



HAL
open science

Preoperative high dose-rate brachytherapy for high-risk early-stage cervical cancer: long-term clinical outcome analysis

Pierre-Alexis Gauci

► **To cite this version:**

Pierre-Alexis Gauci. Preoperative high dose-rate brachytherapy for high-risk early-stage cervical cancer: long-term clinical outcome analysis. Human health and pathology. 2021. dumas-03773902

HAL Id: dumas-03773902

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03773902v1>

Submitted on 9 Sep 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.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Année universitaire 2020 – 2021

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

**Preoperative high dose-rate brachytherapy for high-risk early-stage
cervical cancer: Long-term clinical outcome analysis**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 3 septembre 2021 par

Pierre-Alexis GAUCI

Né le 7 août 1993 à Nice

Interne des Hôpitaux de Nice

Diplôme d'Études Spécialisées de Gynécologie-Obstétrique

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Président du jury

Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Assesseur

Monsieur le Docteur Daniel LAM CHAM KEE

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

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

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

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

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel



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

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

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



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

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

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



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

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

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



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

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

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



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

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

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

PROFESSEURS ASSOCIÉS

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

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

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



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR

FACULTÉ
DE MÉDECINE

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

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

PROFESSEURS HONORAIRES

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

M.C.U. Honoraires

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



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

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À mon Maître et Président du jury, Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de me soutenir dans mes projets depuis le début de mon internat. Je vous remercie de m'avoir encouragé dans le monde de la recherche en me facilitant la réalisation d'un master 2, et de m'avoir incité à élargir mes horizons en découvrant les mondes médical et scientifique outre-Atlantique. J'espère intégrer longtemps votre équipe, et suis certain que cette nouvelle étape sera tout aussi enrichissante.

À mon Maître et juge, Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement durant l'externat, qui a largement participé à mon choix de spécialité d'internat. Je vous remercie également pour les valeurs que vous m'avez inculquées lors du passage dans votre service en tant que jeune interne : la bienveillance à l'égard des patientes, la méthodologie dans l'organisation de votre emploi du temps, sans oublier la préservation des séances de sport. C'est un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail.

À mon Maître et juge, Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Je vous remercie pour l'accueil au sein de votre service, qui m'a permis d'appréhender l'oncologie sur un autre versant que celui exclusivement chirurgical. Vous m'avez immédiatement accompagné dans mon désir d'effectuer un travail de recherche, et avez su vous rendre très disponible et accessible pour me faire profiter de votre expertise. Je vous en suis extrêmement reconnaissant, et suis honoré que vous ayez accepté de juger ma thèse.

À mon Maître et Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Daniel LAM CHAM KEE

Je te remercie d'avoir dirigé ma thèse aussi efficacement, depuis l'aide quotidienne apportée au sein du service de radiothérapie pour les prémices de cette étude, jusqu'à sa soumission et ses multiples corrections pour lesquelles tu as montré ta disponibilité sans faille. Tu as su aiguïser ma curiosité sur de multiples enjeux de l'oncologie gynécologique, et as certainement participé à mon appétence pour cette discipline. Je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie à Clermont-Ferrand.

À l'équipe du CH de Cannes, qui m'a accompagné dans mes débuts

C'est au sein d'une ambiance quasi familiale que j'ai eu la chance de commencer mon internat, à vos côtés. Mes premières consultations, mes premiers accouchements, mes premiers blocs. Ces premiers mois sont capitaux pour démarrer du bon pied. Vous avez su très rapidement me guider vers le bon équilibre, et m'avez largement aidé à forger mes armes pour trouver le chemin qui me convient le mieux. C'était donc avec plaisir que je suis revenu me former en cours d'internat au détour de multiples gardes avant d'effectuer mes premières gardes de chef : au rythme d'un bloc par soir minimum pendant presque toutes mes gardes de sénior, vous avez su, sans détour, confirmer votre grande hospitalité... Merci !

À l'équipe de chirurgie du Centre Antoine Lacassagne

L'organisation de tout un service, en coopération permanente avec d'autres unités au service d'une seule et même cause : les patientes se battant contre le cancer. Votre efficacité restera pour moi un modèle de fonctionnement et d'organisation, de laquelle les patientes tirent un grand bénéfice dans leur combat souvent difficile. Merci pour ce que vous m'avez apporté.

Aux équipes de radiothérapie et d'oncologie médicale du Centre Antoine Lacassagne

Un chirurgien lâché dans un univers exclusivement médical. Votre bonne humeur et votre précieuse aide apportées chaque jour dans ces prises en charge loin des blocs opératoires m'ont permis d'aborder avec sérénité cet autre aspect des soins apportés aux patients.

À l'équipe de CGU et celle du bloc opératoire de Pasteur 2 du CHU de Nice

Au cœur de l'activité des urgences générales, j'ai eu la chance de travailler auprès de vous : des équipes le plus souvent jeunes et motivées, dévouées à la bonne prise en charge des patients.

À l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Nice, la maison-mère

Immédiatement en immersion au sein des urgences gynécologiques à mon arrivée, j'ai ensuite pu découvrir la multidisciplinarité et la complémentarité des équipes de chaque service : le service de gynécologie, bien plus qu'un service péri-opératoire où l'humanisme est ressenti dans les yeux de chaque soignant ; la salle de naissance, son anti-chambre au +2, et les services de maternité, depuis lesquels se déroule un ballet bien rôdé, nécessitant si souvent des pas d'improvisation que vous tous maîtrisez parfaitement ; le bloc opératoire, véritable orchestre composé de musiciens aux instruments si variés qui finissent toujours par s'accorder en parfaite harmonie ; les consultations, point d'entrée plus ou moins programmée du service. Je suis impatient de vous retrouver.

Au Professeur Bongain. Merci pour votre pédagogie. Vous m'avez fait profiter de vos précieux conseils, jusqu'à me faire progressivement confiance chaque lundi. À Cynthia, pour ta rigueur et ton objectivité, à Caroline pour ces discussions toujours enrichissantes et nos projets innovants, à Maxence pour ton humour (\$.E.) et tes séances pédagogiques, à Samir, Jellila, Mélanie, Marine, Elodie et Fanny. À Alexis pour ta pédagogie et tes séances de simulation toujours réalistes, à Christopher pour la transmission de ta passion de l'obstétrique et tes approches si intéressantes. À Justine et Emilie pour avoir fait naître en moi le goût de cette spécialité. À Vincent, Pauline, Audrey, Ines, Morgan, Delphine et Estelle.

À **Mathilde**, pour tes conseils et ton soutien indéfectible dès mon arrivée à l'Archet. Ta franchise, ton aide, ton sérieux et ta droiture font de toi une amie très précieuse. Marcus a sans aucun doute découvert la chance qu'il avait de t'avoir comme mère.

À **Camille**, mon binôme dès nos premiers pas en gynécologie. Avec Jonathan, vous avez largement dépassé le cadre professionnel pour être présents dans chaque grande étape de ma vie. Il me tarde de voir Galien grandir et suivre les traces de ses parents.

À **Carole**, la voix forte de la gynécologie. Je suis heureux de partager avec toi cette ligne d'arrivée, et j'ai hâte de découvrir la suite à tes côtés.

À **Antoine**, mi-homme, mi-surhomme, mi-pompier, mi-chanteur, mi-danseur, mi-sauveur. Le comique de répétition, tu ne t'en lasses pas, et ça tombe plutôt bien.

À **Marie**, ton ambition et ta persévérance sont un modèle de travail, ta gentillesse et ta loyauté sont un modèle d'amitié. Je suis heureux de t'avoir à mes côtés, et te souhaite le meilleur.

À Alix et Marianne, et nos futures escapades en montagne. À Héléna, Maréva, Alice, Geoffrey, Gary, Edouard, Caroline, Ilana, Christopher, Victoria, Camille L, Maelys, MC, Camille B. À Claire et Marion, le binôme de la tour. À Marie B, Clémence et Ségolène.

Aux futurs internes qui se lanceront dans cette riche spécialité.

À **Ben**, merci pour cette immersion en chirurgie viscérale, et tous ces moments mémorables. Aux équipes Canadiennes qui m'ont accueilli, à mes acolytes du Master 2 et à l'équipe BIPOA.

À **la famille Giraud** : Héléne, pour notre amitié née sur les bancs de la faculté, et Thomas qui t'a rapidement rejointe pour créer avec nous les fondations d'une amitié irremplaçable. Ce n'est pas étonnant que vos 2 petites merveilles s'épanouissent autant au quotidien.

À Estelle, Clara, Djé et Guillaume pour ces années de médecine et nos retrouvailles plus rares, mais tout aussi importantes.

À Héléne, Agathe, Justine, Benoit et Nico, mes plus vieux amis éparpillés partout en France.

À **la Montagne**, ses merveilles et ses dangers, elle me rappelle l'humilité nécessaire à ce métier.

À ma merveilleuse famille, une famille que je souhaite à chaque enfant que je vois naître

À Maman. Après m’ avoir porté sans interruption pendant 9 mois, tu m’ as porté à chaque instant de ma vie. Sachant toujours rester à la juste place, tu m’ as relevé chaque fois que nécessaire, tu m’ as encouragé à rêver, et permis le plus souvent d’ atteindre ces rêves. Merci pour ton aide si précieuse et ton amour au quotidien, merci pour ton encouragement sûrement décisif dans la voie de la gynécologie et surtout merci pour cette vie que tu as su m’ offrir.

À Papa. Merci pour les valeurs que tu m’ as transmises depuis mon enfance. Tu as fait naître en moi la passion de la médecine, en me montrant le dévouement que tu éprouves pour ton métier depuis que je suis tout petit. Merci pour tous ces moments que nous avons partagés, pour cette enfance que tu m’ as offerte, et pour l’ amour que tu éprouves chaque jour à mon égard. Tu es indéniablement le père dont je souhaite m’ inspirer à l’ avenir.

À mes frères et ma sœur, Edouard, Marc-Olivier, François-Xavier et Eléonore. Bien plus que des exemples, vous êtes les modèles dont je m’ inspire au quotidien pour chaque pan de ma vie. Les moments partagés avec vous créent des souvenirs mémorables, et les réunions de nous cinq se transforment toujours en événements inoubliables. Vous êtes le terreau de chacune de mes réussites, et je vous dois l’ accomplissement de ce travail.

À Marion. Ce travail conclut un long chapitre professionnel qui a vu naître en parallèle notre amour. Ayant permis notre rencontre au cours des premières années, il a pu observer l’ aide précieuse et le soutien indéfectible que tu m’ as apportés par la suite. Il a aussi assisté à l’ écriture de plusieurs autres heureux chapitres. Je suis fier de clôturer cette partie du livre à tes côtés, et d’ aborder un nouveau chapitre en te sachant auprès de moi au quotidien. Nous savoir unis pour la vie me fait me sentir le plus heureux.

À Nanou, pour nous avoir transmis cette force et cette vitalité au quotidien.

À Ati, pour nous avoir transmis le goût de l’ effort et de la droiture.

À Gabrielle, Patrick, Guillaume et Arnaud pour ces moments partagés en famille.

À Mamie Françoise, pour ces heureux souvenirs malheureusement trop peu nombreux.

À Joseph, et cet imaginaire que je me suis créé.

À ma famille de Toulouse, et ces moments rares mais si précieux.

À ma belle-famille. Merci pour l’ accueil et la confiance que vous m’ accordez.

À toutes ces femmes que j’ ai croisées, qui se sont confiées, que j’ ai soignées, et qui m’ ont tant appris. Merci.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU TRAVAIL DE THÈSE	16
INTRODUCTION	16
Généralités	16
Objectif de l'étude.....	17
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	18
RÉFÉRENCES	19
PARTIE II : ARTICLE SOUMIS	20
Annexe – Classification FIGO 2018 :	41
Le Serment d'Hippocrate	42

PARTIE I : PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU TRAVAIL DE THÈSE

INTRODUCTION

Généralités

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme au niveau mondial, avec environ 570 000 nouveaux cas en 2018 ¹. Près de la moitié des cancers du col utérin survient chez la femme de moins de 51 ans. La survie moyenne, tous stades confondus, est de 66% à 5 ans. Les dernières données françaises, en 2018, font état d'une couverture vaccinale contre l'HPV de seulement 23,7% chez les jeunes filles de 16 ans et d'une couverture du dépistage du cancer du col utérin de 60% ^{2,3}. Cela ne permet pas une réduction suffisante de l'incidence du cancer cervical utérin en France et en fait une pathologie toujours d'actualité. Initialement asymptomatique, le cancer du col se manifeste par des saignements spontanés ou post-coïtaux au stade localisé. Le diagnostic est réalisé par l'analyse histologique d'une biopsie cervicale. La stadification de ce cancer est déterminée selon la classification FIGO 2018 [Annexe] par la taille de la tumeur primitive, l'envahissement des structures adjacentes, le statut métastatique au niveau ganglionnaire et des organes à distance ⁴.

Dans les pays développés, environ 45% des cancers du col utérin sont diagnostiqués à un stade localisé, avec une survie globale à 5 ans de 92% ⁵. Malgré la récente classification FIGO, les modalités de prise en charge de ces cancers précoces restent controversées. Actuellement, 3 stratégies thérapeutiques peuvent être réalisées lors du diagnostic d'un cancer de stade IB1, IB2 ou IIA1 (classification FIGO 2018) :

- hystérectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien ;
- radiothérapie externe définitive (seule ou associée à une chimiothérapie) ;
- curiethérapie préopératoire suivie d'une chirurgie.

La radiothérapie externe associée ou non à la chimiothérapie sans chirurgie est le plus souvent réservée aux patientes non opérables. Bien que le traitement chirurgical premier reste le traitement de référence dans de nombreux centres et de nombreux pays, celui-ci nécessite une radiothérapie adjuvante dans environ 28% des cas en fonction des facteurs de risque postopératoires de rechute ^{6,7}. Ces critères postopératoires de mauvais pronostic correspondent aux critères de Sedlis et de Peters : taille tumorale, présence d'embolies lymphatiques, invasion stromale, envahissement lymphatique pelvien, marge de résection positive et envahissement

paramétrial auxquels est couramment ajouté le type histologique (adénocarcinome) ^{8,9}. Un traitement multimodal associant chirurgie et radiothérapie est la stratégie la plus morbide parmi les 3 possibilités de traitement décrites ci-dessus, augmentant considérablement les toxicités urinaires, digestives et gynécologiques ¹⁰. L'objectif d'un traitement par curiethérapie préopératoire est donc de diminuer le nombre de patientes présentant ces critères postopératoires de mauvais pronostic, limitant ainsi la nécessité d'un traitement adjuvant par radiothérapie et ses complications.

Historiquement, la curiethérapie était réalisée à bas débit (LDR) mais celle-ci a été progressivement remplacée par la curiethérapie à débit pulsé (PDR) et la curiethérapie à haut débit de dose (HDR) pour des raisons de radioprotection ¹¹. La curiethérapie PDR a l'avantage de simuler le LDR, notamment en termes de radiobiologie pour les cancers du col utérin mais nécessite plusieurs projecteurs de sources, une hospitalisation dans une chambre plombée adaptée et un personnel qualifié même de nuit. La curiethérapie HDR a l'avantage de délivrer la dose requise plus rapidement et ne nécessite qu'un seul projecteur de source pour traiter plusieurs localisations (peau, endomètre, prostate, col utérin, etc). Par ailleurs, les patients peuvent être hospitalisés dans des chambres conventionnelles, permettant des visites sans restriction et facilitant la radioprotection du personnel. Ainsi, la curiethérapie HDR est actuellement la modalité de traitement la plus répandue en Europe et seulement 16% des centres utilisent la curiethérapie PDR ¹². Cependant, très peu de données concernant l'application de la curiethérapie HDR préopératoire dans les cancers du col utérin de stade précoce sont disponibles dans la littérature, se limitant à des résultats préliminaires, ou à une étude publiée récemment mais avec un suivi des patientes de seulement 3 ans.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de rapporter les résultats oncologiques et de toxicité à long terme après un traitement par curiethérapie préopératoire suivie d'une chirurgie pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Objectif : Rapporter les résultats oncologiques et de toxicité à long terme de la curiethérapie à haut débit de dose (HDB) suivie d'une chirurgie dans le traitement du cancer du col utérin de stade précoce.

Méthodes : De 2005 à 2019, toutes les patientes traitées par HDB préopératoire au Centre Antoine Lacassagne pour un cancer du col de l'utérus de stade précoce (IB1-IB2-IIA - FIGO 2018) avec des facteurs de risque de rechute locale ont été incluses. La HDB a été réalisée suivie d'une hystérectomie. Les résultats oncologiques et de toxicité ont été évalués prospectivement.

Résultats : Nous avons identifié 61 patientes avec un suivi médian de 84 mois. Une réponse histologique complète a été observée chez 46 patientes (75,4%). Six patientes (9,8%) ont présenté une récurrence, dont 4 rechutes locales (6,6%) et 2 décès (3,3%) dus au cancer. Les survies à 5 ans sans rechute locale, ganglionnaire et métastatique étaient respectivement de 94% [IC 95% : 87-100%], 96% [IC 95% : 90-100%] et 93% [IC 95% : 86-100%]. La survie globale à 5 ans était de 98% [IC 95% : 95-100%]. Aucune toxicité aiguë de grade ≥ 3 n'a été observée et 3 patientes (4,9%) ont présenté une toxicité aiguë de grade 2. Une patiente a présenté une toxicité digestive tardive de grade 4 et 6 patientes ont présenté une toxicité tardive de grade 2. Seule une patiente présentait encore une toxicité de grade 2 après 9 ans de suivi.

Conclusion : A notre connaissance, nous rapportons le plus long suivi d'une cohorte de HDB préopératoire. Avec des résultats oncologiques similaires et une morbidité moindre par rapport à une chirurgie première suivie ou non d'une radiothérapie, la HDB avant hystérectomie peut être considérée comme une option thérapeutique pour les cancers du col de l'utérus de stade précoce présentant des facteurs de mauvais pronostic.

RÉFÉRENCES

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;8(2):e191–e203.
2. Fonteneau L. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018 / Evolution of human papillomavirus vaccination coverage in France – 2008-2018. 7.
3. Dépistage du cancer du col de l’utérus : données 2016-2018.
4. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(1):129–135.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. 2020;
6. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–1904.
7. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(6):619.e1-619.e24.
8. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*. 1999;73(2):177–183.
9. Peters WA, Liu PY, Ii RJB, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. 8.
10. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet*. 1997;350(9077):535–540.
11. Hannoun-Levi J-M, Chand-Fouche M-E, Gautier M, et al. Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: Dose–volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome. *Brachytherapy*. 2013;12(2):148–155.
12. Balgobind BV, Koedooder K, Ordoñez Zúñiga D, et al. A review of the clinical experience in pulsed dose rate brachytherapy. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150310.

PARTIE II : ARTICLE SOUMIS**Preoperative high dose-rate brachytherapy for
high-risk early-stage cervical cancer:
Long-term clinical outcome analysis****Highlights**

- There is no consensual treatment for early-stage cervical cancer (ESCC) especially with local relapse risk factors.
- Primary radical hysterectomy is followed by radiotherapy in about 28 % of cases.
- High dose-rate brachytherapy (HDB) is the most common brachytherapy technique used worldwide but with very few data as pre-operative treatment.
- HDB followed by surgery results in less toxicities, but similar oncological outcomes compared to primary surgery with more or less adjuvant radiotherapy.
- Preoperative HDB could be considered as a valid option for poor prognosis ESCC.

L'article a été soumis dans la revue médicale *Journal of Gynecologic Oncology* (IF : 4.401).

Abstract

Objective: To report long-term oncological and toxicity outcomes after high dose-rate brachytherapy (HDB) followed by oncologic surgery for patients with early-stage cervical cancer.

Methods: From 2005 to 2019, all patients treated with preoperative HDB at Antoine Lacassagne Cancer Center for early-stage (IB1-IB2-IIA - FIGO 2018) cervical cancer with local relapse risk factors were included. HDB was performed followed by hysterectomy. Oncological and toxicity outcomes were evaluated prospectively.

Results: We identified 61 patients, with a median follow-up of 84 months. Post-hysterectomy complete pathological response was observed in 46 patients (75.4%). Six patients (9.8%) experienced recurrence, including 4 local relapses (6.6%), and 2 deaths (3.3%) due to cervical cancer. Five-year local, nodal and metastatic relapse-free survivals were 94% [IC 95%: 87 - 100%], 96% [IC 95%: 90 - 100%] and 93% [IC 95%: 86 - 100%] respectively. Five-year overall survival was 98% [IC 95%: 95 - 100%]. No grade ≥ 3 acute toxicity was observed, and 3 patients (4.9%) experienced grade 2 acute toxicity. One patient presented grade 4 late digestive toxicity, and 6 patients had grade 2 late toxicity. Only one patient still had grade 2 toxicity, after 9 years follow-up.

Conclusion: We are reporting the longest follow-up of a preoperative HDB cohort. With similar oncological outcomes and less morbidity compared to primary surgery treatment followed with or without adjuvant radiotherapy, HDB followed by hysterectomy can be considered as a valid therapeutic option for early-stage cervical cancers with poor prognostic factors.

Key words: cervical cancer, risk factors, radical hysterectomy, high dose-rate brachytherapy, toxicity

Abbreviations:

BT: brachytherapy

CTCAE: common terminology criteria for adverse events

DFS: disease-free survival

EQD2: equivalent dose at 2 grays

ESGO: European Society of Gynecological Oncology

ESP: European Society of Pathology

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HDB: high dose-rate brachytherapy

HR-CTV: high-risk clinical target volume

IR-CTV: intermediate-risk clinical target volume

LDB: low dose-rate brachytherapy

LND: lymph node dissection

LRFS: local relapse-free survival

LVI: lymphovascular invasion

MRFS: metastatic relapse-free survival

MRI: magnetic resonance imaging

NRFS: nodal relapse-free survival

OAR: organs at risk

OS: overall survival

PDB: pulsed dose-rate brachytherapy

PET-scan: 18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scan

pt: patient

pts: patients

SS: specific survival

Introduction

Cervical cancer is the fourth most frequent female cancer in the world, with 570 000 new cases diagnosed in 2018 [1]. With widespread screening, about 45% of patients are diagnosed at a localized stage, for which 92% five-year survival is observed [2]. However, management of early-stage cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] IB1 to IIA1) is currently controversial, and did not change with the FIGO 2018 classification [3]. Currently, 3 therapeutic strategies are commonly described: (a) radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection (LND); (b) definitive external beam radiotherapy (alone or associated with chemotherapy); (c) preoperative brachytherapy (BT) followed by surgery [4–7].

While surgery remains the treatment of choice for early-stage cervical cancer, radical hysterectomy is associated with adjuvant radiotherapy in around 28% of cases, notably for patients with poor postoperative prognostic factors [8,9]. Because this radio-surgical treatment increases toxicities preoperative BT was proposed as a neoadjuvant approach to avoid adjuvant external beam radiotherapy [10]. Low dose-rate BT (LDB) was widely used but is no longer available [11–13]. Recent studies reported convincing results after preoperative pulsed dose-rate BT (PDB) [14–17]. High dose-rate BT (HDB) is actually the most widely used technique, but there are very few data available on preoperative HDB with only preliminary results based on a small cohort and short follow-up or one single center study with only 3 years of follow-up [18–20].

In this study, we seek to report long-term oncological and toxicity outcomes after preoperative HDB followed by oncologic surgery for patients with early-stage cervical cancer.

Material and methods

This is an observational, retrospective, single-center study performed in Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France, which analyzed oncological outcome and late toxicities for patients with early-stage cervical cancer treated by HDB followed by surgery. This study was approved by the gynecologic board of Antoine Lacassagne Cancer Center. Before data collection, the consent of all patients was obtained. In accordance with the current legislation, data collection was registered at the National Health Data Hub under the number MR-2319130120.

Patient and tumor characteristics

All patients presenting an early-stage cervical cancer associated with local relapse risk factors were offered preoperative HDB [18]. Clinical stages were IB1 and IIA according to FIGO 2009 [21] or stages IB1, IB2 and IIA according to FIGO 2018 [3]. Tumor size ≥ 2 cm and/or adenocarcinoma histologic subtype and/or lymphovascular invasion (LVI) were considered as poor prognostic factors for local recurrence [22,23].

Due to the heterogeneity of tumor size evaluation, measurements were based on the largest size observed by clinical examination and/or pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and/or pathology examination in case of initial conization.

Treatment

Brachytherapy

HDB was performed on Monday morning, in the operating theater, under general anesthesia, using the Nice Gynecologic Applicator allowing simultaneous intracavitary uterovaginal and interstitial implant as previously described [18]. A post-implant computed tomography scan was used for delineation in accordance with the GYN GEC-ESTRO working group recommendation and planning [24]. High-risk clinical target volume (HR-CTV) comprised the gross tumor volume at the time of diagnosis and the whole cervix. Intermediate-risk CTV (IR-CTV) encompassed different safety margins around the HR-CTV. We outlined the vaginal cylinder assuming a vaginal wall thickness of 5 mm and a margin of 5 mm in the lateral direction (from the interstitial needles and in the left and right directions on coronal view). Organs at risk (OAR) (bladder, rectum, bowel) were delineated.

The first fraction was delivered on Monday afternoon. Then, the remaining fractions were delivered twice a day, 6 hours apart, from Tuesday to Friday, up until 2012, and then from Tuesday to Thursday in order to reduce patient hospitalization time. Dose-volume adaptation by dwell location and time variation was manually achieved using graphical optimization (Plato; Nucletron BV, Veenendaal, The Netherlands until 2013; OncentraBrachy, Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden from 2013 to 2018; Sagiplan from Eckert and Ziegler, Bebig company, Berlin, Germany from 2018 until now). Up until 2012, the standard prescription dose was 39 Gy in 9 fractions (EQD2 $_{\alpha\beta 10}$ 47 Gy and EQD2 $_{\alpha\beta 3}$ 59 Gy), then changed to 37 Gy in 7 fractions (EQD2 $_{\alpha\beta 10}$ 48 Gy and EQD2 $_{\alpha\beta 3}$ 62 Gy) over 4 consecutive days (reduction of patient hospitalization time). A first fraction of 7 Gy was delivered on

Monday afternoon (EQD2 $\alpha\beta_{10}$ 10 Gy and EQD2 $\alpha\beta_3$ 14 Gy), the remaining dose of 32 Gy in 8 fractions or 30 Gy in 6 fractions were delivered from Tuesday to Thursday/Friday twice a day, 6 hours apart. The dose was prescribed in accordance with the reference isodose, which was considered as the isodose encompassing the delineated HR-CTV receiving 100% of the prescribed dose. The graphical optimization was performed to accept no more than 100% of the prescribed dose delivered to 2 cc of the OAR. The equivalent dose at 2 Gy (EQD2) was calculated for $\alpha\beta_{10}$ (tumor) and $\alpha\beta_3$ (normal tissues) for each fractionation.

Surgery

After a minimal time interval of 1 month after HDB, surgery consisted in a radical hysterectomy, based on Querleu-Morrow classification [25] (from type A: limited radical hysterectomy, to type D: laterally extended resection), with bilateral salpingo-oophorectomy. Bilateral pelvic lymph node dissection (LND) was also performed if not done before HDB. Laparoscopic or open approach and hysterectomy type depended on surgeons' judgment and institution. No intrauterine manipulator was used, and no uterine morcellation was performed.

Post-surgical treatment

Adjuvant therapy was considered in case of positive LND, positive margins, and parametrium involvement in the final pathological result [4]. It consisted of a concomitant chemo-radiotherapy initiated in the weeks following surgery.

Follow-up

Patients were assessed 1 month after HDB and before surgery by the radiation oncologist. Then, surveillance was performed alternately by the gynecologist surgeon and the radiation oncologist every 3 months during the first 2 years, every 6 months until 5 years, and then annually.

Failure was defined as any new oncological events related to cervical cancer progression. Oncological events were defined as follows: local (central pelvic failure) and/or nodal (pelvic or para-aortic nodal failure) and/or metastatic recurrence (nodes other than pelvic or para-aortic and/or distant organs) [3].

Urinary, digestive and gyneco-sexual toxicities were prospectively recorded based on the standardized Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0/4.0, of the National Cancer Institute. Acute (within the first 3 months following BT), and late (after 3 months) toxicities were analyzed.

Statistical analysis

Qualitative data are presented as absolute and relative frequencies and are compared according to the Chi2 test or Fisher exact test in case of non-compliance with Chi2 test requirements. Quantitative data are presented as mean +- standard deviation or median and range are compared by using Student's t-test or Wilcoxon test in case of non-compliance with Student's test requirements. Censored data were defined as between the BT starting date and the event onset date: local recurrence-free survival (LRFS), nodal recurrence-free survival (NRFS), metastatic disease-free survival (MDFS), disease free survival (DFS: local, nodal, metastatic recurrences as well as death due to cervical cancer and to any causes), specific survival (SS: death due to cervical cancer) and overall survival (OS: deaths due to any cause). These data are graphically presented using Kaplan Meier's curves. Survival curves are compared by Log-Rank test. To identify prognostic factors for oncological outcome, univariate and multivariate Cox models were planned. All statistical analyses were two-sided and a p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant. All calculations were made on R.3.6.1 software.

Results

Patients and tumors

From September 2005 to December 2019, 61 pts (patients) were retrospectively analyzed. Patient and tumor characteristics were summarized in **Table 1**. Median age was 48 years [32 - 78]. According to FIGO 2018, 41 pts (67.3%) were classified as IB2. Median tumor size was 22 mm [13 - 40]. Histological type was mainly squamous cell carcinoma (68.9%). Poorly differentiated tumors represented 27.9% of the cohort. Lymphovascular invasion was observed in 24.6% of the cases. Before HDB, 57 pts (93.4%) had MRI, and 34 pts (55.7%) had 18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scan (PET-scan) for patients screening.

Treatment

Brachytherapy

The median delivered dose was 37 Gy [34 - 43] in 8 fractions [7 - 10] (**Table 1**). All pts have been successfully implanted according to the procedure previously described [18]. The median EQD_{2αβ10} D_{90HR-CTV} was 51 Gy [46 – 58] and the median EQD_{2αβ3} D_{2cc} for organs at

risks were 39 Gy [24 – 47], 21 Gy [8 – 37], 31 Gy [9 – 47] for bladder, rectum and bowel respectively.

Surgery

Median time interval between HDB and hysterectomy was 7 weeks [4 - 14]. Characteristics of surgical procedure are detailed in **Table 1**. In our cohort, only one pt (1.6%) did not undergo pelvic LND (elderly woman). Among the remaining pts, pathological pelvic LND was performed before HDB for 31 pts (50.8%) and at the time of hysterectomy for 29 pts (47.5%). In the group of preoperative LND, 2 pts were enrolled in the SENTICOL II phase 3 trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01639820).

Histological analysis

Post-hysterectomy complete pathological response was observed in 46 pts (75.4%). Among the 15-remaining pts, residual tumor size was greater than 10 mm in 5 pts (8.2%). These latter patients were all initially classified as stage IB2 (FIGO 2018), with mainly adenocarcinoma (3/5 pts). Clear margins were obtained in 100% of cases.

The median number of dissected nodes after lymphadenectomy (before or after HDB) was 11 [0 - 28]. The 2 pts enrolled in the SENTICOL II trial had a negative sentinel node biopsy. Two pts had pelvic lymph node involvement detected at the time of hysterectomy.

Post-surgical treatment

Because there was no pt with positive margins or parametrial invasion, the only pts who had adjuvant chemo-radiotherapy were the 2 pts with pelvic lymph node invasion found during surgical treatment.

Oncological outcome

After a median follow-up of 84 months [9 - 164], 6 pts (9.8%) experienced oncological events. The leading oncological event was local recurrence for 4 pts (including 1 pt with concomitant local and metastatic relapse) and metastatic recurrence for 2 pts (including 1 pt with concomitant nodal and metastatic relapse) (**Table 2**). In our cohort, we observed 2 deaths, both of them due to cervical cancer.

Five-year LRFS, NRFS, MDFS rates were 94% [IC95% 87 - 100], 96% [IC95% 90 - 100] and 93% [IC95% 86 - 100] respectively. Five-year DFS, SS and OS rates were 90% [IC95% 82 - 99], 98% [IC95% 95 - 100] and 98% [IC95% 95 - 100] respectively (**Figure 1**).

In univariate analysis, adenocarcinoma histology subtype was considered the only independent prognostic factor for residual tumor ($p = 0.04$).

Toxicity

Grade 2 and higher toxicities are summarized in **Table 3**. No grade ≥ 3 acute toxicity was observed. Three pts (4.9%) experienced grade 2 acute toxicity: urinary (2 pts, 3.3%); digestive and gynecosexual (1 pt, 1.6%). Twenty-three pts (37.7%) reported grade 1 acute toxicity.

One pt presented grade 4 late toxicity (bowel perforation occurring 38 months after adjuvant radiochemotherapy). Six pts (9.8%) reported grade 2 late toxicities: urinary (3 pts, 4.9%); digestive (1 pt, 1.6%) and gynecosexual (3 pts, 4.9%). One pt experienced both urinary and gynecosexual late grade 2 toxicity. Late urinary, digestive and gynecosexual grade 1 toxicities were observed in 31.1%, 11.5% and 24.6% respectively. Fifty percent of the pts completely recovered during the follow-up period, while 1 pt (1.6%) still had grade 2 urinary and gynecosexual toxicities according to the latest news after 9 years.

Discussion

In May 2018, the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), and the European Society of Pathology (ESP) jointly developed guidelines in order to improve the quality of care for women with cervical cancer [4]. Primary radical hysterectomy remains the gold standard treatment for early-stage cervical cancer and the most used approach across Europe and worldwide, especially for actual stage IB1 FIGO 2018 cervical cancer [26]. After radical hysterectomy, radiotherapy with or without chemotherapy is considered in case of the following poor prognostic factors: multiple risk factors according to Sedlis et al. (primary tumor size, LVI, and depth of stromal invasion, histology subtype (adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma), close or positive surgical margins and parametrial invasion [4,22,23,27–30]. However, this combined radio-surgical treatment exposes the patient to a higher risk of complication, enforcing the consideration of BT as a neoadjuvant option [4,6,10,22].

Preoperative BT series reported less grade 2 or higher toxicities compared to hysterectomy with adjuvant radiotherapy studies (10% versus 59% respectively) (**Table 4**). In our population, late toxicity appears much lower than with the surgical treatment with

radiotherapy, with 8% grade 2 and 2% grade ≥ 3 toxicities, versus 53% and 6% respectively. This lower morbidity seems to be at least similar to that observed in series with preoperative LDB or PDB (**Table 5**): about 12% and 6% of grade 2 and 3 late toxicity respectively [12,16,20,24,31]. Meanwhile, the toxicity in our study was transient: half of the patients experienced complete resolution of symptoms, and the induced toxicity did not improve over time in only one patient. The most frequent late toxicity in our study was grade 1 in half of the patients and the late toxicities grade ≥ 2 were similar to other studies. Our one grade 4 late toxicity happened 38 months after adjuvant radiochemotherapy with bowel perforation. While it is difficult to conclude that this severe late toxicity was a direct consequence of our treatment due to the localization of the bowel perforation, it illustrates the need to avoid adjuvant treatment if possible. A recent preoperative HDB study reported no needed adjuvant therapy when LND was performed before preoperative HDB [20]. In our study, the 2 pts who required adjuvant radiotherapy did not undergo pre-treatment LND assessment and therefore, this adjuvant treatment can be avoided with proper tumor staging before treatment. Meanwhile, as our study started in 2005. So, the most frequent radical hysterectomy was type C even though recent studies showed similar oncological outcomes and less toxicity with type A hysterectomy [31,32]. This can also be applied to all published studies, meaning that the actual toxicity rate could be even lower.

Even though there was no randomized trial with direct comparison between the different treatment options, the combination of preoperative BT and surgery provides comparable oncological outcomes compared to surgery associated more or less with adjuvant radiotherapy (**Table 5**) [10,32,33]. In our study, we report 5-year OS and 5-year LRFS (98% and 95% respectively) similar to the surgical series with the exception of Van Den Akker's study (64% and 89% respectively), probably due to a population with worse prognostic criteria [10,32–34]. When comparing our results to other studies with preoperative BT (either LDB, PDB or HDB), patients and tumor characteristics as well as oncological outcomes were similar, as reported in **Table 4** [12,13,16]. A complete pathological response was obtained in about 70% of patients except for Vizkeleti et al. where the prescription dose was too low [19]. In LDB or PDB series, the most frequent prescribed dose was 60 Gy. In our study, the EQD_{2 $\alpha\beta$ 10} prescribed dose was 47 Gy, leading to 75% complete pathological response. This 20% reduction of EQD₂ prescribed dose does not seem to be deleterious regarding tumor sterilization. Our 5-year LRFS and OS were similar to other preoperative BT apart from Ngo et al. with 81% for LRFS and 83 % OS at 5 years due in part to the rate of nodal involvement (18%) observed in their cohort [12].

As most studies used FIGO 2009 classification (which included tumors IB1 and IB2 FIGO 2018 classification), some authors proposed a cutoff value for tumor size correlated with poorer prognosis so as to identify patients who would not benefit from surgery only. Escande et al. reported that tumor size ≥ 3 cm was correlated with poorer disease-free survival ($p = 0.003$) [13]. Landoni et al. proposed primary chemoradiation treatment over 3 or 4cm, depending on stroma ring involvement while Hwang et al. recently considered a cutoff value of 2.7cm [6,35]. Based on a large randomized study, Ryu et al. identified a model in which the presence of any 2 factors (tumor size, stromal invasion, lymphovascular space invasion and histology) may predict recurrence in patients treated with primary radical hysterectomy [23]. In our study, we included all IB1 FIGO 2009 classification patients, even with tumor size of less than 2cm but with other poor prognosis factor. We did not find any prognosis factor correlated to oncological outcomes in univariate or multivariate analysis (except adenocarcinoma histology sub-type for local relapse in univariate analysis). In our cohort, all relapses occurred for tumor size < 3 cm even though we know that there is heterogeneity in tumor size measurement [36].

Ramirez et al. reported the superiority of open surgery versus minimally invasive radical hysterectomy in terms of LRFS, DFS and OS, while there was no difference in quality of life [8]. This trend was also observed in our study where all recurrences but one appeared in the minimally invasive radical hysterectomy group, but this result was not statistically significant ($p = 0.30$). Cusimano and al. reported that there may be a subset of patients with microscopic early-stage disease (stage IA, FIGO 2018) for whom minimally invasive radical hysterectomy remains safe [9]. In our study, 75% of the patients had no residual tumor after HDB and we observed too very few oncological events to reach any significant conclusion. One hypothesis also discussed by Varela Cagetti et al. is that tumor response to preoperative HDB (especially good or complete response after BT) would allow safe minimally invasive radical hysterectomy without deleterious impact on survival although additional studies are required to confirm this data [20].

This study has several limitations. It is a retrospective, single center study with a small sample size, in which patient inclusion started in 2005. This can be explained by the fact that few patients meet the inclusion criteria, but our population was comparable to other preoperative BT studies. Types of radical hysterectomy, frequency or modality of imaging were also heterogeneous as not all patients had MRI or PET-scan at diagnosis. This is explained by

the fact that the Antoine Lacassagne Cancer Center is a reference cancer institution that treats patients from various centers.

However, to our knowledge, we are reporting the longest follow-up of a preoperative HDB cohort with long-term oncological outcome and toxicity analysis. Compared to historical preoperative LDB/PDB series, our study yielded similar results in terms of local control and OS, with a very encouraging toxicity profile.

Conclusion

HDB followed by hysterectomy appears to be an equally effective oncological treatment with less morbidity compared to surgical treatment first for early-stage cervical cancers with poor prognostic factors. Even if a larger cohort of patients is warranted within a randomized controlled trial, preoperative HDB can be considered as a valid and safe therapeutic option.

Table 1: Patient and tumor characteristics and treatment-related data.

	N	% / [min - max]
Median age (years)	48	[32 - 78]
Body Mass Index (kg/m²)	22	[16 - 35]
Diabetic	2	3.3
High blood pressure	5	8.2
Smoking status		
Not smoker	34	55.8
Active smoker	20	32.8
Weaned smoker	5	8.2
Unknown	2	3.2
Stage (FIGO 2009)		
IB1	60	98.4
IIA	1	1.6
Stage (FIGO 2018)		
IB1	18	29.5
IB2	41	67.3
IB3	1	1.6
IIA	1	1.6
Median largest tumor size (mm)	22	[13 - 40]
Histological type		
Squamous cell carcinoma	42	68.9
Adenocarcinoma	17	27.9
Mixed	2	3.2
Tumor differentiation		
Well differentiated	17	27.9
Moderately differentiated	11	18.0
Poorly differentiated	17	27.9
Unknown	16	26.2
Lymphovascular space invasion		
Yes	15	24.6
No	46	75.4
Median HDB delivered dose (Gy)	37	[34 - 43]
Median number of fractions	8	[7 - 10]
Median time interval between HDB/Surgery (weeks)	7	[4 - 14]
Surgical approach		
Laparoscopic	38	62.3
Open surgery	23	37.7
Hysterectomy class		
Type A	11	18.0
Type B	12	19.7
Type C	29	47.5
Unknown	9	14.8
Lymphadenectomy		
Before brachytherapy	31	50.8
During hysterectomy	29	47.6
No	1	1.6
Residual tumor		
No	46	75.4
≤ 10mm	10	16.4
Median ≤ 10mm	2.5	[1 - 10]
> 10mm	5	8.2
Median > 10mm	30	[18 - 40]

Table 2: Characteristics and treatment of patients who experienced local recurrence.

Pt	FIGO 2018	T. size (mm)	Histo .	Tumor diff.	Surgical approach	Residual tumor (mm)	Time to first event (months)	Type of first event	Adjuvant therapy
A	IB1	10	SCC	well	laparoscopic	no	50	L	RCT
B	IB1	5	SCC	moderately	laparoscopic	no	12	L	RCT
C	IB2	26	SCC	well	laparoscopic	no	15	L + M	RCT
D	IIA	27	ADK	unknown	laparoscopic	1	114	L	Surgery
E	IB2	27	SCC	well	open surgery	no	35	N + M	CT
F	IB1	18	ADK	poor	laparoscopic	10	17	M	CT

Pt: patient; T. size: tumor size; Histo.: histology; Tumor diff.: tumor differentiation; SCC: squamous cell carcinoma; ADK: adenocarcinoma; L: local recurrence; N: nodal recurrence; M: metastatic recurrence; RCT: radiochemotherapy; CT: chemotherapy.

Table 3: Total number of acute (≤ 3 months after HDB) and late toxicities (> 3 months HDB). Total number toxicities reported at the last follow-up (patients could experience more than one complication).

	Toxicities	Grade 2	Grade 3	Grade 4	TOTAL
Acute	Urinary	2	0	0	2
	Digestive	1	0	0	1
	Gyneco-sexual	1	0	0	1
	TOTAL	4	0	0	4
Late	Urinary	3	0	0	3
	Digestive	1	0	1	2
	Gyneco-sexual	3	0	0	3
	TOTAL	7	0	1	8
Last FU	Urinary	0	0	0	0
	Digestive	0	0	0	0
	Gyneco-sexual	1	0	0	1
	TOTAL	1	0	0	1

HDB: high dose-rate brachytherapy; Last FU: Last follow-up

Table 4: Comparative analysis of oncological outcome and late toxicity after neoadjuvant brachytherapy according to the brachytherapy dose-rate (LDB, PDB, HDB) in literature.

First author	Nb	MFU (months)	BT dose- rate	Dose (Gy)	#F	#d	Resid. tumor	5-y LRFS	5-y OS	LT G2-G3	LT G3
Ngo et al. (12)	257	122	LDR	60	-	-	44%	81%	83%	10%	3%
Escande et al. (13)	182	63,6	LDR/PDR	60	-	-	30%	96%	92%	-	0%
Haie-Meder et al. (11)	39	52,8	LDR	60	-	-	36%	94%*	94%*	10%	0%
Lacorre et al. (31)	74	-	LDR	60	-	-	18%	-	92%	5%	4%
Uzan et al. (15)	162	39	PDR	60	-	-	25%	-	95%	-	13%
Bataille et al. (16)	80	80,4	PDR	60	-	-	24%	99%	88%	46%	13%
Escande et al. (14)	77	46,8	PDR	60	-	-	30%	-	85%	-	8%
Lamblin et al. (17)	20	39	PDR	68	-	-	35%	-	-	-	35%
Varela Cagetti et al. (20)	70	37	HDR	45	9	5d	20%	98%**	97%**	-	7%
Vízkeleti et al. (19)	70	29	HDR	16	2	2w	74%	96%	85%	-	-
Hannoun-Levi et al. (18)	32	24	HDR	39	9	5d	12%	100%	100%	-	0%
Present study	61	84	HDR	39	9	5d	25%	95%	98%	10%	2%
				37	7	4d					

Nb: number of patients; MFU: median follow-up (months); BT: brachytherapy; #F: number of fractions; #d: number of days; Resid. tumor: residual tumor; 5-y LRFS: 5-year local relapse-free survival; 5-y OS: 5-year overall survival; LT G2-3: late toxicity grade 2 and 3; LT G3: late toxicity grade 3; LDR: low dose-rate BT; PDR: pulsed dose-rate BT; HDR: high dose-rate BT.

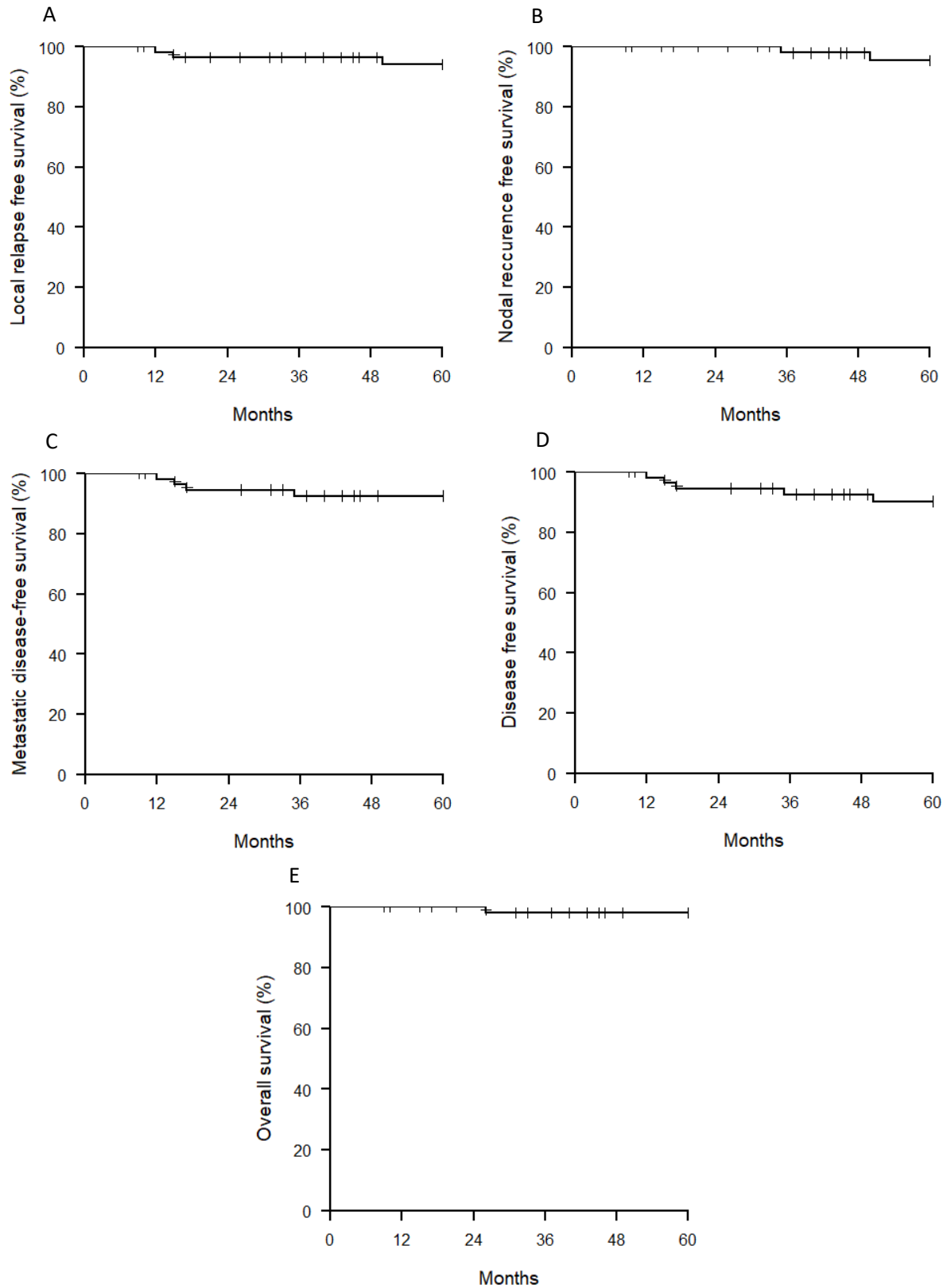
* at 4 years; ** at 3 years

Empty cells correspond to unavailable data

Table 5: Comparative analysis of oncological outcome and late toxicity after primary surgery with or without adjuvant therapy in literature.

First author	Nb	MFU (months)	Open surg.	MF hyst. type	5-y LRFS	5-y DFS	5-y OS	LT G2-3	LT G3	Adjuvant therapy
Lamblin et al. (17)	25	45	20%	B	-	-	-	-	8%	0%
Landoni et al. (32)	62	280	100%	A	-	-	85%	45%	-	69%
	63	280	100%	C	-	-	95%	84%	-	55%
Pellegrino et al. (30)	101	30	0%	C	-	-	-	-	-	24%
Spirtos et al. (33)	78	67	0%	C	99%	90%	94%	-	-	9%
Sedlis et al. (22)	137	60	-	C	-	-	-	-	7%	93%
	140	60	-	C	-	-	-	-	2%	0%
Doll et al. (10)	169	52	-	-	-	92%	100%	-	-	20%
Van Den Akker et al. (34)	154	115	-	C	89%	58%	64%	49%	8%	100%

Nb: number of patients; MFU: median follow-up (months); Open surg.: open surgery; MF hyst. type: most frequent hysterectomy type (Querleu-Morrow classification); 5-y LRFS: 5-year local relapse-free survival; 5-y DFS: 5-year disease-free survival; 5-y OS: 5-year overall survival; LT G2-3: late toxicity grade 2 and 3; LT G3: late toxicity grade 3; empty cells correspond to unavailable data



Figures 1: Survival rates after high dose-rate brachytherapy followed by hysterectomy using Kaplan-Meier method. A= 5-year overall survival, B= 5-year disease-free survival, C= 5-year local relapse-free survival, D= 5-year nodal relapse-free survival, E= 5-year metastatic relapse-free survival.

References:

- [1] M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni, S. de Sanjosé, M. Saraiya, J. Ferlay, F. Bray, Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, *Lancet Glob. Health.* 8 (2019) e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).
- [2] American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2020*, (2020). <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
- [3] N. Bhatla, D. Aoki, D.N. Sharma, R. Sankaranarayanan, Cancer of the cervix uteri, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 143 (2018) 22–36. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
- [4] D. Cibula, R. Pötter, F. Planchamp, E. Avall-Lundqvist, D. Fischerova, C. Haie Meder, C. Köhler, F. Landoni, S. Lax, J.C. Lindegaard, U. Mahantshetty, P. Mathevet, W.G. McCluggage, M. McCormack, R. Naik, R. Nout, S. Pignata, J. Ponce, D. Querleu, F. Raspagliesi, A. Rodolakis, K. Tamussino, P. Wimberger, M.R. Raspollini, The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer, *Radiother. Oncol.* 127 (2018) 404–416. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003>.
- [5] C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Ann. Oncol.* 28 (2017) iv72–iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
- [6] F. Landoni, A. Colombo, R. Milani, F. Placa, V. Zanagnolo, C. Mangioni, Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update, *J. Gynecol. Oncol.* 28 (2017) e34. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e34>.
- [7] N. Bansal, T.J. Herzog, R.E. Shaw, W.M. Burke, I. Deutsch, J.D. Wright, Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201 (2009) 485.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.015>.
- [8] P.T. Ramirez, M. Frumovitz, R. Pareja, A. Lopez, M. Vieira, R. Ribeiro, A. Buda, X. Yan, Y. Shuzhong, N. Chetty, D. Isla, M. Tamura, T. Zhu, K.P. Robledo, V. Gebiski, R. Asher, V. Behan, J.L. Nicklin, R.L. Coleman, A. Obermair, Minimally Invasive versus

Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer, *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) 1895–1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>.

[9] M.C. Cusimano, N.N. Baxter, L.T. Gien, R. Moineddin, N. Liu, F. Dossa, K. Willows, S.E. Ferguson, Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 221 (2019) 619.e1-619.e24. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.009>.

[10] K.M. Doll, E. Donnelly, I. Helenowski, L. Rosenbloom, W. Small, J.C. Schink, J.R. Lurain, Radical Hysterectomy Compared With Primary Radiation for Treatment of Stage IB1 Cervix Cancer, *Am. J. Clin. Oncol.* 37 (2014) 30–34. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31826103d0>.

[11] C. Haie-Meder, C. Chargari, A. Rey, I. Dumas, P. Morice, N. Magné, DVH parameters and outcome for patients with early-stage cervical cancer treated with preoperative MRI-based low dose rate brachytherapy followed by surgery, *Radiother. Oncol.* 93 (2009) 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.05.004>.

[12] C. Ngô, S. Alran, C. Plancher, V. Fourchette, P. Petrow, M. Campitelli, S. Batwa, X. Sastre, R.J. Salmon, A. de la Rochefordière, Outcome in early cervical cancer following preoperative low dose rate brachytherapy: A ten-year follow up of 257 patients treated at a single institution, *Gynecol. Oncol.* 123 (2011) 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.011>.

[13] A. Escande, S. Gouy, R. Mazon, E. Bentivegna, W. Bacorro, P. Maroun, A. Schernberg, A.-S. Oberlander, I. Dumas, C. Genestie, E. Deutsch, P. Morice, C. Haie-Meder, C. Chargari, Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors, *Gynecol. Oncol.* 144 (2017) 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.026>.

[14] A. Escande, R. Mazon, S. Gouy, E. Bentivegna, P. Maroun, G. Fahra, A.-S. Oberlander, I. Dumas, P. Castelnau-Marchand, E. Deutsch, P. Morice, C. Haie-Meder, C. Chargari, Preoperative image-guided brachytherapy in early stage cervical cancers, *Radiother. Oncol.* 120 (2016) 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.003>.

[15] C. Uzan, B. Merlot, S. Gouy, J. Belghiti, C. Haie-Meder, P. Nickers, N. Fabrice, P. Morice, E. Leblanc, Laparoscopic Radical Hysterectomy after Preoperative Brachytherapy for Stage IB1 Cervical Cancer: Feasibility, Results, and Surgical Implications in a Large

Bicentric Study of 162 Consecutive Cases, *Ann. Surg. Oncol.* 20 (2013) 872–880.

<https://doi.org/10.1245/s10434-012-2630-x>.

[16] B. Bataille, A. Escande, F. Le Tinier, A. Parent, E. Bogart, P. Collinet, L. Bresson, F. Narducci, E. Leblanc, A.-S. Lemaire, S. Taieb, E. Lartigau, X. Mirabel, A. Cordoba, Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer.* (2019) *ijgc–2019–000617*. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000617>.

[17] G. Lamblin, M. Rouffiac, P. Mathevet, E. Martin, K. Peignaux-Casasnovas, P. Chabert, K. Lebail-Carval, G. Chene, Chirurgie exclusive ou curiethérapie utérovaginale préopératoire pour cancer du col utérin de stade IB1 : profil des toxicités, *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 43 (2015) 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.003>.

[18] J.-M. Hannoun-Levi, M.-E. Chand-Fouche, M. Gautier, C. Dejean, M. Marcy, Y. Fouche, Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: Dose–volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome, *Brachytherapy.* 12 (2013) 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.04.007>.

[19] J. Vízkeleti, I. Vereczkey, G. Fröhlich, S. Varga, K. Horváth, T. Pulay, I. Pete, C. Nemeskéri, Á. Mayer, N. Sipos, M. Kásler, C. Polgár, Pathologic Complete Remission after Preoperative High-Dose-Rate Brachytherapy in Patients with Operable Cervical Cancer: Preliminary Results of a Prospective Randomized Multicenter Study, *Pathol. Oncol. Res.* 21 (2015) 247–256. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9815-5>.

[20] L. Varela Cagetti, L. Gonzague-Casabianca, C. Zemmour, E. Lambaudie, G. Houvenaeghel, M. Provansal, R. Sabatier, L. Sabiani, G. Blache, C. Jauffret, M. Ferré, H. Mailloux, M. Paciencia, A. Tallet, The impact of modern preoperative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer, *Gynecol. Oncol.* 161 (2021) 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.034>.

[21] S. Pecorelli, Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 105 (2009) 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>.

[22] A. Sedlis, B.N. Bundy, M.Z. Rotman, S.S. Lentz, L.I. Muderspach, R.J. Zaino, A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic

Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecol. Oncol.* 73 (1999) 177–183. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>.

[23] S.Y. Ryu, M.H. Kim, B.H. Nam, T.S. Lee, E.S. Song, C.Y. Park, J.W. Kim, Y.B. Kim, H.S. Ryu, S.Y. Park, K.T. Kim, C.H. Cho, C. Lee, S.M. Kim, B.G. Kim, D.S. Bae, Y.T. Kim, J.-H. Nam, Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study, *Br. J. Cancer.* 110 (2014) 278–285. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.716>.

[24] C. Haie-Meder, R. Pötter, E. Van Limbergen, E. Briot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, T.P. Hellebust, C. Kirisits, S. Lang, S. Muschitz, J. Nevinson, A. Nulens, P. Petrow, N. Wachter-Gerstner, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV, *Radiother. Oncol.* 74 (2005) 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.015>.

[25] D. Querleu, D. Cibula, N.R. Abu-Rustum, 2017 Update on the Querleu–Morrow Classification of Radical Hysterectomy, *Ann. Surg. Oncol.* 24 (2017) 3406–3412. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z>.

[26] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (n.d.). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (accessed December 3, 2020).

[27] J.M. Noh, W. Park, Y.S. Kim, J.-Y. Kim, H.J. Kim, J. Kim, J.H. Kim, M.S. Yoon, J.H. Choi, W.S. Yoon, J.-Y. Kim, S.J. Huh, Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: A multicenter retrospective study (KROG 13-10), *Gynecol. Oncol.* 132 (2014) 618–623. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.043>.

[28] R.E. Estape, R. Angioli, M. Madrigal, M. Janicek, C. Gomez, M. Penalver, H. Averette, Close Vaginal Margins as a Prognostic Factor after Radical Hysterectomy, *Gynecol. Oncol.* 68 (1998) 229–232. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.4960>.

[29] E.S. Diaz, C. Aoyama, M.A. Baquing, A. Beavis, E. Silva, C. Holschneider, I. Cass, Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins, *Gynecol. Oncol.* 132 (2014) 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.019>.

- [30] A. Pellegrino, E. Vizza, R. Fruscio, A. Villa, G. Corrado, M. Villa, T. Dell'Anna, D. Vitobello, Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome, *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 35 (2009) 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.07.005>.
- [31] A. Lacorre, B. Merlot, C. Garabedian, F. Narducci, E. Chereau, M. Resbeut, M. Minsat, E. Leblanc, G. Houvenaeghel, E. Lambaudie, Early stage cervical cancer: Brachytherapy followed by type a hysterectomy versus type B radical hysterectomy alone, a retrospective evaluation, *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO.* 42 (2016) 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.12.003>.
- [32] F. Landoni, A. Maneo, I. Zapardiel, V. Zanagnolo, C. Mangioni, Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study, *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO.* 38 (2012) 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.12.017>.
- [33] N.M. Spirtos, S.M. Eisenkop, J.B. Schlaerth, S.C. Ballon, Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: Surgical morbidity and intermediate follow-up, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187 (2002) 340–348. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.123035>.
- [34] M.J.E. van den Akker, N. Horeweg, J.J. Beltman, C.L. Creutzberg, R.A. Nout, Efficacy and toxicity of postoperative external beam radiotherapy or chemoradiation for early-stage cervical cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer.* (2020) ijgc–2019–001131. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001131>.
- [35] W.Y. Hwang, J.-H. Kim, D.H. Suh, K. Kim, J.H. No, Y.B. Kim, The upper limit of optimal tumor size in patients with FIGO 2018 stage IB2 cervical cancer undergoing radical hysterectomy, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 30 (2020) 975–980. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001271>.
- [36] G. Salvo, D. Odetto, M.C. Saez Perrotta, F. Noll, M. Perrotta, R. Pareja, A. Wernicke, P.T. Ramirez, Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 30 (2020) 1215–1223. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001436>.

Annexe – Classification FIGO 2018 :

STADE I : Cancer strictement limité au col	
IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm
	IA1 profondeur \leq 3 mm, largeur \leq 7 mm
	IA2 3 mm < profondeur \leq 5 mm et largeur \leq 7 mm
IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA
	IB1 Taille tumorale < 2 cm
	IB2 2 \leq Taille tumorale < 4 cm
	IB3 Taille tumorale \geq 4 cm
STADE II : Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin	
IIA	Cancer étendu jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin
	IIA1 Taille tumorale \leq 4 cm
	IIA2 Taille tumorale > 4 cm
IIB	Atteinte des paramètres (proximaux)
STADE III : Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)	
IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur
IIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)
IIIC	IIIC1 Atteinte ganglionnaire pelvienne
	IIIC2 Atteinte ganglionnaire lombo-aortique
STADE IV : Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
IVA	Atteinte d'un organe adjacent (vessie, rectum)
IVB	Atteinte à distance

Le Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ABSTRACT

Objective: To report long-term oncological and toxicity outcomes after high dose-rate brachytherapy (HDB) followed by oncologic surgery for patients with early-stage cervical cancer.

Methods: From 2005 to 2019, all patients treated with preoperative HDB at Antoine Lacassagne Cancer Center for early-stage (IB1-IB2-IIA - FIGO 2018) cervical cancer with local relapse risk factors were included. HDB was performed followed by hysterectomy. Oncological and toxicity outcomes were evaluated prospectively.

Results: We identified 61 patients, with a median follow-up of 84 months. Post-hysterectomy complete pathological response was observed in 46 patients (75.4%). Six patients (9.8%) experienced recurrence, including 4 local relapses (6.6%), and 2 deaths (3.3%) due to cervical cancer. Five-year local, nodal and metastatic relapse-free survivals were 94% [IC 95%: 87 - 100%], 96% [IC 95%: 90 - 100%] and 93% [IC 95%: 86 - 100%] respectively. Five-year overall survival was 98% [IC 95%: 95 - 100%]. No grade ≥ 3 acute toxicity was observed, and 3 patients (4.9%) experienced grade 2 acute toxicity. One patient presented grade 4 late digestive toxicity, and 6 patients had grade 2 late toxicity. Only one patient still had grade 2 toxicity, after 9 years follow-up.

Conclusion: We are reporting the longest follow-up of a preoperative HDB cohort. With similar oncological outcomes and less morbidity compared to primary surgery treatment followed with or without adjuvant radiotherapy, HDB followed by hysterectomy can be considered as a valid therapeutic option for early-stage cervical cancers with poor prognostic factors.