie à 5 ans est de moins de 20%<sup>61</sup>.

L'étude de phase III GOG 240 utilisait un plan factoriel  $2 \times 2$  et posait la question du choix de la combinaison de chimiothérapie en comparant l'association cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel 135 ou 175 mg/m<sup>2</sup> à l'association Topotécan 0,75 mg/m<sup>2</sup>/jour J1-3 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) avec ou sans bevacizumab (15 mg/kg)<sup>62</sup>. Aucun des doublets de chimiothérapie ne semblait donner de meilleurs résultats. Cependant, l'ajout de bevacizumab à la chimiothérapie a augmenté le taux de réponse objective de 36 % à 48 %, avec un doublement du taux de réponse complète de 6 % à 12 % (p= 0,03). Avec un suivi de 20,8 mois, les groupes sous bevacizumab ont présenté une augmentation de la SG de 13,3 à 17 mois et une SSP de 5,9 à 8,2 mois. L'ajout d'une thérapie ciblée anti-VEGF est associé à une augmentation de la pression artérielle, des événements thromboemboliques (8 %), des fistules et perforations gastro-intestinales (3 %), mais sans réduction significative de la qualité de vie<sup>62</sup>.

Une option consiste à remplacer le cisplatine pour le carboplatine en association avec le paclitaxel<sup>63</sup>. Pour les patientes dont l'état général est altéré, une monochimiothérapie ou les soins de support peuvent être proposés<sup>3,34</sup>. En 2021, Colombo et al. ont montré dans une étude de phase III un avantage en terme de SSP et SG à associer une immunothérapie par pembrolizumab, à une bi-chimiothérapie à base de platine. Ces résultats pourraient renforcer l'intérêt d'un traitement local radical en cas de charge métastatique faible ou de bonne réponse<sup>64</sup>.

A l'instar d'autres cancers<sup>65,66</sup>, l'amélioration de la survie par le traitement de la maladie primitive au stade métastatique repose sur un faible niveau de preuve<sup>34</sup>, pour limiter les complications locales d'une tumeur volumineuse et améliorer la qualité de vie<sup>67,68</sup>. L'option est évoquée au cas par cas dans les recommandations du NCCN<sup>34</sup>.

## **II. RADIOTHERAPIE ET CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE**

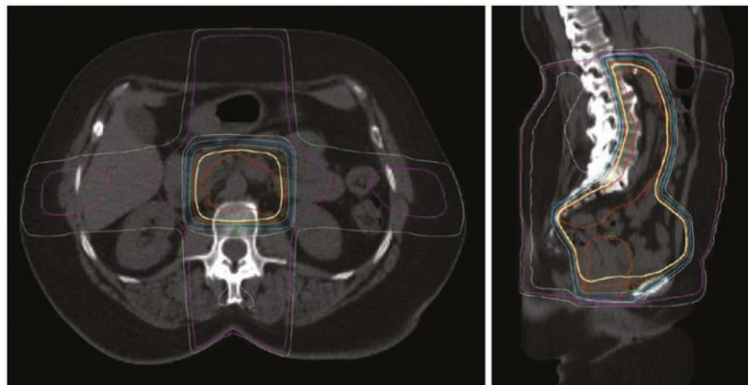
### **II.1. : La radiothérapie externe**

#### **II.1.1 : Principes techniques en radiothérapie externe**

Les techniques de radiothérapie ont considérablement évolué ces dernières décennies<sup>69</sup>. La technique la plus ancienne était la planification 2D où des clichés radiographiques standards étaient utilisés pour définir la forme des champs de traitement. L'évolution des techniques d'imagerie avec l'apparition du scanner a permis de généraliser la planification



tridimensionnelle. Les volumes sont construits sur les coupes axiales d'un scanner dédié au traitement. L'intégration des collimateurs mutilâmes permet de conformer la dose à la géométrie du volume cible. Les champs de traitement sont définis à partir de repères osseux puis adaptés aux organes à risques et aux volumes cibles délinés sur le scanner. Le champ habituellement utilise 4 faisceaux (antérieur, postérieur et deux latéraux)<sup>70</sup> (**Figure 6**). Ce champ permet de réduire la dose aux organes à risques par une pondération sur les champs latéraux.



**Figure 6 : Exemple de disposition des champs d'un cancer du col utérin**

Actuellement, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue une technique couramment utilisée en France<sup>71</sup>. L'intensité de chaque faisceau est modulée grâce aux mouvements des lames du collimateur qui « sculpte » la dose<sup>72,73</sup>. La dose est ainsi distribuée avec des formes adaptées à l'anatomie, par des gradients de dose, de façon à augmenter la dose aux volumes cibles tout en réduisant celle reçue aux OARs. La plus grande conformité conférée par la RCMI par rapport à la 3D-RT se fait au prix d'un investissement beaucoup plus important des ressources des services<sup>74</sup>. Pour chaque plan, le médecin doit définir des priorités lors de la planification du traitement. Cette méthode nécessite de l'expertise de la part des radiothérapeutes, des logiciels de planification (TPS) avec de grandes puissances de calcul, une équipe de physiciens aguerris avec des procédures strictes d'assurance qualité.

Une planification inverse est pratiquée, consistant à fixer des objectifs dosimétriques au départ de la planification avec des niveaux de priorité. Le TPS suit des étapes de calculs de la dose, adapte les mouvements du collimateur mutilâmes de sorte à respecter les concavités/convexités des OARs et des volumes cibles permettant ainsi d'obtenir un plan de traitement qui satisfasse au mieux les objectifs. Si le plan ne répond pas aux exigences du médecin, les objectifs

dosimétriques sont ajustés jusqu'à ce qu'un compromis soit atteint. La RCMi a montré une diminution des toxicités gastro-intestinales, génito-urinaires et hématologiques dans les cancers du col utérin<sup>73,75,76</sup>.

L'utilisation de la RCMi pose le problème de la gestion des mouvements des organes à risques<sup>77</sup>. La variabilité du remplissage de la vessie et du rectum peut être responsable d'une modification importante de la position du volume cible pouvant se situer en dehors du champ de traitement. L'application d'un volume cible interne (*Internal Target Volume, ITV*) permet de tenir compte de ces mouvements. L'ITV correspond au volume cible défini après fusion et recalage d'un scanner réalisé vessie pleine et d'un second réalisé vessie vide. Il est recommandé aux patientes de vider le rectum avant chaque séance et de remplir la vessie de sorte à repousser les anses grêles en dehors du champ de traitement<sup>78</sup>. Des marges suffisantes autour du volume cible<sup>79</sup>, ainsi qu'un guidage du traitement par une imagerie quotidienne sont des éléments clés pour assurer un traitement de qualité<sup>80</sup>. L'arthérapie volumétrique modulée (*Volumetric-modulated arc therapy, VMAT*) permet en plus d'une modulation de l'intensité du faisceau par les lames, une rotation du bras de l'accélérateur selon une trajectoire en un ou plusieurs arcs autour du patient. Une étude dosimétrique comparative a montré un avantage du VMAT comparé à l'IMRT afin de réduire la dose à l'intestin grêle<sup>81</sup>.

### **II.1.2 : Volumes cibles de la radiothérapie externe des cancers du col utérin**

La définition des volumes cibles s'effectue préférentiellement sur l'IRM<sup>82</sup>. Leurs descriptions font l'objet de recommandations par le *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* et le *GYN IMRT Consortium*<sup>78,83</sup> (**Figure 7**):

- Le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume, GTV*), est défini par l'ensemble du volume tumoral visible sur l'imagerie scanner ou IRM, aidé par l'examen clinique<sup>83</sup>. En fonction du stade il doit comprendre les extensions vaginales, utérines, paramétriales. Si la maladie s'étend à la vessie ou au rectum ils doivent également être inclus dans le GTV. A l'IRM, la maladie macroscopique est habituellement décrite comme un signal intermédiaire à élevé en pondération T2<sup>82</sup>. Le col utérin normal est plutôt hypointense. Une perte de l'hyposignal autour du col utérin doit faire évoquer une atteinte paramétriale.
- Le volume tumoral macroscopique ganglionnaire correspondant au GTV des ganglions suspects identifiés notamment au TEP-scanner.
- Le volume cible anatomo-clinique (*Clinical Target Volume, CTV*) correspond aux extensions infra-cliniques de la maladie, non visibles à l'imagerie, définies selon l'étendue de la maladie

habituellement observée sur les pièces d'exérèses chirurgicales. Il correspond au GTV avec l'inclusion des volumes suivants :

- Le CTV centro-pelvien, qui comprend<sup>78,83,84</sup>:
  - L'utérus en totalité
  - Les paramètres en totalité : la limite antérieure des paramètres est définie comme la paroi postérieure de la vessie, par conséquent, tout changement significatif du volume de la vessie peut modifier cette limite. L'orientation de l'utérus (antéversé ou rétroversé) aura également un impact.
  - Les annexes
  - Le mésorectum : en cas d'atteinte du ligament utérosacré clinique ou radiologique, d'infiltration du fascia mésorectal, d'adénopathie mésorectale de 5 mm ou plus.
  - Le vagin : tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin, deux tiers supérieurs en cas d'atteinte du tiers supérieur du vagin, vagin en totalité en cas d'infiltration extensive.

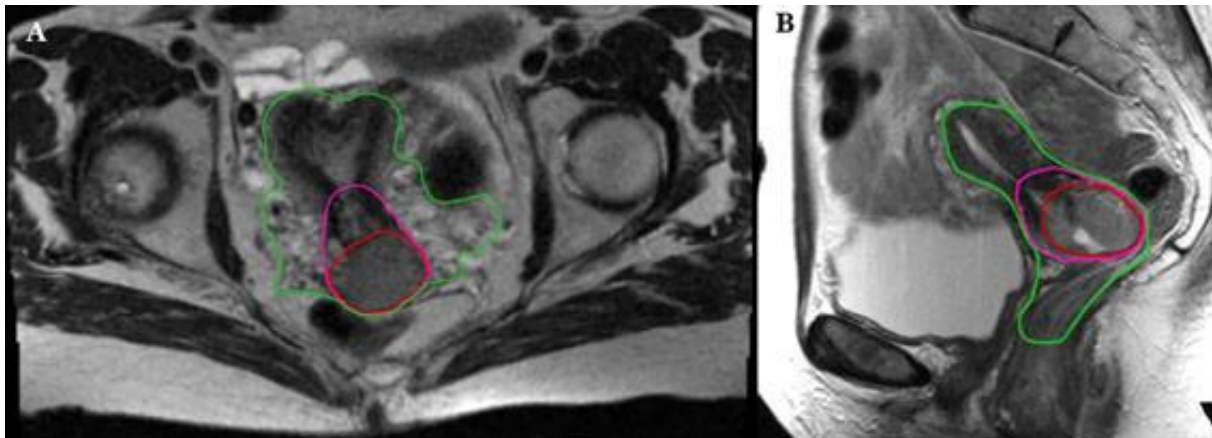


Figure 7 : Exemple de délimitation en vue axiale (A) et sagittale (B) du CTV centro-pelvien en vert, GTV en rouge, col en totalité en rose.

- Le CTV ganglionnaire prophylactique<sup>78,83,84</sup>:
  - Les aires ganglionnaires pelviennes : aires iliaques externes, internes, obturatrices, communes et présacrée
  - L'aire lombo-aortique : en cas d'adénopathie macroscopique suspecte sur l'imagerie, de ganglions positifs au curage, ou de curage insuffisant
  - Les aires inguinales : si atteinte du tiers inférieur du vagin.
- Le CTV des adénopathies ganglionnaires : une marge de 5 mm est habituellement considérée autour du GTV ganglionnaire.

- Le volume cible prévisionnel (*Planning Target Volume*, PTV) qui correspond au CTV avec une marge de sécurité compte tenu des incertitudes liées à la position du patient pendant la séance et entre les séances, aux mouvements et variations de remplissage des organes. Une marge de 15-20 mm est recommandée autour du CTV centro-pelvien et de 7 mm autour du PTV ganglionnaire<sup>83</sup>.

### **II.1.3 : Doses et fractionnement des cancers du col utérin**

L'*American Society of Radiation Oncology* (ASTRO) et la *Société Française de RadiOthérapie* (SFRO) recommandent une dose totale de 45 à 50,4 Gy en fraction de 1,8 Gy<sup>85,86</sup>. Une dose additionnelle aux ganglions atteints doit être délivrée, entre 55 et 65 Gy en fonction de la taille, de la localisation, de la contribution de la curiethérapie et de la dose par fraction<sup>87</sup>. Cette technique peut être réalisée de manière séquentielle ou par un boost intégré, à condition que les contraintes aux OARs soient respectées. Le groupe de travail *International study on MRI-guided BRachytherapy in CErvical cancer* (EMBRACE) préconise une dose de 45 Gy au pelvis pour permettre l'escalade de dose en curiethérapie<sup>88,89</sup>.

La validation médicale du plan de traitement nécessite de respecter le rapport de l'ICRU 83. 95% du volume doit être couvert par au moins 95% de la dose ( $D_{95\%} \geq 95\%$ ). La dose reçue par au moins 50% du volume doit correspondre à la dose prescrite ( $D_{50\%} \geq 45-50,4$  Gy). Pour évaluer la dose maximale, l'ICRU 83 prend en compte la  $D_{2\%}$  qui est la dose reçue par 2% du volume. Il est admis que la  $D_{2\%}$  ne doit pas dépasser 107% de la dose prescrite ( $D_{2\%} \leq 107\%$ )<sup>90</sup>.

## **II.2 : La curiethérapie**

### **II.2.1 : La curiethérapie appliquée au cancer du col utérin**

La curiethérapie consiste à traiter une tumeur en plaçant une source radioactive à l'intérieur ou à proximité d'une zone à traiter. Différentes sources radioactives peuvent être utilisées, comme par exemple l'<sup>192</sup>Ir et le <sup>137</sup>Cs. La désintégration de ces radionucléides entraîne l'émission d'un rayonnement cytotoxique, dans notre exemple le rayon gamma. Contrairement à la RTE où les rayons proviennent de l'extérieur du corps, la curiethérapie permet de délivrer la dose directement au contact de la tumeur. La loi en carré inverse postule que la dose délivrée par la source radioactive est réduite proportionnellement au carré de la distance. La position et la durée d'exposition à la source sont adaptées à l'anatomie de la tumeur et des OARs, ce qui permet d'obtenir des gradients de dose, augmentant la dose à la tumeur tout en la réduisant aux OARs.

Dans les cancers du col utérin localement avancés la curiethérapie est absolument essentielle

pour une prise en charge de qualité<sup>54</sup>. La mise en œuvre de cette technique nécessite des ressources logistiques et humaines : chambres dédiées avec portes et murs plombés, projecteur de source, applicateurs, plages réservées au bloc opératoire, système de planification, équipe de médecins expérimentés, physiciens entraînés à la planification, ainsi qu'une équipe de manipulateurs en radiothérapie formés pour préparer et accompagner les patientes.

La source radioactive est amenée depuis le projecteur de source jusqu'au volume cible par un applicateur (**Figure 8**). Dans les cancers du col utérin avec tumeur en place, un applicateur endocavitaire de type « tandem et ovoïdes » (exemple : applicateur de Fletcher) ou « tandem et ring » (exemple : applicateur de Vienne) est utilisé. L'applicateur « tandem et ring » présente les avantages d'une mise en place plus facile et d'une géométrie reproductible. Cependant, comparé au « tandem et ovoïdes » il y a une augmentation de la dose à la surface du vagin et il n'est parfois pas adapté à un vagin étroit. Le tandem se présente comme une sonde placée à l'intérieur de la cavité utérine. Les ovoïdes ou le ring sont placés dans les culs de sacs vaginaux. C'est grâce à ces deux structures que la source va venir délivrer la dose en couvrant l'ensemble du col utérin. La distribution de la dose va décrire une forme de poire.



**Figure 8 : Applicateur de type « tandem et ring » à gauche, applicateur de type « tandem et ovoïdes » à droite. Des aiguilles interstitielles peuvent être implantées par les orifices situés au niveau du ring (applicateur de Vienne) ou au niveau des ovoïdes (applicateur d'Utrecht).**

Des aiguilles interstitielles peuvent être mises en place pour des tumeurs plus volumineuses, asymétriques, trop étendues latéralement aux paramètres ou distalement au vagin, pour permettre une couverture du volume cible par une technique endocavitaire. La curiethérapie interstitielle permet d'obtenir une distribution de dose plus conforme aux irrégularités de la tumeur par de multiples aiguilles insérées dans ou autour de la tumeur. Une imagerie de qualité est cependant nécessaire pour guider l'implantation.

Toutes les curiethérapies se font actuellement avec des applications à chargement différé, ce qui améliore la radioprotection du personnel contrairement aux techniques plus anciennes comme celles utilisant les fils d'Iridium 192. Le rapport de ICRU 38 définit différents niveaux

de débits de dose en curiethérapie<sup>90</sup>:

- Bas débit (*Low dose rate*, LDR) : 0,4 à 2 Gy par heure
- Débit de dose intermédiaire (*Medium dose rate*, MDR) : 2 à 12 Gy par heure
- Haut débit de dose (*High dose rate*, HDR) : plus de 12 Gy par heure.

Le débit dépend de la source utilisée. Le débit de dose pulsé (*Pulsed dose rate*, PDR) se définit par la délivrance de la dose en plusieurs fractions de bas débit (0,4 à 0,6 Gy/h) à intervalles réguliers (en générale une fois par heure). Chaque niveau de débit présente des avantages et inconvénients radiobiologiques<sup>91,92</sup>. Le bas débit pulsé permet une réparation des tissus à renouvellement lents (dont vessie, rectum) pendant la période d'irradiation. Il nécessite cependant une hospitalisation et un alitement prolongé des patientes. Le haut débit apporte plus de dommage à la tumeur en un temps plus court, délivre la dose généralement en 3-4 fractions, ce qui permet une organisation en ambulatoire.

A l'Institut Gustave Roussy, la modalité de curiethérapie utilisée pour le traitement des cancers du col utérin localement avancé est principalement le PDR. La source radioactive ponctuelle et mobile sort à intervalle régulier du projecteur de source (**Figure 9**). Elle suit le trajet des gaines puis des cathéters mis en place lors de l'application, en restant au niveau du volume cible dans différentes positions et pendant des périodes de temps prédéterminés par le médecin et le physicien. Une fois chaque position atteinte, la source retourne à l'intérieur du projecteur, permettant au personnel médical d'effectuer les soins et les visites sans exposition à une irradiation. Chaque sortie/entrée de la source dans le projecteur correspond à une fraction appelée « pulse ». Le choix des positions de la source, la durée de chaque pulse, l'intervalle entre les pulses sont modulés selon l'activité de la source et des objectifs dosimétriques adaptés aux volumes cibles et aux OARs.



**Figure 9 : Exemple de projecteur de source, Institut Gustave Roussy**

Bien qu'aucune étude randomisée n'ait comparé directement les patientes traitées avec et sans curiethérapie, des études sur des bases de données nationales ont montré une amélioration de la SG et du CL par l'utilisation de la curiethérapie. Ces études soulignent une réduction importante de l'utilisation de la curiethérapie entre 2003 et 2011 au profit de la RCMi et de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT). Han *et al.*, ont montré à partir de la base de données *Surveillance, Epidemiology, and END Results* (SEER) que l'utilisation de la curiethérapie, passait de 83% en 1988 à 58% en 2009 ( $p < 0,001$ ). La baisse la plus significative a eu lieu en 2003 avec seulement 43% d'utilisation<sup>93</sup>. La RCMi semblait privilégiée en alternative pour réaliser les compléments de dose, réduisant ainsi les contraintes logistiques et humaines de la curiethérapie. Cependant, cette diminution de l'utilisation de la curiethérapie s'associait à des résultats défavorables pour les patientes n'ayant pas reçu de curiethérapie. Une seconde étude à partir d'une deuxième base de données, *the National Cancer Data Base* (NCDB) par Gill *et al.*, a également évalué l'utilisation de la curiethérapie entre 2004 et 2011<sup>94</sup>. Ils rapportaient une réduction d'utilisation de la curiethérapie, passant de 96,7% à 86,1%. La RCMi ou le boost en SBRT étaient associées à une survie globale inférieure (HR=1,86 ; IC 95 %, 1,35-2,55 ;  $P < 0,01$ ) par rapport à la curiethérapie. L'omission de la chimiothérapie semblait même avoir un effet moins péjoratif sur la survie que l'utilisation de la RCMi ou le boost en SBRT à la place de la curiethérapie (HR=1,61, IC95% (1,27-2,04),  $p < 0,01$ ). Le NCCN prévient dans ses recommandations que ces deux techniques ne doivent en aucun cas être envisagées comme alternatives de routine à la curiethérapie<sup>34</sup>.

## II.2.2 : Mise en place d'un applicateur en curiethérapie gynécologique

L'applicateur le plus fréquemment utilisé dans le service de curiethérapie de l'institut Gustave Roussy est le moule vaginal<sup>95</sup>. La première étape de sa confection consiste en la réalisation d'une empreinte vaginale effectuée lors de la première consultation dans le service<sup>96</sup> (**Figure 10**). Après un examen gynécologique soigneux consistant à apprécier l'extension de la maladie, deux gazes en coton sont mises en place dans la cavité vaginale, qui est ensuite remplie d'alginate. La substance se rigidifie en quelques dizaines de secondes et prend la forme de l'intérieur du vagin. Pour extraire l'empreinte, les deux gazes mises en place vont servir de fils tracteurs. Après avoir indiqué la limite inférieure du vagin sur l'empreinte, le manipulateur de curiethérapie la plonge dans du plâtre liquide. Une fois le plâtre durci, il est scindé en deux pour l'ouvrir et mettre en place un film séparateur à l'intérieur. Une résine en acrylique est ensuite introduite dans le plâtre pour permettre la réalisation de l'applicateur. L'applicateur moulé vaginal présente deux cathéters à droite et à gauche destinés aux culs de sacs vaginaux, parallèles à la face antérosupérieure du moule, dont les longueurs et l'espacement sont adaptés à chaque patiente en fonction des dimensions tumorales. Un orifice situé au niveau de l'ostium cervical permet la mise en place du cathéter endocavitaire (**Figure 11**). De petits orifices à la surface du moule permettent à la muqueuse vaginale d'y faire hernie aidant à le fixer à la paroi vaginale.



Figure 10 : Etapes de confection du moule vaginal, *Institut Gustave Roussy*



La mise en place de l'applicateur a lieu le plus précocement possible à l'issue de la CCRT. Elle s'effectue au bloc opératoire en position gynécologique, sous anesthésie générale, rachianesthésie ou sous hypnosédation<sup>97</sup>. Après un examen gynécologique pour adapter l'implantation des champs stériles, une désinfection pelvienne est effectuée. Une sonde de Foley est ensuite mise en place dans la vessie, avec un ballonnet rempli de 7cc de produit de contraste. Le cathéter est tiré vers le bas de sorte à ce que le ballonnet repose contre la vessie. Un remplissage de la vessie par de l'eau stérile est effectué pour améliorer l'échogénicité. La sonde est fixée pendant l'implantation par un micropore. Le speculum est centré sur l'orifice du col utérin. Une dilatation du canal cervical est effectuée avec des bougies de Hegar de taille croissante. Une échographie trans-abdominale est effectuée au même moment pour guider le trajet des bougies puis celui de la sonde endocavitaire. Lorsque le canal est suffisamment dilaté, la sonde endocavitaire est poussée jusqu'au fond de la cavité. Le moule vaginal est ensuite mis en place, parfois suturé, suivi par des bandes de Jelonet qui participent à son maintien.

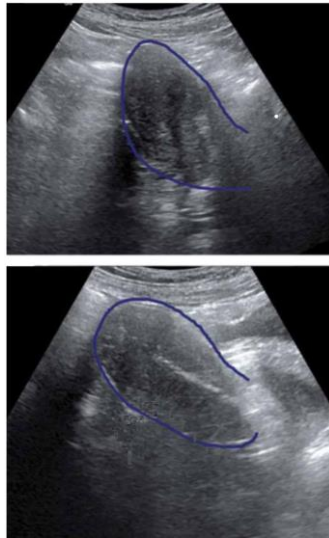


**Figure 11 : Applicateur moulé vaginal, Institut Gustave Roussy**

Cette technique est bien tolérée par les patientes et permet une personnalisation du traitement. D'autres applicateurs sont également utilisés comme l'applicateur de type « tandem et ring » ou encore l'applicateur Venezia<sup>TM</sup><sup>98</sup> qui a pour avantage une meilleure couverture des paramètres en distalité.

L'application est guidée sous contrôle échographique en temps réel (**Figure 12**). Akbas et al. ont comparé les applications réalisées chez 29 patientes avant l'introduction de l'échographie per-procédure contre 142 implantations guidées par échographie trans-abdominale. Le taux de perforation passait de 6,9% à 0,9%<sup>99</sup>. Davidson et al. ont analysé 35 implantations guidées par échographie trans-abdominale puis vérifiées par le scanner de planification. 97% des implantations étaient satisfaisantes, sans perforation. L'échographie permettait dans 49% des cas d'adapter la longueur et l'angulation du tandem durant la procédure. Le temps

d'implantation était significativement réduit, passant de 34 à 26 minutes ( $p=0,01$ ), ainsi que le recours à l'assistance d'un gynécologue (38% à 5,7%). Bien que 56% des membres de l'ABS (*American Brachytherapy Society*) affirmaient dans une enquête ne pas utiliser l'échographie en routine<sup>100</sup>, Thibodeau et al. ont montré une réduction significative de la dose au rectum ainsi qu'une amélioration de la couverture du CTV-HR (CTV à haut risque) dans une analyse préliminaire<sup>101</sup>. Sa sous-utilisation serait associée à un risque de perforation de 5-10%<sup>101</sup>. L'échographie facilite la vérification du placement des aiguilles interstitielles<sup>102</sup>.



**Figure 12 : Intérêt de l'échographie trans-abdominale pour le repère de la cavité utérine**

Le principal risque lors de la mise en place d'un applicateur endocavitaire est la survenue d'une perforation du corps utérin<sup>103,104</sup>. Une étude rétrospective incluant 123 patientes ayant bénéficié d'une ou plusieurs implantations dans le cadre d'une curiethérapie pour un cancer du col utérin a été conduite par Small Jr. et al., 17,9% des patientes ont présenté une perforation. Parmi ces patientes, 13,6% ont présenté une infection aiguë contre 3% chez les patientes n'ayant pas eu de perforation ( $p=0,04$ ). 2 infections sur 3 étaient résolutive sous antibiothérapie sans augmentation du délai de traitement. Seul une patiente a présenté une pyométrie entraînant une semaine de retard de prise en charge. Il n'était mis en évidence dans cette étude aucune incidence des perforations sur les complications tardives<sup>103</sup>.

Concernant les complications liées à la mise en place d'aiguilles interstitielles, Kuipers et al. ont rapporté les événements survenus sur une série de 41 patientes. 2 patientes (4,9 %) traitées par curiethérapie ont présenté des métrorragies après le retrait des aiguilles, traitées avec mise en place de gazes hémostatiques. Aucune transfusion n'était nécessaire. Après la prise en charge des métrorragies, les patientes sortaient d'hospitalisation 24 heures plus tard<sup>105</sup>. Dans une étude où des patientes étaient traitées par curiethérapie interstitielle à l'aide de l'applicateur de Vienne, 23 des 170 aiguilles (13,5 %) avaient été placées directement ou proche des OARs. 15 aiguilles

avaient été insérées dans le sigmoïde et 8 dans la vessie. Cependant, aucun signe de perforation des parois du sigmoïde ou de la vessie, ou d'irritation péritonéale, n'était observé<sup>106</sup>. Lorsqu'une aiguille est implantée dans un OAR, la décision de ne pas faire transiter la source radioactive par cette aiguille permet de respecter les contraintes sur cet organe et d'éviter de potentielles complications pour la patiente.

### II.2.3 : Principes de la curiethérapie guidée par l'image à débit pulsé

Pendant longtemps, la curiethérapie était planifiée à partir d'images radiologiques. En particulier, la curiethérapie endocavitaire, selon la méthode de Manchester, consistait à délivrer la dose prescrite au point A (**Figure 13**). Le point A se situe au croisement de l'artère utérine et de l'uretère, ou à 2 cm latéralement par rapport au tandem et 2 cm au-dessus du plan des ovoïdes<sup>107</sup>. Cette modalité « classique » de curiethérapie endocavitaire et de RTE permet d'obtenir un contrôle local. Cependant, les patientes présentant des tumeurs de plus large volume sont susceptibles de recevoir une dose insuffisante avec une curiethérapie conventionnelle endocavitaire, avec pour conséquence une réduction du contrôle local<sup>108</sup>. L'optimisation de la dose en un point, le point A, n'est pas adaptée à la variabilité en diamètres, formes et extensions des tumeurs entre les patientes. En d'autres termes, un surdosage pourrait se produire pour les tumeurs de petit volume, et un sous-dosage pour les tumeurs de grande taille.

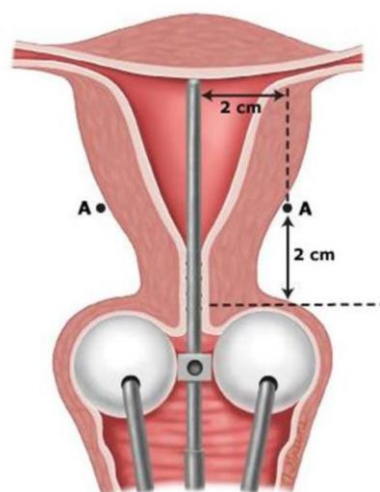


Figure 13 : Point A

Au cours des 20 dernières années, la curiethérapie adaptative guidée par l'image (CGI) est devenue de plus en plus courante, et la planification en 3D à l'aide de l'IRM ou du scanner a

permis d'améliorer la qualité du traitement, avec plus de précision sur la dose reçue par les volumes cibles et les OARs. L'imagerie tridimensionnelle permet d'optimiser la distribution de dose de la curiethérapie, en particulier à l'aide de l'IRM<sup>109,110</sup>. Viswanathan *et al.* comparaient le contourage et les HDV selon une planification guidée par le scanner ou par l'IRM chez dix patientes traitées par curiethérapie. Ils avaient mis en évidence une différence significative en termes de largeur tumorale délinéée. La délinéation sur scanner surestime la largeur tumorale, avec pour conséquence une augmentation des volumes traités et des doses délivrées. Plus récemment, un atlas de contourage a été publié par des experts en curiethérapie gynécologique pour établir des recommandations de délinéation au scanner<sup>111</sup>. Pour les patientes ayant une bonne réponse au traitement et sans atteinte paramétriale, aucune différence n'était mise en évidence entre les délinéations réalisées sur scanner et IRM. Cependant, des différences étaient retrouvées en cas d'extension paramétriale ou à la paroi pelvienne, en particulier chez les patientes ayant une bonne réponse, en faveur de la planification par IRM<sup>112</sup>.

Auparavant, en 2D la dose à la vessie était estimée en un point, le point ICRU vessie. Une étude a montré une tendance à la sous-estimation de la dose à la vessie lorsqu'elle est mesurée en ce point, comparée à une mesure à la dose reçue dans les 2cc de vessie les plus exposés ( $D_{2cc}$  de la vessie), paramètre dosimétrique utilisé en 3D<sup>113</sup>. L'IRM, lorsqu'elle est disponible et non contre-indiquée, fait donc partie intégrante de la planification en curiethérapie gynécologique<sup>114</sup>. Avec une implantation adaptée suivie d'une bonne optimisation, la distribution de la dose sera conforme autant que possible aux volumes cibles délinéés. En CGI, la dose au point A n'est pas prédictive de la réponse locale mais plutôt représentative du volume irradié<sup>115</sup>. La distribution de la dose est donc sensiblement modifiée comparée à un processus de prescription au point A<sup>109</sup>. Cette technique permet une personnalisation du traitement en adaptant la dosimétrie pour chaque patiente, tenant compte de l'extension de la maladie au diagnostic et au moment de la curiethérapie<sup>114,116,117</sup>.

#### **II.2.4 : Volumes cibles de la curiethérapie des cancers du col utérin**

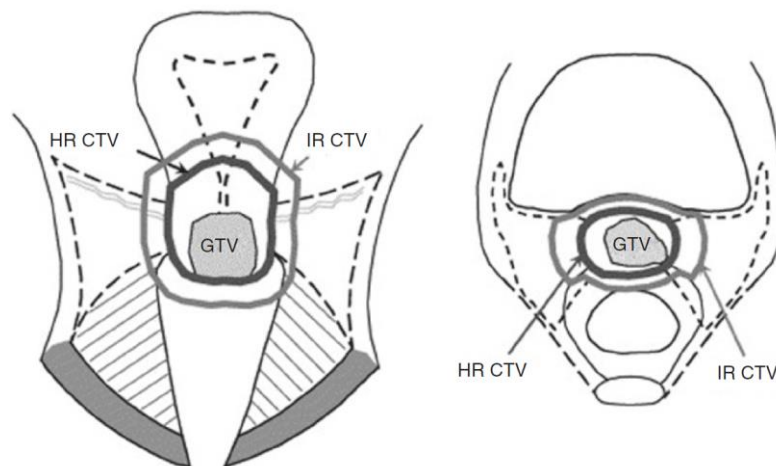
Le Groupe Européen de Curiethérapie de l'European Society for Radiotherapy & Oncology (*GEC-ESTRO*) a établi des recommandations en termes de définitions des volumes cibles (**Figure 14**). Ces recommandations prennent en considération la réponse tumorale après radiochimiothérapie en s'adaptant au potentiel de régression de la tumeur<sup>114</sup>.

Il est défini :

- Le volume cible anatomo-clinique à haut risque (CTV-HR) qui correspond au volume à haut risque de récurrence. Il comprend la tumeur résiduelle après CCRT, et le col utérin en totalité. La

limite supérieure du col utérin se situe approximativement à 1 cm au-dessus de l'abouchement de l'artère utérine à l'utérus. Toute induration suspecte à l'examen clinique, ou zone grise visibles sur l'IRM doivent y être incluses. Il n'y a pas de marge de sécurité.

- Le volume cible anatomo-clinique à risque intermédiaire (CTV-IR) qui doit couvrir les extensions tumorales telles qu'elles se présentaient au moment du diagnostic. Il comprend des marges de sécurité : 10-15 mm dans l'axe cranio-caudale, 10 mm latéralement et 5 mm en antéro-postérieure. Ces marges sont adaptées aux organes à risques.



**Figure 14 : Représentation des volumes cibles en curiethérapie du col utérin selon le GEC-ESTRO**

## II.2.5 : Dosimétrie en curiethérapie des cancers du col utérin

Historiquement, la curiethérapie s'effectuait à bas débit de dose, l'irradiation des cancers du col utérin était délivrée au moyen de fils d'Iridium. La distribution de la dose n'était modulée que par une variation de la durée de positionnement et de longueur des sources.

La curiethérapie PDR permet une modulation du nombre et des temps par positions de la source ponctuelle permettant une optimisation de la dose délivrée aux volumes cibles.

Les recommandations du GEC-ESTRO définissent les doses minimales aux volumes cibles et celles à ne pas dépasser dans les organes à risque<sup>118</sup>.

Une conversion des doses en dose équivalente à 2 Gy par fraction est effectuée pour permettre la comparabilité des plans. Le modèle linéaire quadratique est utilisé considérant pour les volumes cibles un rapport  $\alpha/\beta = 10$  Gy et pour les organes à risque un rapport  $\alpha/\beta = 3$  Gy, avec une période de réparation de  $T_{1/2} = 1,5$  heures. La dose totale correspond à la somme de la dose délivrée par la RTE et de la curiethérapie.

Concernant les volumes cibles :

- La dose minimale reçue par 90% du volume du CTV-HR doit être comprise entre 80-90 Gy en dose équivalente à 2 Gy par fraction ( $D_{90} \text{ CTV-HR} \geq 80 \text{ Gy}$ ).
- La dose minimale reçue par 90% du volume du CTV-IR doit être d'au moins 60 Gy en dose équivalente à 2 Gy par fraction ( $D_{90} \text{ CTV-IR} \geq 60 \text{ Gy}$ ).

Concernant les organes à risques :

La dose aux OARs se définit par la dose mesurée dans les 2 cm<sup>3</sup> ( $D_{2cc}$ ) les plus irradiés. Il est considéré que ces petits volumes d'OARs ont reçu 100% de la dose prescrite en radiothérapie.

- La  $D_{2cc}$  à la vessie ne doit pas dépasser 80-85 Gy,
- La  $D_{2cc}$  au rectum ne doit pas dépasser 65-70 Gy.
- La  $D_{2cc}$  à l'intestin grêle et au sigmoïde ne doit pas dépasser 70 Gy.
- Le débit de dose ne doit pas dépasser 0,5 Gy/h aux OARs.

Il faut souligner l'importance d'une bonne implantation qui va influencer la qualité du plan de traitement<sup>119,120</sup>. La meilleure optimisation ne compensera pas une géométrie d'implantation inadéquate. La planification est réalisée en temps réel avec l'applicateur en place. Après l'étape de délinéation, le plan doit être évalué pour garantir une couverture optimale des volumes cibles, en sachant que la dose délivrée a un effet direct sur la probabilité de contrôle local, tout en respectant les contraintes aux organes à risques<sup>115</sup>.

Un programme d'assurance qualité doit être appliqué dans les services concernant l'ensemble du processus thérapeutique<sup>121</sup>, comme précisé dans les articles L.1333-19 et L.1333-70 du code de santé publique. La curiethérapie est une technique complexe nécessitant d'intégrer des procédures de vérification, afin de garantir le succès du traitement. Ces procédures sont formalisées sous la forme de ressources documentaires. La démarche qualité intègre les mesures de radioprotection (par exemple le transport des sources), un processus de gestion des risques<sup>122</sup>, le recueil et la déclaration d'événements indésirables. Elle participe à l'amélioration continue des pratiques au profit de la sécurité des patients. Le retour d'expérience au sein des services<sup>123</sup>, la traçabilité des paramètres dosimétriques selon les recommandations de l'*American Association of Physicists in Medicine* (AAPM)<sup>124</sup> et le suivi des directives de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) participent notamment à la mise à jour des procédures de qualité.

## **II.2.6 : Niveau de preuve de la curiethérapie guidée par l'image dans les cancers du col utérin**

Dans la littérature, plusieurs études monocentriques ont montré l'intérêt en termes d'effet

dose-volume de la CGI<sup>116,125-128</sup>.

Deux études multicentriques majeures ont étudié la CGI : l'étude retroEMBRACE et EMBRACE.

L'étude retroEMBRACE est une étude rétrospective ayant inclus 731 patientes issues de 12 centres, traitées par radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie guidée par l'image. Les recommandations du GEC-ESTRO devaient être appliquées. 50% et 27 % des patientes étaient classées de stade IIB et IIIA-IVB respectivement. 40,5% des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire. La classification FIGO 2010 était utilisée et il n'est donc pas mentionné la proportion de patientes présentant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique mais il est précisé que ces dernières étaient incluses. La dose moyenne du CTV-HR était de  $87 \pm 15$  Gy. La  $D_{2cc}$  moyenne à la vessie était de  $81 \text{ Gy} \pm 22\text{Gy}$ , la  $D_{2cc}$  au rectum de  $64 \pm 9$  Gy, la  $D_{2cc}$  au sigmoïde de  $66 \text{ Gy} \pm 10\text{Gy}$ , et la  $D_{2cc}$  à l'intestin grêle de  $64 \pm 9\text{Gy}$ . L'utilisation de la curiethérapie interstitielle permettait une escalade de dose au CTV-HR de  $83 \pm 14$  Gy à  $92 \pm 13$  Gy ( $p < 0,01$ ), sans différence sur la dose aux OARs. La survie globale, spécifique, le contrôle pelvien et local étaient de 74%, 79%, 87% et 91% à 3 ans respectivement, avec un suivi médian de 43 mois. Le bénéfice était retrouvé à tous les stades. L'effet dose/volume a été mis en évidence avec une corrélation entre le contrôle local et la  $D_{90}$  CTV-HR, y compris pour les stades III-IV. Les patientes ayant une taille tumorale  $\geq 5$  cm avaient de moins bons résultats en survie comme en contrôle local comparées à celles dont la tumeur était  $< 5$  cm. De même, les patientes présentant une atteinte ganglionnaire avaient un moins bon pronostic. Le taux de contrôle local à 3 ans était de 89% chez les patientes traitées uniquement en endocavitaire contre 94% par une technique à la fois endocavitaire et interstitielle. Considérant les patientes présentant une tumeur de plus de  $30 \text{ cm}^3$ , le taux de contrôle local était de 82% contre 92% en faveur de la technique endocavitaire et interstitielle ( $p=0,02$ ). Sur les 610 patientes pour lesquelles les données de toxicités étaient disponibles, les toxicités de G3-5 urinaires, intestinales et vaginales étaient respectivement de 5%, 7% et 5%. Cette étude a donc démontré sur un large effectif de patientes les avantages de la CGI avec un taux d'effets secondaires acceptables<sup>116</sup>.

L'étude EMBRACE est le premier essai clinique prospectif multicentrique concernant la CGI basé sur l'IRM. Les patientes, issues de 24 centres internationaux, étaient de stade IB-IVA, dont certaines avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Les données de 1341 patientes étaient disponibles pour l'analyse des données cliniques et celles de 1251 patientes pour l'évaluation de la morbidité. Le volume médian du CTV-HR était de  $28 \text{ cm}^3$  (IIQ 20-40) et la  $D_{90}$  au CTV-HR médiane était de 90 Gy (IIQ 85-94) en équivalent 2 Gy par fraction.

Après un suivi médian de 51 mois (IIQ 20-64), le taux de contrôle local à 5 ans était de 92 %

(IC95% (90-93)), le taux de contrôle pelvien était de 87% (IC95% (85-89)). La survie sans progression à 5 ans était de 68% (IC95% (65-70)), et la survie globale de 74% (IC95% (72-77)).

L'incidence cumulée à 5 ans des toxicités de grade 3-5 était de 6,8 % (5,4-8,6) génito-urinaires, 8,5 % (6,9-10,6) gastro-intestinales, 5,7 % (4,3-7,6) vaginale, et 3,2 % (2,3-7,6) de fistules. Cette étude a permis de valider prospectivement les recommandations du GEC ESTRO et de l'ICRU. Bien que dépourvu de bras comparateur, cette étude montre l'avantage d'une CGI basée sur l'IRM comparativement aux études antérieures publiées, en particulier lorsqu'une prescription au point A était encore pratiquée<sup>88</sup>.

Compte tenu du succès des études rétroEMBRACE et EMBRACE, une étude consécutive EMBRACE II a été lancée. Le protocole de l'étude EMBRACE II consiste en une curiethérapie et une radiothérapie basée sur l'IRM délivrant 45 Gy en 25 fractions au pelvis et/ou à la région lombo-aortique ainsi que 10 à 15 Gy aux ganglions métastatiques en boost intégré simultané (2,2-2,4 Gy par fraction) en utilisant une radiothérapie en RCMI ou en VMAT associée à une CGI basée sur l'IRM<sup>89</sup>.

### **III. PROBLEMATIQUE**

Les cancers du col utérin sont diagnostiqués au stade localement avancé dans environ 50% des cas et souvent avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique<sup>4</sup>. 10-15% des patientes sont d'emblée métastatiques au diagnostic<sup>61</sup>. La survie à 5 ans est alors de moins de 20%<sup>61</sup>. Au stade métastatique, il existe peu de données sur l'intérêt d'un traitement locorégional pelvien associant RTE et curiethérapie de la tumeur primitive. Les résultats obtenus varient sensiblement en fonction des caractéristiques des patientes, des symptômes et des pratiques des centres<sup>129</sup>.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer le contrôle local (CL) la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), des patientes atteintes de cancer du col utérin métastatique et/ou avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique traitées par une association chimiothérapie, radiothérapie concomitante (CCRT) pelvienne et lombo-aortique suivie d'une curiethérapie endocavitaire +/- interstitielle réalisée en débit pulsé et guidée par l'imagerie 3D (CGI).



## **IV. MATERIELS ET METHODES**

### **IV.1 : Sélection des patientes**

Cette étude rétrospective monocentrique a analysé toutes les patientes âgées d'au moins 18 ans atteintes d'un cancer du col utérin traitées par CGI en débit pulsé à l'institut Gustave Roussy de 2001 à 2020.

Les patientes en récurrence métastatique ou pour lesquelles les données cliniques étaient incomplètes ont été exclues. Les critères d'inclusion étaient les suivants : cancer du col de l'utérus confirmé par une biopsie selon la classification OMS, d'emblée de stade N2M0 selon la classification TNM 2011, avec donc atteinte ganglionnaire lombo-aortique (IIIC2 ou IVA avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique selon la classification FIGO 2018) ou M1 (classification TNM 2011, ou IVB selon la classification de la FIGO 2018), avec un état général évalué par le score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ou moins.

La stadification a été effectuée par un examen clinique et gynécologique complété par des examens d'imagerie. La maladie primitive et les lésions métastatiques ont été identifiées par IRM pelvienne, TDM thoraco-abdomino-pelvienne et TEP. Un volume ganglionnaire présentant un petit axe au moins égal à 10 mm sur la TDM était considéré comme une métastase ganglionnaire. Lorsqu'une fistule ou une atteinte aux organes de voisinage était suspectée, une cystoscopie ou une recto-sigmoidoscopie était effectuée à la discrétion du médecin référent.

Le cancer du col de l'utérus de stade M1 (classification TNM 2011) était défini comme la présence de métastases viscérales du cancer du col de l'utérus (poumon, foie, cerveau) ou osseuses ou la présence d'une atteinte ganglionnaire disséminée au-dessus de l'interligne L1-L2. Les patientes de stade N2M0 (classification TNM 2011) étaient définies par une atteinte métastatique ganglionnaire limitée à la région lombo-aortique, de l'émergence des artères iliaques communes jusqu'à l'interligne L1-L2. Un curage lombo-aortique de stadification pouvait être réalisé lorsque la TEP ne montrait aucune lésion hypermétabolique au niveau lombo-aortique.

### **IV.2 : Association radiothérapie externe et chimiothérapie concomitante**

Les patientes ont reçu une RTE pelvienne par une technique conformationnelle 3D ou en modulation d'intensité avec une dose comprise entre 45-50 Gy en 1,8-2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine. Une chimiothérapie par cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire a été effectuée de manière concomitante, ou par carboplatine AUC 2 hebdomadaire en cas de contre-

indication. Une cure supplémentaire de chimiothérapie pouvait être administrée en l'absence de contre-indication au moment de la CGI.

Une surimpression ganglionnaire ayant pour objectif de délivrer 60 Gy aux ganglions pelviens ou lombo-aortiques positifs au TEP, était réalisée au moment de la CCRT ou après la CGI en tenant compte de sa contribution dosimétrique<sup>130</sup>.

Un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine pouvait être réalisé avant (néoadjuvante) ou après (adjuvante) la séquence CCRT et CGI, selon le stade de la maladie.

### **IV.3 : Curiethérapie guidée par l'image**

Les patientes ont reçu un boost en CGI à débit pulsé (PDR) au moyen d'une source d'Iridium 192, après planification 3D assistée par ordinateur au moyen d'un projecteur de source PDR Selectron® (Nucletron, Elekta Company, Stockholm, Suède) ou Varian® (Varian Medical System, Palo Alto, CA). L'implantation endocavitaire faisait appel à un applicateur moulé vaginal<sup>96,131</sup>, ou plus récemment à un applicateur de type Ring<sup>132</sup> ou Venezia™<sup>98</sup> en fonction de l'extension loco-régionale. Les définitions des volumes ont suivi les recommandations du GEC-ESTRO<sup>114,118</sup> à partir d'une IRM pelvienne réalisée après l'implantation<sup>133</sup>. Les positions de la source étaient définies à partir du CTV à risque intermédiaire (CTV-IR). La planification était réalisée manuellement avec une prescription initiale au point A de 15 Gy. Dans un second temps, une optimisation itérative consistait à moduler les temps d'arrêt de la source pour obtenir le meilleur compromis entre la couverture du CTV à haut risque (CTV-HR) et les paramètres dosimétriques aux OARs. Les temps d'arrêt étaient ajustés selon le type d'implantation d'abord à partir de l'implant intracavitaire puis les vaginales et si nécessaire sur les interstitielles. Les objectifs dosimétriques étaient : au moins 60 Gy délivré à 90 % du volume cible ( $D_{90}$ ) du CTV-IR et 85 Gy à la  $D_{90}$  du CTV-HR. Les contraintes de dose pour le rectum, la vessie et le sigmoïde étaient respectivement de 75, 85 et 75 Gy aux 2 cm<sup>2</sup> les plus exposés de l'organe ( $D_{2cc}$ ). Il était tenu compte de la contribution de la RTE en convertissant les doses en équivalent à 2 Gy/fraction considérant un rapport  $\alpha/\beta = 10$  Gy pour les volumes cibles et  $\alpha/\beta = 3$  Gy pour les OARs. Les pulses se répétaient une fois par heure, sans dépasser la limite de 0,6 Gy par heure pour les OARs<sup>134</sup>. Une seule implantation par patiente était effectuée sauf lorsque la couverture du CTV-HR était insuffisante. Une nouvelle implantation pouvait alors être réalisée au moyen d'aiguilles interstitielles. La somme des données dosimétriques des différents temps de traitement était prise en compte.

#### **IV.4 : Suivi**

Pendant le traitement, les patientes ont été surveillées cliniquement une fois par semaine. Après le traitement, les patientes ont été suivies tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement. Les résultats des examens d'imagerie de suivi (TDM, IRM ou PET) et d'anatomo-pathologie ont été utilisés pour évaluer la progression de la maladie. La récurrence locale était définie comme une maladie persistante ou récidivante dans le champ d'irradiation et la récurrence à distance comme l'apparition d'une métastase en dehors du champ d'irradiation. La récurrence devait être confirmée en réunion pluridisciplinaire par au moins deux experts, dont des radiologues, radiothérapeutes ou des anatomo-pathologistes. La date de l'imagerie ou de la confirmation anatomo-pathologique de la récurrence était définie comme la date de progression. L'évaluation de la réponse a été effectuée selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, mesurée par TDM, IRM ou PET.

#### **IV.5 : Analyse statistique**

Les doses reçues par RTE et CGI en dose équivalente à 2 Gy par fraction ont été recueillies, ainsi que les paramètres dosimétriques  $D_{90}$  CTV-HR,  $D_{90}$  CTV-IR et la dose minimale reçue par les 2 cm<sup>3</sup> les plus exposés des organes à risques (rectum, sigmoïde, vessie).

Le pronostic des patientes de stade IIIC2, IVA avec atteinte lombo-aortique et IVB ont été étudiés. Les critères d'évaluation comprenaient le CL défini comme le temps entre la date du diagnostic jusqu'à la rechute cervicale, vaginale, paramétriale ou ganglionnaire pelvienne. La survie globale (SG) définie comme le temps entre la date du diagnostic jusqu'au décès. La survie sans progression (SSP) était définie comme le temps entre la date du diagnostic jusqu'à la date de progression. Les patientes survivantes ont été censurées au dernier suivi, les non-survivantes étaient censurées à la date du décès. Les courbes de CL, SG, SSP ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier. Les paramètres dosimétriques :  $D_{90}$  CTV-HR,  $D_{90}$  CTV-IR,  $D_{2cc}$  vessie,  $D_{2cc}$  rectum,  $D_{2cc}$  sigmoïde ont été rapportés. Les associations potentielles entre certains facteurs (âge, score ECOG, maladie chronique, type histologique, le temps total du traitement, le taux d'hémoglobine (Hb), de globules blancs (GB), de polynucléaires neutrophiles (PNN), et de lymphocytes (LT) avant le traitement, le type de métastase viscérale, la chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, les paramètres dosimétriques) et le CL, la SG, la SSP ont été évalués. Une analyse univariée a été effectuée pour identifier les facteurs pronostiques avec le test de log-rank. Une analyse multivariée par une régression de Cox a été effectuée en précisant le

hazard ratio (HR), l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour le CL, la SSP et la SG. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R©, (Vienne, Autriche) version 3.3.2. Le seuil optimal pour la D90 CTV-HR a été calculé à l'aide du module "survival" (version 2.40).

## V. RESULTATS

### V.1 Caractéristiques des patientes

Au total, 167 patientes ont été sélectionnées, 3 patientes ont été exclues car leurs données dosimétriques étaient manquantes. 164 patientes ont été retenues dans l'analyse, leurs caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 1** (Annexe). L'âge médian était de 52,8 ans (44,5-61,07). Le score ECOG de toutes les patientes était compris entre 0 et 2, avec une majorité de score ECOG 1 (50,6%). Sur les 124 patientes classées tous T N2M0 selon la classification TNM 2021 (75,6%), 21 patientes présentaient une tumeur de stade IVA selon la FIGO 2018 avec atteinte lombo-aortique (13%), soit T4aN2M0 selon la classification TNM 2021. 103 patientes étaient classées de stade IIC2 selon la classification FIGO 2018. 40 patientes étaient classées de stade IVB selon FIGO 2018 (tous T tous N M1, selon la TNM 2021). Parmi les 24,4 % de patientes de stade M1, les sites métastatiques les plus fréquents étaient la carcinose péritonéale (5,5%) et l'atteinte osseuse (5,5%) et pulmonaire (4,8%). 5 patientes (3%) présentaient une atteinte sus-claviculaire sans lésion viscérale. 2 patientes (1,2%) présentaient une atteinte mixte sus-claviculaire et viscérale. Lorsqu'elle était présente, l'atteinte lombo-aortique était diagnostiquée par TEP-scanner chez 73% des patientes et par curage chez 26,8% des patientes. Le stade TNM 2021 le plus fréquent était T2bN2M0 (42,1%). Le type histologique le plus fréquent était le carcinome épidermoïde chez 137 patientes (83,5%). Le volume de CTV-HR médian était de 29,67 (19,34-43,73) et le volume de CTV-IR médian était de 78,59 (57,58-102,31).

Les caractéristiques des traitements sont présentées dans le **Tableau 2** (Annexe). La CCRT était réalisée à l'extérieur du centre pour 112 patientes (62,8%). 94,5% des patientes ont reçu une chimiothérapie concomitante, le régime le plus fréquent était Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> (84,1%). La dose médiane totale de RTE était de 45 Gy (45-45), en 25 fractions (25-25), avec un étalement de 36 jours (25-39). L'applicateur le plus utilisé était l'applicateur moulé vaginal (79,9%) avec un nombre médian de pulses de 50 (43-60). La D<sub>90</sub> CTV-HR médiane était de 79,59 Gy (IIQ 73,29-85,64). Les doses médianes aux OARs étaient : D<sub>2cc</sub> vessie 70,15 (IIQ 65,85-75,87), D<sub>2cc</sub> rectum 61,65 (IIQ 56,90-66,78), D<sub>2cc</sub> sigmoïde 59,68 (IIQ 54,56-63,96).

26,8% des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante. 19,5% ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

## V.2 Contrôle local, survie globale et sans progression

Le suivi médian était de 28,68 mois (17,8-48,7). A la fin du suivi, 46% des patientes ont présenté une récurrence et 39,6% des patientes sont décédées. Sur l'intégralité de la cohorte, 14 patientes (8,5%) ont présenté une rechute locale, 28 (17,1%) une rechute loco-régionale, et 52 (31,7%) une rechute à distance. La SG, la SSP et le CL à 2 ans étaient respectivement de 72 % IC95% (0,65-0,80), 54 % IC95% (0,46-0,63) et 91% IC95% (0,86-0,96) (**Annexe, Figure 1**). Les taux de récurrence étaient de 45,6%, 47,6% et 47,5% respectivement aux stades IIIC2, IVA avec atteinte lombo-aortique (T4aN2M0) et IVB (M1). Au total, les taux de récurrence étaient de 46% chez les 124 patientes de stade tous T N2M0.

La majorité des récurrences étaient métastatiques (31,7%). Parmi les patientes de stade N2, la SG, la SSP et le CL à 2 ans étaient respectivement de 74% IC95% (0,67-0,83), 56 % IC95% (0,47-0,67) et 90% IC95% (0,85-0,97). Parmi les patientes de stade M1, la SG, la SSP et le CL à 2 ans étaient respectivement de 64 % IC95% (0,50-0,82), 47 % IC95% (0,33-0,67) et 91% IC95% (0,82-1) (**Annexe, Figure 2**).

## V.3 Facteurs pronostiques

En analyse univariée, un état général ECOG 2 (HR=4,39 IC95%(1,37-14,03) p=0,01), la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (HR=3,21 IC95%(1,08-9,58) p=0,04) étaient associés à une réduction significative du taux de CL. Un volume médian de CTV-IR>78,6 cm<sup>3</sup> (HR=3,2 IC95%(1,98-5,19) p=2.10<sup>-6</sup>), un volume médian de CTV-HR> 29,7 cm<sup>3</sup> (HR=2,5 IC95%(1,56-3,96) p=1.10<sup>-4</sup>), un type histologique différent d'un carcinome épidermoïde/adénocarcinome (HR=9,13 IC95%(1,87-44,58) p=0,006), un diabète (HR=14 IC95%(1,82-107,9) p=0,01) ou une BPCO (HR=10,9 IC95%(1,44-87,8) p=0,02) parmi les comorbidités, la présence d'une atteinte ovarienne (HR=25,8 IC95%(1,62-413,2) p=0,02), un taux de leucocytes>600/mm<sup>3</sup> (HR=1,78 IC95%(1,07-2,97) p=0,03), la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (HR=1,69 IC95%(1,04-2,74) p=0,03) étaient associés à une réduction significative de la SSP en analyse univariée. Une D<sub>90</sub> CTV-HR >80 Gy était associée à une amélioration de la de la SSP (HR=0,61 IC95%(0,38-0,96) p=0,03) et de la SG (HR=0,58 IC95%(0,35-0,95) p=0,03) mais n'était pas significative pour le CL (HR=0,53 IC95%(0,17-1,59) p=0,26) (**Annexe, Tableau 3**). Une récurrence loco-régionale (HR=3,1 IC95%(1,87-5,29) p=1,56.10<sup>-5</sup>), un volume médian de CTV-IR>78,6 cm<sup>3</sup> (HR=2,9 IC95%(1,73-4,88) p=5,4.10<sup>-</sup>

<sup>5</sup>), un volume médian de CTV-HR > 29,7 cm<sup>3</sup> (HR=2,5 IC95%(1,53-4,20) p=2,8.10<sup>-4</sup>), un diabète parmi les comorbidités (HR=14 IC95%(2,63-50,31) p=1.10<sup>-4</sup>), un type histologique différent d'un carcinome épidermoïde/adénocarcinome (HR=5,94 IC95%(1,25-28,11) p=0,02), étaient significativement associées à une diminution de la SG. Aucun impact pronostique du stade (**Annexe, Figure 2**), de la différenciation tumorale ou du sous type adénocarcinome n'a été mis en évidence. Le diagnostic de l'atteinte lombo-aortique par TEP-scanner ou curage n'était pas associé à une différence pronostique en analyse univariée.

En analyse multivariée, la D<sub>90</sub> CTV-HR > 80 Gy n'était plus significativement associée à la SG. Un seuil de D<sub>90</sub> au CTV-HR > 79,59 Gy était revenu significativement associé à la SG en analyse multivariée (HR=0,58 IC95% (0,35-0,96) p=0,03) avec un modèle qui tenait compte de la présence d'une ou plusieurs maladies chroniques. Aucun facteur n'était significatif pour la SSP ou le CL en analyse multivariée. Aucun paramètre dosimétrique des OARs n'était associé à la mortalité. Le curage lombo-aortique de stadification, réalisé chez 54 patientes n'était pas associé à la SG, la SSP ou le CL. Une CCRT réalisée dans notre centre n'était pas associée à un avantage en termes de SG (**Annexe, Tableau 3**).

## VI. DISCUSSION

L'association CCRT suivie d'une CGI permet d'obtenir un CL de 91% à 2 ans chez les patientes de stade N2-M1 et une SG à 2 ans et 3 ans de 71% et 64% respectivement sur la cohorte entière. Le bénéfice potentiel en survie du traitement de la maladie primitive s'appuie notamment sur une réduction de l'auto-ensemencement<sup>135</sup> et une modification de la réponse immunitaire<sup>136</sup>. Le traitement local était retrouvé comme facteur associé à la survie dans d'autres études<sup>137-139</sup>. Nos résultats sont en cohérence avec les études précédemment publiées.

La série de Zigelboim et al. comprenant 24 patientes de stade M1 traitées par CCRT suivie de curiethérapie pour 79% de la cohorte, et montrait une SG à 3 ans de 44%<sup>140</sup>. Yin et al. ont traité 48 patientes de stade M1 par un traitement local radical comprenant une curiethérapie haut débit, avec une SG à 2 ans de 39% et un bénéfice en survie de 26,4% comparé aux patientes traitées par chimiothérapie seule<sup>141</sup>. Ding et al ont montré à partir de la base SEER que les patientes de stade M1 traitées par CGI ou une association curiethérapie et RTE amélioraient significativement leur survie globale comparativement à une RTE seule<sup>142</sup>. L'avantage en survie était compris entre 9 et 11 mois<sup>142</sup>. L'étude de Wang et al. comprenant 2361 patientes issues de la base NCDB, retrouvait un bénéfice de 14 mois en survie calculé par un score de propension, en faveur d'une association CCRT et curiethérapie comparée à une chimiothérapie

seule<sup>67</sup>. Perkins et al. ont montré un avantage de 24 mois en survie globale<sup>138</sup>. Cet effet sur la survie pourrait dépendre de la charge métastatique<sup>143</sup> et de l'absence de métastase viscérale<sup>141,144,145</sup>. Espenel et al. ont analysé 68 patientes de stade IV dont 44 de stade N2-M1. 40% des patientes étaient traitées par curiethérapie. La SG à 5 ans était de 10,5%<sup>146</sup>. Hattori et al. ont rapporté à partir d'une cohorte de 73 patientes de stade N2-M1, qu'une taille tumorale initiale <6,5 cm et le traitement de la maladie primitive étaient des facteurs pronostiques indépendants en SG<sup>137</sup>.

Cette prise en charge pourrait réduire les complications tumorales pelviennes et donc probablement avoir un effet positif sur la qualité de vie. Chase et al. ont montré qu'un meilleur état physique rapporté par les patientes avant le début du traitement était associé à une amélioration de la survie globale<sup>147</sup>. Dans notre étude la toxicité n'a pas été analysée car une majorité de patientes étaient suivies à l'extérieur du centre et la symptomatologie n'était pas suffisamment documentée par les médecins correspondants. Une toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire sévère survenait chez 6,6% des patientes traitées au stade localement avancé<sup>148</sup>. Kim et al., ont évalué la toxicité d'une association CCRT suivie d'une CGI haut débit aux stades N2 ou M1 uniquement par une atteinte ganglionnaire sus-claviculaire sans métastase viscérale. 64% des patientes ont présenté une toxicité aiguë de grade 2 gastro-intestinale contrôlée par des soins de support, 3% de grade 3. 58% des patientes ont présenté une toxicité aiguë hématologique de grade 3-4. 8% des patientes de stade N2 ont présenté une toxicité tardive gastro-intestinale de grade 3<sup>149</sup>. Dans l'étude de Mukai et al., qui analysait le même profil de patientes, la toxicité rapportée était essentiellement hématologique avec 35% de leucopénie de grade 3 et 58% d'anémie de grade 2. La toxicité gastro-intestinale et urinaire restait limitée avec uniquement 37% de diarrhée de grade 1 et aucune toxicité de grade 2 ou plus<sup>150</sup>. Ces résultats plus favorables s'expliquent probablement par la différence de régime de chimiothérapie : 31% des patientes dans l'étude de Kim et al. avaient reçu une bi-chimiothérapie concomitante ce qui n'était le cas que pour un seul patient (4%) dans la cohorte de Mukai et al. dans laquelle 38% n'avaient pas reçu de chimiothérapie. Hwang et al. ont décrit une anémie de grade 3 chez 53% de leur cohorte de patientes de stade M1, avec plus de toxicité chez les patientes traitées par cisplatine-5FU concomitant comparé au schéma cisplatine hebdomadaire<sup>151</sup>. Lee et al. ont publié les résultats de 7 patientes traitées par CCRT avec une atteinte sus-claviculaire et lombo-aortique, retrouvant principalement une leucopénie de grade 3-4 chez 71% des patientes. La toxicité hématologique était corrigée chez toutes les patientes une fois le traitement systémique achevé<sup>152</sup>.

Ces études ont confirmé l'hétérogénéité pronostique au stade N2 et M1. Parmi les stades M1, une atteinte sus-claviculaire isolée semble associée à un meilleur pronostic<sup>139,152</sup>. Lorsqu'une réponse complète est obtenue après CCRT, le pronostic est supérieur à celui des patientes avec une atteinte viscérale<sup>129,139</sup>. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire limitée à la région lombo-aortique conservent un meilleur pronostic<sup>150</sup>. Mukai et al. ont suivi 26 patientes avec une maladie ganglionnaire exclusive traitée par radiothérapie pelvienne dont 19 avec une atteinte sus-claviculaire. 58% de leur cohorte avait bénéficié d'une curiethérapie à haut débit et 69% d'une chimiothérapie. Parmi les seules 3 patientes qui avaient présenté une récurrence locale, soit la dose au volume cible était inférieure à la valeur médiane soit la patiente n'avait pas pu bénéficier de la curiethérapie. Les patientes ayant reçu une dose < 50 Gy sur les ganglions sus-claviculaires avaient une PFS significativement inférieure à celles ayant reçu une dose  $\geq$  50Gy<sup>150</sup>.

Après traitement local, la progression métastatique était la plus fréquente, ce qui est concordant avec les autres études. Le traitement systémique reste donc un élément essentiel au stade N2 et M1<sup>129,153</sup> bien que notre étude n'ait pu montrer son impact pronostique. Notre étude suggère que la chimiothérapie adjuvante est associée à une réduction du pronostic. Au stade M1, Colombo et al. ont montré dans une étude de phase III récente un avantage en terme de SSP et SG à associer une immunothérapie par pembrolizumab, à une bi-chimiothérapie à base de platine. Ces résultats pourraient renforcer l'intérêt d'un traitement local radical en cas de charge métastatique faible ou de bonne réponse<sup>64</sup>.

Les patientes ayant eu leur traitement intégralement dans notre centre ne semblaient pas avoir d'avantage pronostique, en partie du fait d'un biais de sélection. Les patientes de moins bon pronostic étant probablement moins adressées dans notre centre pour une CGI.

Il s'agit de la première étude avec un effectif aussi important incluant des patientes toutes traitées par CGI à débit pulsé au stade N2 et M1 de la TNM 2021 (IIIC2 et IVB de la FIGO 2018), incluant des patientes avec une atteinte métastatique viscérale. Cette étude confirme l'intérêt d'une stadification initiale par TEP<sup>154,155</sup>, qui en distinguant plus précisément une atteinte ganglionnaire disséminée d'une atteinte viscérale, améliore le choix thérapeutique. La confusion de ces deux stades avant la classification FIGO 2018, menait à une sous-estimation pronostique des patientes avec une maladie ganglionnaire lombo-aortique seule<sup>129,145,150,156</sup>. La nouvelle classification souligne l'hétérogénéité de survie chez les patientes au stade III fortement dépendante de l'extension de la maladie primitive<sup>36</sup>.

Cette étude montre l'impact en survie globale de la dose délivrée<sup>55</sup>. Un seuil de D<sub>90</sub> au CTV-HR > 79,59 Gy est un facteur pronostique en SG. Même au stade métastatique, la qualité de



l'implantation et de l'optimisation sont donc essentielles<sup>157</sup>. L'association d'un boost en curiethérapie à une RTE est un facteur pronostique en SG dans plusieurs études rétrospectives<sup>142,150,158</sup>.

Les limitations de notre étude sont le caractère rétrospectif et monocentrique, l'hétérogénéité des patientes, l'absence d'étude de la qualité de vie et de la toxicité du traitement. Seules les patientes ayant été traitées par CGI ont été sélectionnées. Il est probable que certaines patientes aux mêmes stades n'en aient pas bénéficié du fait d'un état général altéré ou d'une réponse insuffisante après RTE. L'état général n'était pas un facteur pronostique de survie contrairement à d'autres études<sup>16,159</sup>. La charge métastatique n'a pas pu être précisée. Nos résultats en termes de contrôle local doivent être pris avec précautions du fait des données manquantes. En effet, la plupart du temps, en cas de récurrence métastatique, le statut récidivant ou non de la maladie primitive n'était pas toujours précisé. Les données concernant les toxicités tardives et les récurrences étaient mal connues car le suivi d'un nombre important de patientes traitées par CGI était assuré à l'extérieur du centre.

Suite à l'étude COMET<sup>160</sup>, et de séries rétrospectives<sup>161,162</sup>, l'intérêt d'une irradiation stéréotaxique en situation oligo-métastatique pourrait être un complément au traitement du primitif par la CGI<sup>163</sup>. Cette technique est envisagée comme alternative à la CGI pour la réalisation du boost sur la tumeur primitive, pour les patientes inéligibles à une curiethérapie<sup>164-166</sup>. Les centres ne disposant pas d'un plateau technique de CGI devraient adresser leurs patientes en centre expert<sup>167</sup>.

A la lumière de ces données, une CCRT suivie d'une CGI de la maladie locale devrait être systématiquement discutée pour toutes les patientes de stade N2 et M1, même avec une atteinte viscérale<sup>34,67,138</sup>. La décision devrait être multidisciplinaire orientée par la présence de métastase viscérale, de l'état général, de la taille initiale de la tumeur primitive, l'intensité des symptômes locaux et le choix de la patiente. Une chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre en fonction de la réponse thérapeutique d'orienter la décision vers un traitement local avec une dose prophylactique sur les sites ganglionnaires en réponse complète<sup>129,150</sup>. Cette option pour les stades N2 fait l'objet de la phase III ONCOCOL01<sup>168</sup>. La radiothérapie à visée palliative reste recommandée pour soulager les symptômes locaux<sup>34,169,170</sup>. Le traitement local au stade métastatique se basant sur un faible niveau de preuve, le groupe International study on MRI-guided BRachytherapy in CErvical cancer (EMBRACE) devrait préciser les facteurs de risques permettant de définir des groupes à risque qui pourraient guider la sélection vers une intensification thérapeutique<sup>89</sup>.

## VII. CONCLUSION

La prise en charge par radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie guidée par l'imagerie pour le traitement locorégional des cancers du col de l'utérus de stade M1 et N2 selon la TNM 2021, permet d'obtenir un taux de contrôle local satisfaisant, avec un impact de la dose délivrée en termes de survie globale dans cette cohorte rétrospective. Une analyse prospective permettrait de définir des critères de sélection pouvant améliorer la survie et la qualité de vie des patientes grâce à cette stratégie. Cette évaluation fait partie des prochains objectifs développés au sein du groupe EMBRACE.

## VIII. ANNEXE

- **Tableau 1 : Caractéristiques des patientes**

<b>Caractéristiques</b>		<b>Nb. de patientes (%)</b>
<b>N</b>		164
<b>Age (années)</b>	Médiane (IIQ)	52,83
	IIQ	44,51-61,07
<b>OMS</b>	0	65 (39,6)
	1	83 (50,6)
	2	13 (7,9)
	NA	3 (1,8)
<b>Suivi (mois)</b>	Médiane	29,28
	Intervalle	18,12-50,76
<b>Stade (FIGO)</b>	IIIC2	103 (62,8)
	IVA	21(12,8)
	IVB	40 (24,4)
<b>Extension vaginale</b>		146 (89)
	Tiers inf.	16 (9,8)
	Tiers moy.	28(17,1)
	Tiers sup.	102(62,2)
<b>Stadification</b>	TEP	161 (98,2)
	Curage	54 (32,9)
<b>Curage</b>	Positif	40 (24,4)
	Négatif	11 (6,7)
<b>Localisations métastatiques</b>	Os	9 (5,5)
	Carcinose	9 (5,5)
	Poumon	8 (4,8)

	Annexe	1 (0,6)
	Colon	1 (0,6)
	Foie	1 (0,6)
	Inguinales	1 (0,6)
	Ovaire	2 (1,2)
	Rate	1 (0,6)
	SC	5 (3)
	Vulve	1 (0,6)
	NA	127 (77,4)
<b>Anatomo-pathologie</b>	Carcinome épidermoïde	137 (83,5)
	Adenocarcinome	25 (15,2)
	Autre	3 (1,8)
	NA	1 (0,6)
<b>Différenciation</b>	Bien grade	45 (27,4)
	Moyenne	47 (28,7)
	Indifférencié	39 (23,8)
	NA	29 (17,7)

IIQ : intervalle interquartile ; NA: donnée manquante ;SC : sus-claviculaire

- **Tableau 2 : Caractéristiques des traitements**

Caractéristiques		Nb. patientes (%)
<b>Chimiothérapie</b>	Néoadjuvante	32 (19,5)
	CCRT	155(94,5)
	- CDDP	138(84,1)
	- Carboplatine	17(10,3)
	- Inconnu	2 (1,2)
	Adjuvante	44 (26,8)
	- Carboplatine-Taxol	35 (21,3)
	- Inconnu	11 (6,7)
	Pas de chimiothérapie	7 (4,3)
	<b>Nombre de cures concomitantes</b>	Médiane (IIQ)
	Non connu	2 (1,2)
<b>RT</b>		
- hors IGR	Médiane	112 (62,8)
- étalement	Médiane	36 (35-39)
- fractions	Médiane	25 (25-25)
<b>Etalement total (RT-&gt;fin de curiethérapie)</b>	Médiane	53 (47-60)

Curiethérapie		Médiane (Intervalle)	Nb patientes (%)
			164 (100)
<b>Applicateur</b>	AMV		131 (79,9)
	Utrecht		16 (9,8)
	Ring		4 (2,4)
	Venezia™		1 (0,6)
	NA		12 (7,3)
<b>TRAK</b> (cGy.h <sup>-1</sup> .m <sup>-1</sup> )		1,76 (1,50-1,92)	164
<b>CTV-HR</b>	Volume (cm <sup>3</sup> )	26,7 (19,3-43,7)	
	D90 (Gy <sub>α/β10</sub> )	79,56 (73,00- 85,26)	
	D90<80 Gy		85 (51,8)
	D90>80 Gy		78 (47,6)
	Inconnu		1 (0,6)
<b>CTV-IR</b>	Volume (cm <sup>3</sup> )	78,59 (57,6-102,3)	
	D90 (Gy <sub>α/β10</sub> )	65,36 (61,84-69,41)	
<b>Vessie</b>	D2cc (Gy <sub>α/β3</sub> )	70,15 (65,85-75,37)	
<b>Rectum</b>	D2cc (Gy <sub>α/β3</sub> )	61,65 (56,90-66,78)	
<b>Sigmoïde</b>	D2cc (Gy <sub>α/β3</sub> )	59,68(54,56-63,96)	

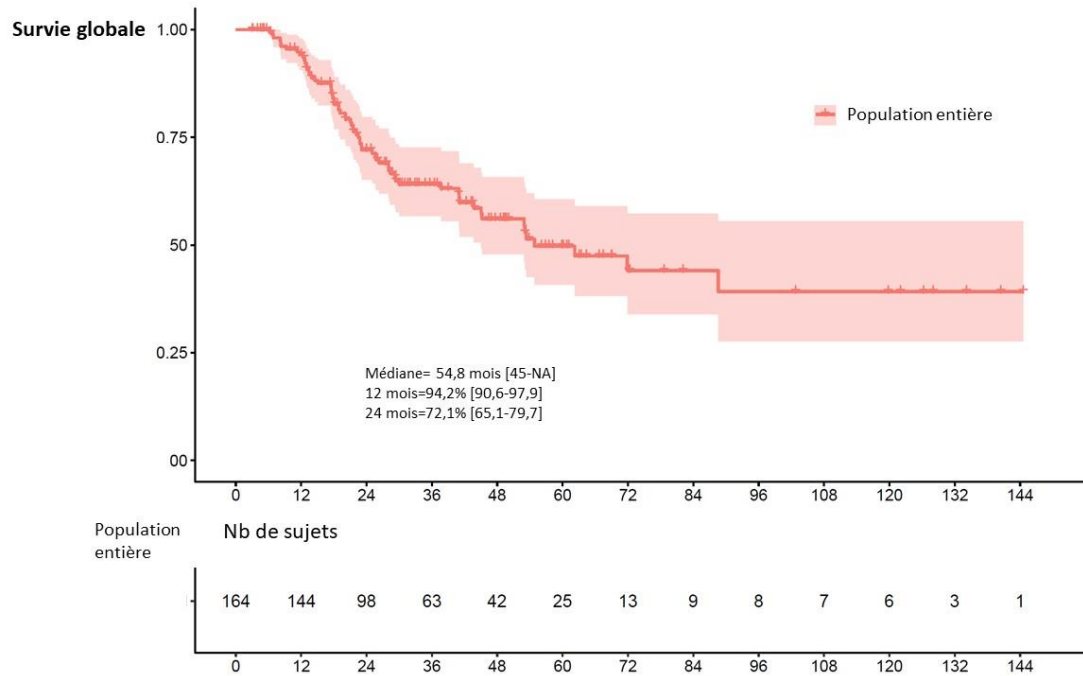
AMV : applicateur moulé vaginal ; CDDP : cis-diaminedichloroplatine ; IGR : Institut Gustave Roussy ; NA : donnée manquante ;

			SG					SSP					CL				
Variables	Facteur évalué	N Pts	N Ev.	Cox HR	IC 95%[-]	p-	N Ev.	Cox HR	IC 95%[-]	p-	N Ev.	Cox HR	IC 95%[-]	p-			
OMS	≥2	138	62	1,12	0,48	2,61	0,79	72	1,26	0,60	2,64	0,54	<b>14</b>	<b>4,39</b>	<b>1,37</b>	<b>14,04</b>	<b>0,01</b>
Âge (années)	>60	141	65	1,16	0,68	1,97	0,58	75	1,06	0,67	1,68	0,80	14	0,69	0,23	2,08	0,51
Stade FIGO	IVA	164	65	1,76	0,88	3,54	0,11	75	1,42	0,73	2,75	0,30	14	1,70	0,36	8,05	0,50
	IVB		65	1,19	0,66	2,14	0,56	75	1,21	0,71	2,07	0,49	14	0,90	0,25	3,28	0,88
Extension vaginale		164	65	1,05	0,64	1,73	0,85	75	1,52	0,93	2,47	0,09	14	2,45	0,68	8,80	0,17
	T.inf	164	65	1,20	0,55	2,65	0,64	75	1,01	0,48	2,10	0,98	14	0,76	0,10	5,88	0,80
	T.moy.	164	65	0,92	0,47	1,81	0,81	75	0,93	0,50	1,72	0,81	14	1,66	0,46	6,05	0,44
	T.sup.	164	65	1,08	0,66	1,78	0,75	75	1,55	0,96	2,50	0,07	14	2,80	0,78	10,05	0,11
Type histologique	CE	163	65	0,72	0,38	1,34	0,30	75	0,81	0,43	1,54	0,52	14	0,84	0,19	3,77	0,82
	ADK	163	65	1,05	0,53	2,05	0,90	75	1,04	0,54	2,04	0,90	14	1,11	0,25	4,95	0,89
	Autres	163	<b>65</b>	<b>6,65</b>	<b>1,57</b>	<b>28,11</b>	<b>0,01</b>	<b>75</b>	<b>8,77</b>	<b>2,04</b>	<b>37,75</b>	<b>&lt;0,01</b>	14	0,00	0,00	Inf	1,00
Différenciation	Bien	135	50	1,09	0,61	1,94	0,78	62	0,70	0,40	1,22	0,21	9	0,86	0,21	3,50	0,84
	Moy.	135	50	0,93	0,52	1,67	0,81	62	1,33	0,80	2,21	0,27	9	1,58	0,42	5,93	0,50
	Peu	135	50	0,89	0,47	1,68	0,72	62	1,06	0,61	1,85	0,83	9	0,86	0,21	3,50	0,84
Atteinte ganglionnaire diagnostiquée par TEP		159															
			62	1,31	0,56	3,05	0,53	73	1,35	0,58	3,12	0,49	12	1,43	0,37	5,49	0,60
RTE IGR		137	62	1,41	0,85	2,33	0,18	72	1,62	1,00	2,58	0,04	14	2,67	0,88	8,11	0,08
CT Néoadjuvante	Oui	164	65	1,04	0,57	1,92	0,89	75	1,02	0,59	1,78	0,94	14	0,28	0,04	2,17	0,22
CT Adjuvante	Oui	160	64	1,17	0,68	2,03	0,57	<b>75</b>	<b>1,70</b>	<b>1,05</b>	<b>2,74</b>	<b>0,03</b>	<b>14</b>	<b>3,22</b>	<b>1,08</b>	<b>9,59</b>	<b>0,04</b>
Nb de cures	>5	136	63	0,63	0,25	1,57	0,32	73	1,14	0,59	2,23	0,69	14	1,24	0,27	5,58	0,78
Etagement	>53j	159	63	0,63	0,25	1,57	0,32	73	1,24	0,78	1,97	0,37	14	1,27	0,44	3,66	0,65
CTV-HR : volume		162	<b>64</b>	<b>2,54</b>	<b>1,53</b>	<b>4,20</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>74</b>	<b>2,48</b>	<b>1,56</b>	<b>3,96</b>	<b>&lt;0,01</b>	14	2,08	0,71	6,05	0,18
CTV-HR : D90	>80	163	<b>65</b>	<b>0,57</b>	<b>0,35</b>	<b>0,93</b>	<b>0,02</b>	75	0,69	0,43	1,08	0,10	14	0,53	0,18	1,60	0,26
CTV-IR : volume		163	<b>64</b>	<b>2,91</b>	<b>1,73</b>	<b>4,89</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>74</b>	<b>3,21</b>	<b>1,98</b>	<b>5,19</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>14</b>	<b>3,36</b>	<b>1,05</b>	<b>10,76</b>	<b>0,04</b>
CTV-IR : D90	<60Gy	163	65	0,62	0,38	1,01	0,06	75	0,76	0,48	1,20	0,24	14	0,77	0,27	2,21	0,63
Vessie D2cc	>70Gy	164	65	1,01	0,62	1,64	0,98	75	1,27	0,80	2,00	0,31	14	0,76	0,26	2,21	0,62
Sigmoïde D2cc	>60Gy	164	65	0,83	0,51	1,35	0,45	75	1,04	0,66	1,63	0,88	14	0,75	0,26	2,16	0,59
Rectum D2cc	>60Gy	164	65	0,94	0,58	1,53	0,80	75	0,84	0,53	1,32	0,45	14	1,92	0,64	5,72	0,24

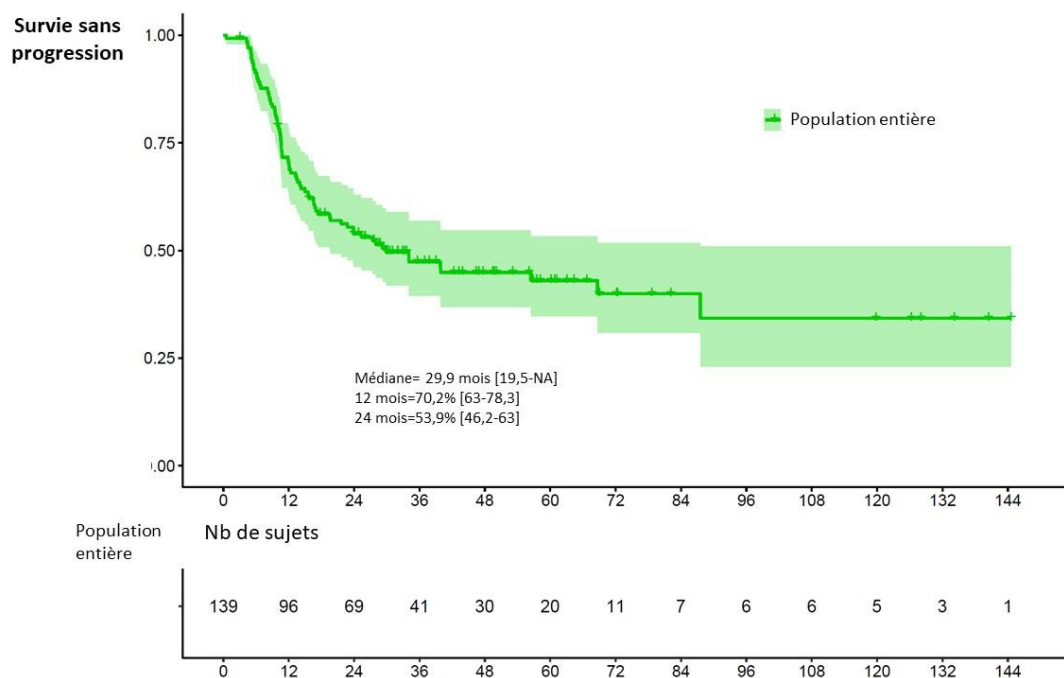
- **Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse univariée**  
*CT : chimiothérapie*

- **Figure 1 : Résultats en survie globale (A), en survie sans progression (B) et en contrôle local d'une association radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par l'image chez les patientes aux stades IIC2 - IVB (FIGO 2018)**

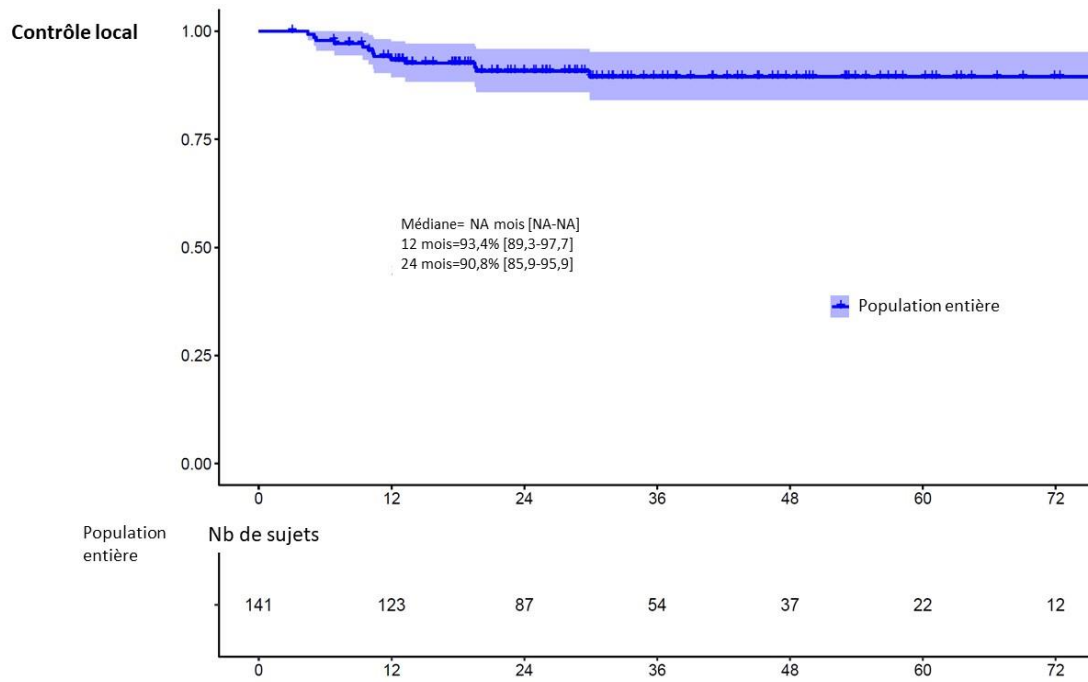
**A**



**B**



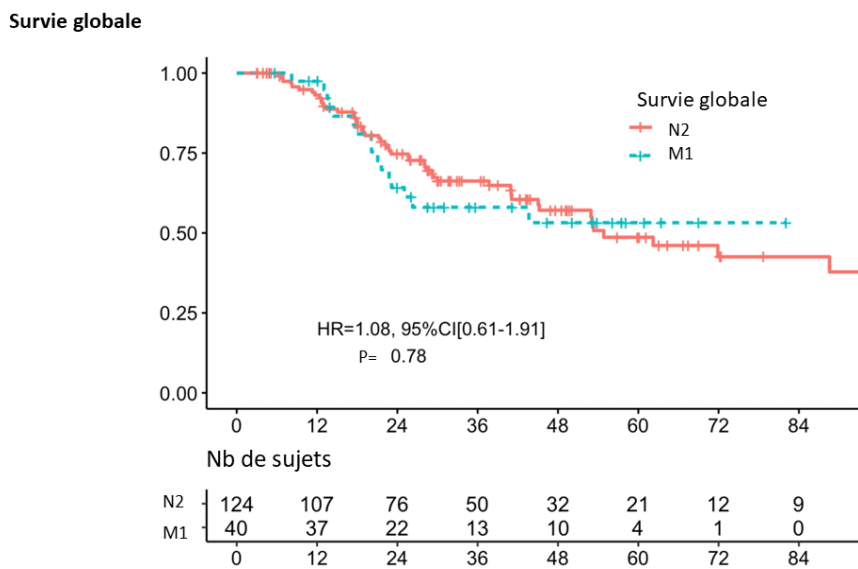
C



NA : donnée manquante

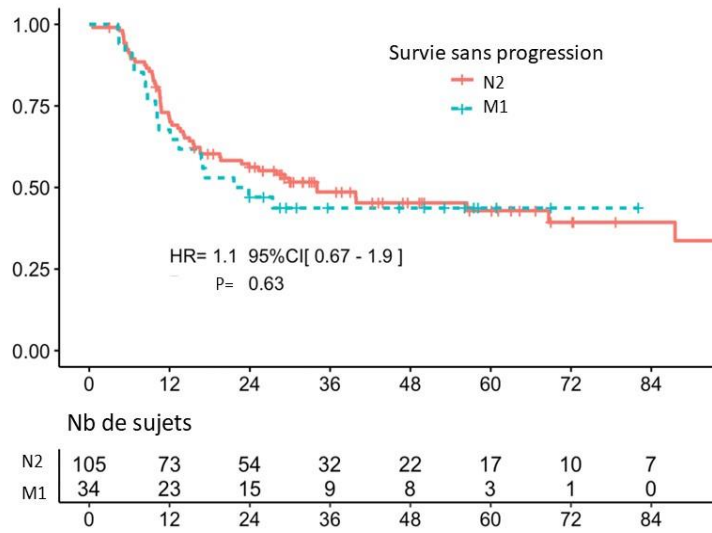
- **Figure 2 : Résultats en survie globale (A), en survie sans progression (B) et en contrôle local d'une association radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par l'image en fonction du stade N2 et M1 (TNM 2021)**

A



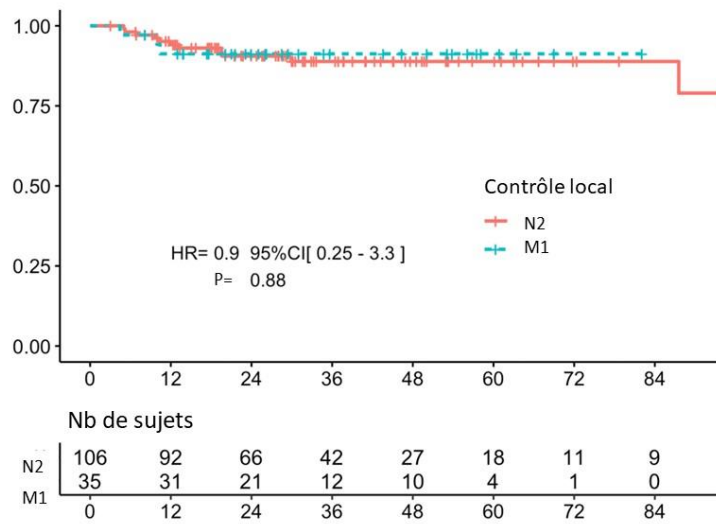
## B

### Survie sans progression



## C

### Contrôle local





## IX. BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, Sanjosé S de, Saraiya M, Ferlay J, et al.** Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8:e191–203.
- [2] **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:7–33.
- [3] **Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al.** Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv72–83.
- [4] **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:209–49.
- [5] **HAMERS F, WORONOFF A.** Cancer du col de l’utérus en France: tendances de l’incidence et de la mortalité jusqu’en 2018. *Revue de Biologie Médicale/N* 2020;353.
- [6] **Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al.** Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415–23.
- [7] **Christofherson WM, Parker JE.** Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *New England Journal of Medicine* 1965;273:235–9.
- [8] **GARDASIL 9** (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Sep 12]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3160954/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3160954/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe)
- [9] **HCSP.** Infections à HPV des jeunes filles : révision de l’âge de vaccination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
- [10] **Fonteneau L, Barret A, Lévy-Bruhl D.** Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France–2008-2018. 2019;
- [11] État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l’utérus en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Sep 12]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)

- [12] **Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P.** Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case–control study. *Br J Cancer* 2016;115:1140–6.
- [13] **Momenimovahed Z, Salehiniya H.** Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomedical Research and Therapy* 2017;4:1795–811.
- [14] **Rose PG, Java J, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM, et al.** Nomograms Predicting Progression-Free Survival, Overall Survival, and Pelvic Recurrence in Locally Advanced Cervical Cancer Developed From an Analysis of Identifiable Prognostic Factors in Patients From NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Randomized Trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33:2136–42.
- [15] **Burk RD, Chen Z, Saller C, Tarvin K, Carvalho AL, Scapulatempo-Neto C, et al.** Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543:378–84.
- [16] **Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kohno T, et al.** Analysis of the clinicopathological prognosis of stage IVb cervical carcinoma. *Oncol Rep* 2008;19:497–503.
- [17] **Li H, Yang Y, Zhou H, Liu F, Li M, Chen L, et al.** Clinicopathologic characteristics and survival analysis in stage IVB cervical cancer with hematogenous metastasis. *Translational Cancer Research* 2019;8:1217–23.
- [18] **Lu JJ, Brady LW,** editors. *Decision Making in Radiation Oncology: Volume 2* [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783642163326>
- [19] WHO histological classification of tumours of the uterine cervix [Internet]. [cited 2021 Aug 16]; Available from: <https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>
- [20] **Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D’Andrea G, et al.** Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19–24.
- [21] **Huang H, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, et al.** Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:978–83.
- [22] **Halperin EC, Perez CA, Brady LW.** *Perez and Brady’s Principles and Practice of Radiation Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

- [23] **Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F.** Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000;88:1883–91.
- [24] **Yin Z, Tang H, Li L, Ni J, Yuan S, Lou H, et al.** Impact of sites versus number of metastases on survival of patients with organ metastasis from newly diagnosed cervical cancer. *Cancer Manag Res* 2019;11:7759–66.
- [25] **Fetcko K, Gondim DD, Bonnin JM, Dey M.** Cervical cancer metastasis to the brain: A case report and review of literature. *Surg Neurol Int* 2017;8:181.
- [26] **Radhakrishna N.** Early Integration of Palliative Care in the Management of Patients with Carcinoma Cervix- Isn't it Time to Switch Gears to a Patient Centric Treatment Approach? 2020;14.
- [27] **Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al.** Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2019;145:129–35.
- [28] **Liang CC, Tseng CJ, Soong YK.** The usefulness of cystoscopy in the staging of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:200–3.
- [29] **Camilien L, Gordon D, Fruchter RG, Maiman M, Boyce JG.** Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;30:209–15.
- [30] **Bellomi M, Bonomo G, Landoni F, Villa G, Leon ME, Bocciolone L, et al.** Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. *Eur Radiol* 2005;15:2469–74.
- [31] **Wagenaar HC, Trimbos JB, Postema S, Anastasopoulou A, van der Geest RJ, Reiber JH, et al.** Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:474–82.
- [32] **Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG.** Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:2005–18.
- [33] **Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Fokdal L, Sturdza A, et al.** Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging - An analysis from the EMBRACE study. *Gynecol Oncol* 2020;159:136–41.
- [34] **Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al.** NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020;18:660–6.

- [35] **Ayhan A, Aslan K, Bulut AN, Akilli H, Öz M, Haberal A, et al.** Is the revised 2018 FIGO staging system for cervical cancer more prognostic than the 2009 FIGO staging system for women previously staged as IB disease? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019;240:209–14.
- [36] **Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, McCourt C, et al.** FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecologic Oncology* 2020;157:639–43.
- [37] **Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Högerle S, Mix M, et al.** Metastatic Lymph Nodes in Patients with Cervical Cancer: Detection with MR Imaging and FDG PET. *Radiology* 2001;218:776–82.
- [38] **Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F.** Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745–9.
- [39] **Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW.** The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738–44.
- [40] **Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al.** Lymph Node Staging by Positron Emission Tomography in Cervical Cancer: Relationship to Prognosis. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2010;6.
- [41] **Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al.** Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1085–91.
- [42] **Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al.** Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013;31:3026–33.
- [43] **Sakuragi N.** Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:165–75.
- [44] **Dolezelova H, Slampa P, Ondrova B, Gombosova J, Sovadinova S, Novotny T, et al.** The impact of PET with 18FDG in radiotherapy treatment planning and in the prediction in patients with cervix carcinoma: results of pilot study. *Neoplasma* 2008;55:437–41.
- [45] **Lin LL, Mutic S, Low DA, LaForest R, Vicic M, Zoberi I, et al.** Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;67:91–6.

- [46] **Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al.** Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339–48.
- [47] **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144–53.
- [48] **Todo Y, Watari H.** Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups. *Chin J Cancer Res* 2016;28:221–7.
- [49] **Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al.** Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872–80.
- [50] **Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–43.
- [51] **Thomas GM.** Improved Treatment for Cervical Cancer — Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1198–200.
- [52] **Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC).** Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008285.
- [53] **Escande A, Khettab M, Bockel S, Dumas I, Schernberg A, Gouy S, et al.** Interaction between the Number of Chemotherapy Cycles and Brachytherapy Dose/Volume Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *J Clin Med* 2020;9:1653.
- [54] **Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW.** Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:537–9.
- [55] **Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al.** Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2015;114:257–63.

- [56] **Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al.** Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051–6.
- [57] **Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA.** A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2007;109:1462–70.
- [58] **Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al.** Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113–9.
- [59] **Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al.** Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649–55.
- [60] **Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al.** Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1237–46.
- [61] SEER\*Explorer Application [Internet]. [cited 2021 May 30]; Available from: [https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=57&data\\_type=4&graph\\_type=6&compareBy=stage&chk\\_stage\\_106=106&hdn\\_sex=3&race=1&age\\_range=1&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=57&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_106=106&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2)
- [62] **Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al.** Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63.
- [63] **Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al.** Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129–35.
- [64] **Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al.** Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;0:null.

- [65] **Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al.** Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018;392:2353–66.
- [66] **Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al.** Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672–82.
- [67] **Wang Y, VanderWalde N, Ballo MT.** Level of Evidence and Ethical Considerations for Locoregional Treatments in Metastatic Cervical Cancer—In Reply. *JAMA Oncology* 2019;5:575–6.
- [68] **Schernberg A, Haie-Meder C, Chargari C.** Level of Evidence and Ethical Considerations for Locoregional Treatments in Metastatic Cervical Cancer. *JAMA Oncology* 2019;5:574–5.
- [69] **CHAUVENET B, BORDY J-M, BARTHE J.** Perspectives en métrologie de la dose face aux évolutions techniques de la radiothérapie externe Perspectives in absorbed dose metrology with regard to the technical evolutions.
- [70] **Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, Hogan WM, Hartz WH, Hanks GE.** Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:167–72.
- [71] **Barillot I.** Les cancers du col utérin: place de la radiothérapie avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie* 2009;13:507–10.
- [72] **Mazeron R, Dumas I, El Khouri C, Levy A, Attar M, Haie-Meder C.** Intensity-modulated radiotherapy in cervical cancer: towards a new standard? *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2014;18:154–60.
- [73] **Portelance L, Chao KC, Grigsby PW, Bennet H, Low D.** Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2001;51:261–6.
- [74] **Lesnock JL, Farris C, Beriwal S, Krivak TC.** Upfront treatment of locally advanced cervical cancer with intensity modulated radiation therapy compared to four-field radiation therapy: A cost-effectiveness analysis. *Gynecologic Oncology* 2013;129:574–9.

- [75] **Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al.** Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol* 2018;36:2538–44.
- [76] **Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, et al.** Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018;13:177.
- [77] **Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ.** Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:235–41.
- [78] **Small W, Bosch WR, Harkenrider MM, Strauss JB, Abu-Rustum N, Albuquerque KV, et al.** NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:413–24.
- [79] **Sun R, Mazon R, Chargari C, Barillot I.** CTV to PTV in cervical cancer: From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer Radiother* 2016;20:622–8.
- [80] **Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al.** A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:185–96.
- [81] **Guy J-B, Falk AT, Auberdic P, Cartier L, Vallard A, Ollier E, et al.** Dosimetric study of volumetric arc modulation with RapidArc and intensity-modulated radiotherapy in patients with cervical cancer and comparison with 3-dimensional conformal technique for definitive radiotherapy in patients with cervical cancer. *Med Dosim* 2016;41:9–14.
- [82] **Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O.** MR Imaging of Cervical Carcinoma: A Practical Staging Approach. *RadioGraphics* 2000;20:1539–49.
- [83] **Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al.** Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:348–55.
- [84] **Albuquerque K, Beriwal S, Viswanathan AN, Erickson B,** editors. Radiation Therapy Techniques for Gynecological Cancers: A Comprehensive Practical Guide [Internet]. Springer International Publishing; 2019 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783030014421>
- [85] **Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, Bradfield L, Erickson BA, Fields EC, et al.** The ASTRO clinical practice guidelines in cervical cancer: Optimizing radiation therapy for improved outcomes. *Gynecologic Oncology* 2020;159:607–10.



- [86] **Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L.** Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S189–95.
- [87] **Jürgenliemk-Schulz I-M, Beriwal S, de Leeuw AAC, Lindegaard JC, Nomden CN, Pötter R, et al.** Management of Nodal Disease in Advanced Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:158–65.
- [88] **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;22:538–47.
- [89] **Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al.** The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60.
- [90] ICRU Report 83, Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT) – ICRU [Internet]. [cited 2021 Sep 13]; Available from: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrticru-report-83/>
- [91] **Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al.** High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007563.
- [92] **Stewart AJ, Viswanathan AN.** Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107:908–15.
- [93] **Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN.** Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111–9.
- [94] **Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al.** National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1083–90.
- [95] **Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C.** 14 Cervix Carcinoma. 2003.
- [96] **Magné N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C.** Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy* 2010;9:274–7.
- [97] **Kissel M, Andraud M, Duhamel A-S, Boulle G, Romano E, Achkar S, et al.** Hypnosedation for endocavitary uterovaginal applications: A pilot study. *Brachytherapy* 2020;19:462–9.

- [98] **Walter F, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Well J, Burges A, Ertl-Wagner B, et al.** Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 2018;17:775–81.
- [99] **Akbas T, Ugurluer G, Acil M, Arpaci T, Serin M.** Intraoperative sonographic guidance for intracavitary brachytherapy of cervical cancer. *J Clin Ultrasound* 2018;46:8–13.
- [100] **Viswanathan AN, Erickson BA.** Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104–9.
- [101] **Thibodeau R, Simone BA, Tanny S, Hahn SS, Aridgides PD.** Advantages of real-time transabdominal ultrasound guidance in combined interstitial/intracavitary cervical brachytherapy: a case-based review. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13:211–20.
- [102] **Rodgers JR, Surry K, Leung E, D’Souza D, Fenster A.** Toward a 3D transrectal ultrasound system for verification of needle placement during high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy. *Med Phys* 2017;44:1899–911.
- [103] **Small W, Kim YS, Joyce C, Surucu M, Leshyk M, Harkenrider MM, et al.** Uterine perforation during brachytherapy for cervical cancer: Complications, outcomes, and best practices for forward treatment planning and management. *Brachytherapy* 2021;20:557–64.
- [104] **Sapienza LG, Jhingran A, Kollmeier MA, Lin LL, Calsavara VF, Gomes MJL, et al.** Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2018;151:573–8.
- [105] **Kuipers T, Hoekstra CJ, van ’t Riet A, Mak AC, Vonk EJ, Elders LH, et al.** HDR brachytherapy applied to cervical carcinoma with moderate lateral expansion: modified principles of treatment. *Radiother Oncol* 2001;58:25–30.
- [106] **Dimopoulos JCA, Kirisits C, Petric P, Georg P, Lang S, Berger D, et al.** The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility and preliminary results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;66:83–90.
- [107] **Anderson J, Huang Y, Kim Y.** Dosimetric impact of point A definition on high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: evaluations on conventional point A and MRI-guided, conformal plans. *J Contemp Brachytherapy* 2012;4:241–6.
- [108] **Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA.** The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:905–10.

- [109] **Serban M, Kirisits C, Pötter R, de Leeuw A, Nkiwane K, Dumas I, et al.** Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: Change of practice from standard (Point A) to individualized image guided adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018;129:567–74.
- [110] **Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al.** Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103:113–22.
- [111] **Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, Grover S, Lavanya G, Rai B, et al.** IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2021;160:273–84.
- [112] **Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, Beriwal S, Bhatia SK, Lee Burnett O, et al.** Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:320–8.
- [113] **Rangarajan R, Subramanian S, Gopalakrishnan K.** Comparison between DVH-based doses and ICRU point-based doses to the rectum and the bladder using CT-based high-dose rate brachytherapy to the cervix. *Med Dosim* 2018;43:276–83.
- [114] **Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al.** concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2004;74:235–45.
- [115] **Mazon R, Castelnau-Marchand P, Escande A, Rivin Del Campo E, Maroun P, Lefkopoulos D, et al.** Tumor dose-volume response in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A meta-regression analysis. *Brachytherapy* 2016;15:537–42.
- [116] **Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al.** Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120:428–33.
- [117] **Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, Lindegaard JC, Sturdza A, Kirisits C, et al.** A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother Oncol* 2016;120:404–11.
- [118] **Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al.** Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working

group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77.

[119] **Chakrabarti B, Pal SK, Sepai HM, Roy SB, Kar SK, Lahiri A, et al.** Clinical and dosimetric consequences of imperfect applicator insertion in cervical cancer brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10:321–36.

[120] **Kissel M, Silva M, Lequesne J, Grellard J-M, Loiseau C, Barraux V, et al.** Impact of suboptimal tandem implantation on local control and complications in intracavitary brachytherapy for cervix cancer. *Brachytherapy* 2019;18:753–62.

[121] **Marchesi V, Gautier M, Villani N, Feuillade J, Dejean C.** [Radionuclides, technologies and quality control in brachytherapy]. *Cancer Radiother* 2013;17:85–8.

[122] **Mazon R, Aguin N, Rivin Del Campo E, Dumas I, Gense M-C, Brusadin G, et al.** Implementation of the global risk analysis in pulsed-dose rate brachytherapy: methods and results. *Cancer Radiother* 2015;19:89–97.

[123] **Lartigau E, Vitoux A, Debouck F.** [Crex and Orion analysis in radiation oncology: towards a mutualisation of corrective actions]. *Cancer Radiother* 2009;13:458–60.

[124] **Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF.** High dose-rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med Phys* 1998;25:375–403.

[125] **Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al.** Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;135:231–8.

[126] **Petric P, Lindegaard JC, Sturdza A, Fokdal L, Kirchheiner K, Tan LT, et al.** Results of image guided brachytherapy for stage IB cervical cancer in the RetroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2021;157:24–31.

[127] **Chargari C, Mazon R, Escande A, Maroun P, Dumas I, Martinetti F, et al.** Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Patterns of relapse by brachytherapy planning parameters. *Brachytherapy* 2016;15:456–62.

[128] **Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al.** Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103:305–13.

[129] **Im JH, Yoon HI, Kim S, Nam EJ, Kim SW, Yim GW, et al.** Tailored radiotherapeutic strategies for disseminated uterine cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2015;10:77.

- [130] **Bacorro W, Dumas I, Levy A, Rivin Del Campo E, Canova C-H, Felefly T, et al.** Contribution of image-guided adaptive brachytherapy to pelvic nodes treatment in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2017;16:366–72.
- [131] **Manea E, Escande A, Bockel S, Khettab M, Dumas I, Lazarescu I, et al.** Risk of Late Urinary Complications Following Image Guided Adaptive Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Refining Bladder Dose-Volume Parameters. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* 2018;101:411–20.
- [132] **Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, Røhl L, Pedersen EM, Nielsen SK, et al.** Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107:63–8.
- [133] **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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:133–9.
- [134] **Chargari C, Mazon R, Escande A, Maroun P, Dumas I, Martinetti F, et al.** Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Patterns of relapse by brachytherapy planning parameters. *Brachytherapy* 2016;15:456–62.
- [135] **Comen E, Norton L, Massagué J.** Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:369–77.
- [136] **Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S.** Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004;64:2205–11.
- [137] **Hattori S, Yoshikawa N, Mogi K, Yoshida K, Yoshihara M, Tamauchi S, et al.** Significance of Concurrent Chemoradiotherapy as Primary Treatment in Patients with Metastatic Cervical Cancer. *Current Oncology* 2021;28:1663–72.
- [138] **Perkins V, Moore K, Vesely S, Matsuo K, Mostofizadeh S, Sims TT, et al.** Incorporation of whole pelvic radiation into treatment of stage IVB cervical cancer: A novel treatment strategy. *Gynecologic Oncology* 2020;156:100–6.
- [139] **Kim HS, Kim T, Lee ES, Kim HJ, Chung HH, Kim JW, et al.** Impact of Chemoradiation on Prognosis in Stage IVB Cervical Cancer with Distant Lymphatic Metastasis. *Cancer Res Treat* 2013;45:193–201.
- [140] **Zighelboim I, Taylor NP, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, et al.** Outcomes in 24 selected patients with stage IVB cervical cancer and excellent performance status treated with radiotherapy and chemotherapy. *Radiat Med* 2006;24:625–30.

- [141] **Yin Z, Lou H, Tang H, Ni J, Zhou Q, Chen M.** Efficacy of radical doses of pelvic radiotherapy for primary tumor treatment in patients with newly diagnosed organ metastatic cervical cancer. *Radiation Oncology* 2019;14:82.
- [142] **Ding L, Bi Z, Pan Z, Yu X, Zhao X, Bai S, et al.** Brachytherapy-based radiotherapy is associated with improved survival for newly diagnosed metastatic cervical cancer. *Brachytherapy* 2021;20:361–7.
- [143] **Huang K, Jia M, Li P, Han J, Zhang R, Li Q, et al.** Radiotherapy Improves the Survival of Patients With Metastatic Cervical Cancer: A Propensity-Matched Analysis of SEER Database. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] 2018 [cited 2021 Apr 24];28. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/28/7/1360>
- [144] **Yin Z, Tang H, Li L, Ni J, Yuan S, Lou H, et al.** Impact of sites versus number of metastases on survival of patients with organ metastasis from newly diagnosed cervical cancer. *Cancer Manag Res* 2019;11:7759–66.
- [145] **Ioffe YJ, Massad LS, Powell MA, Hagemann AR, Mutch DG, Thaker PH, et al.** Survival of Cervical Cancer Patients Presenting with Occult Supraclavicular Metastases Detected by FDG-Positron Emission Tomography/CT: Impact of Disease Extent and Treatment. *GOI* 2018;83:83–9.
- [146] **Espenel S, Garcia MA, Langrand-Escure J, Vallard A, Trone JC, Rancoule C, et al.** Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience. *OCL* 2019;97:125–34.
- [147] **Chase DM, Huang HQ, Wenzel L, Cella D, McQuellon R, Long HJ, et al.** Quality of life and survival in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2012;125:315–9.
- [148] **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;139:288–94.
- [149] **Kim J-Y, Kim J-Y, Kim JH, Yoon MS, Kim J, Kim YS.** Curative Chemoradiotherapy in Patients With Stage IVB Cervical Cancer Presenting With Paraortic and Left Supraclavicular Lymph Node Metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;84:741–7.
- [150] **Mukai Y, Yokota NR, Sugiura M, Mizushima T, Taniuchi R, Imai Y, et al.** Outcome of Radiation Therapy for Stage IVB Uterine Cervical Cancer With Distant Lymph Nodes

Metastases; Sequential Irradiation for Distant Lymph Nodes Metastases. *In Vivo* 2021;35:1169–76.

[151] **Hwang JH, Lim MC, Seo S-S, Kang S, Park S-Y, Kim J-Y.** Outcomes and toxicities for the treatment of stage IVB cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1685–93.

[152] **Lee SH, Lee SH, Lee KC, Lee KB, Shin JW, Park CY, et al.** Radiation therapy with chemotherapy for patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node involvement. *J Gynecol Oncol* 2012;23:159–67.

[153] **Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al.** Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29:1678–85.

[154] **Lin A, Ma S, Dehdashti F, Markovina S, Schwarz J, Siegel B, et al.** Detection of distant metastatic disease by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) at initial staging of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:487–91.

[155] **Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al.** Lymph Node Staging by Positron Emission Tomography in Cervical Cancer: Relationship to Prognosis. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2010;6.

[156] **Kim K, Cho SY, Kim B-J, Kim M-H, Choi S-C, Ryu S-Y.** The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2010;21:186.

[157] **Viswanathan AN, Moughan J, Small W, Levenback C, Iyer R, Hymes S, et al.** The Quality of Cervical Cancer Brachytherapy Implantation and the Impact on Local Recurrence and Disease-Free Survival in Radiation Therapy Oncology Group Prospective Trials 0116 and 0128. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] 2012 [cited 2021 Jun 6];22. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/22/1/123>

[158] **Venigalla S, Guttmann DM, Horne ZD, Carmona R, Shabason JE, Beriwal S.** Definitive local therapy is associated with improved overall survival in metastatic cervical cancer. *Practical Radiation Oncology* 2018;8:e377–85.

[159] **Oishi S, Kudaka W, Toita T, Ariga T, Nakamoto T, Wakayama A, et al.** Prognostic Factors and Treatment Outcome for Patients with Stage IVB Cervical Cancer. *Anticancer Research* 2016;36:3471–5.

[160] **Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al.** Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with

oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–8.

[161] **Reddy**. Stereotactic Body Radiation Therapy in Oligometastatic Uterine Cancer: Clinical Outcomes and Toxicity: *Cancer Investigation*: Vol 38, No 8-9 [Internet]. [cited 2021 Jun 4]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07357907.2020.1817483>

[162] **Mesko S, Sandler K, Cohen J, Konecny G, Steinberg M, Kamrava M**. Clinical Outcomes for Stereotactic Ablative Radiotherapy in Oligometastatic and Oligoprogressive Gynecological Malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:403–8.

[163] **Chopra S, Mangaj A, Sharma A, Tan LT, Sturdza A, Jürgenliemk-Schulz I, et al**. Management of oligo-metastatic and oligo-recurrent cervical cancer: A pattern of care survey within the EMBRACE research network. *Radiotherapy and Oncology* 2021;155:151–9.

[164] **Albuquerque K, Tumati V, Lea J, Ahn C, Richardson D, Miller D, et al**. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2020;106:464–71.

[165] **Haas JAMD, Witten MRPD, Clancey OPD, Episcopia KMS, Accordino DR, Chalas EMD**. CyberKnife Boost for Patients with Cervical Cancer Unable to Undergo Brachytherapy. *Front Oncol* [Internet] 2012 [cited 2021 Jun 6];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00025/full>

[166] **O'Donnell B, Shiao JC, Pezzi TA, Waheed N, Sharma S, Bonnen MD, et al**. Stereotactic Body Radiation Therapy, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Brachytherapy Boost Modalities in Invasive Cervical Cancer: A Study of the National Cancer Data Base. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] 2018 [cited 2021 Jun 6];28. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/28/3/563>

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

[168] **University Hospital, Toulouse**. Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy With Carboplatin and Paclitaxel Followed by Standard Therapy, With Standard Therapy Alone in Women With Cervical Cancer and Para Aortic Positive Lymph Node. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03534713>



- [169] **Kim YJ, Munsell MF, Park JC, Meyer LA, Sun CC, Brown AJ, et al.** Retrospective review of symptoms and palliative care interventions in women with advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2015;139:553–8.
- [170] **van Lonkhuijzen L, Thomas G.** Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiother Oncol* 2011;98:287–91.

---

## Curiethérapie à débit pulsé après association radio-chimiothérapie dans les cancers du col utérin métastatiques

---

**Introduction:** Ce travail a permis d'évaluer la place du traitement locorégional associant radiothérapie externe et chimiothérapie concomitante (CCRT) suivie d'une curiethérapie guidée par l'image (CGI) dans les cancers du col utérin métastatiques en termes de contrôle local (CL), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG).

**Matériels et méthodes:** Toutes les données des patientes traitées de 2001 à 2020 à l'Institut Gustave Roussy ont été analysées. Les paramètres dosimétriques aux volumes cibles ainsi que la dose minimale reçue par les 2 cm<sup>3</sup> les plus exposés des organes à risques ont été recueillis. Les associations entre facteurs cliniques, thérapeutiques et la SG, la SSP et le CL ont été évaluées via le modèle de Cox.

**Résultats:** Au total, 164 patientes ont été retenues dans l'analyse. L'âge médian était de 52,8 ans (44,5-61,07). Une chimiothérapie première, concomitante et adjuvante a été administrée dans 19,5%, 94,5% et 26,8% des cas respectivement. Les estimations de la SG, de la SSP et du CL à 2 ans étaient respectivement de 72% IC95%(0,65-0,79), 54% IC95%(0,46-0,63) et 91% IC95%(0,86-0,96). En analyse multivariée, les patientes présentant une D<sub>90</sub> CTV HR supérieure à 80 Gy avaient une meilleure SG (HR=0,60 IC95% (0,36-0,99) p=0,04).

**Discussion:** Bien qu'elle présente des limites, cette étude rétrospective suggère qu'un traitement loco-régional devrait systématiquement être discuté même en cas d'atteinte métastatique.

**Conclusion:** La CGI des cancers du col de l'utérus métastatiques permet d'obtenir un taux de contrôle local satisfaisant, avec un impact de la dose délivrée en termes de SG.

**Mots clés :** *cancer du col de l'utérus, métastatique, curiethérapie, PDR, traitement loco-régional, effet dose-volume*

---

## Pulsed dose rate brachytherapy after chemoradiotherapy in metastatic cervical cancer

---

**Objective:** This study evaluated the place of locoregional treatment combining external radiotherapy and concomitant chemotherapy (CCRT) followed by image-guided brachytherapy (IGBT) in metastatic cervical cancer in terms of local control (LC), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

**Methods:** All data from patients treated from 2001 to 2020 at the Gustave Roussy institut were analyzed. Target volumes dosimetric parameters, as well as the minimum dose received by the 2 cm<sup>3</sup> most exposed organs at risk were collected. Associations between clinical and therapeutic factors and OS, PFS, and LC were evaluated using the Cox model.

**Results:** A total of 164 patients were included in the analysis. The median age was 52.8 years (44.5-61.07). Primary, concurrent, and adjuvant chemotherapy were administered in 19.5%, 94.5%, and 26.8% of cases, respectively. 2-year OS, PFS, and LC were 72% 95%CI (0.65-0.79), 54% 95%CI(0.46-0.63), and 91% 95%CI(0.86-0.96), respectively. In multivariate analysis, patients with a D<sub>90</sub> CTV HR greater than 80 Gy had better OS (HR=0.60 IC95% (0.36-0.99) p=0.04).

**Discussion:** Although limited, this retrospective study suggests that locoregional treatment should be systematically discussed even in case of metastatic stage.

**Conclusion:** IGBT of metastatic cervical cancer provides a satisfactory local control rate, with an impact of the delivered dose in terms of OS.

**Keywords :** *cervical cancer, metastatic, brachytherapy, PDR, locoregional treatment, dose-volume effect*