

Deuxième traitement conservateur du sein: expérience institutionnelle, revue de la littérature et recommandations.

Pour les cancers du sein de stade précoce

- Chirurgie conservatrice + RTT $\Leftrightarrow$ Mastectomie : **SG**
- Mais risque de **RL** plus important après TC
 - ≈ 1 à 2% par an les 10 premières années
 - ≈ 10 à 15% à 20 ans
 - *Jatoi I., Am J Clin Oncol, 2005.*
- Prise en charge de la RL:
 - « Standard actuel »: Mastectomie de sauvetage
 - Second traitement conservateur seul
 - Second traitement conservateur et radiothérapie

Expérience du Centre Antoine Lacassagne: Second traitement conservateur et curiethérapie

- 3 Etudes publiées, actualisation des données (résultats demain)
- 2004: JM Hannoun-Lévi et G Houvenaeghel



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 60, No. 5, pp. 1385–1392, 2004
Copyright © 2004 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/04/\$–see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.035

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

PARTIAL BREAST IRRADIATION AS SECOND CONSERVATIVE TREATMENT FOR LOCAL BREAST CANCER RECURRENCE

JEAN-MICHEL HANNOUN-LEVI, M.D.,* GILLES HOUVENAEGHEL, M.D.,^{†||} STEVE ELLIS, M.D.,[‡]
ERIC TEISSIER, M.D.,[§] CLAUDE ALZIEU, M.D.,^{†||} MICHEL LALLEMENT, M.D.,*[‡] AND
DIDIER COWEN, M.D.[‡]

Departments of *Radiation Oncology and Surgery, A. Lacassagne Cancer Center, Nice, France; Departments of [†]Surgery and
^{||}Radiation Oncology, Paoli-Calmettes Cancer Center, Marseilles, France; [‡]Department of Radiation Oncology, Hopital La Timone,
Marseilles, France; [§]Department of Radiation Oncology, Clinique du Meridien, Cannes, France

- Population 4026 patientes entre 1970 et 1995
 - RL à partir de septembre 2001: 473
 - **69/473 (14,7%)**: 2nd TRT Conservateur + curiethérapie du lit tumoral
 - Suivi median après 2nd TC: 50,2 mois (2-139)
 - Gaines placées en perop

Patient and tumor characteristics		Initial tumor
Age		51 (24–72)
Mean RT dose (Gy)		60.5 (50–80)
Hormonal treatment (yes)		29 (42%)
Chemotherapy (yes)		23 (33%)
pTNM	T0	1 (1%)
	T1	42 (61%)
	T2	19 (28%)
	T3	1 (1%)
	Unknown	6 (9%)
pN	0	59 (86%)
Grade	1 to 3	7 (10%)
	>3	3 (4%)
	1	12 (17%)
	2	27 (39%)
	3	8 (12%)
Margin status	X	22 (32%)
	Free	30 (44%)
	Involved	6 (9%)
	Unknown	33 (47%)
Hormonal status	RE+ or RP+	23 (33%)
	RE– and RP–	10 (15%)
	Unknown	36 (52%)

Patient and tumor characteristics		Local recurrence
Age		58.2 (36–72)
Median delay from the primary (months)		90 (35–293)
pTNM	T1	43 (62%)
	T2	22 (32%)
	Unknown	4 (6%)
Histology	Invasive ductal carcinoma	58 (84%)
	Invasive lobular carcinoma	6 (9%)
	Ductal carcinoma in situ	3 (4%)
	Unknown	2 (3%)
Grade	1	13 (19%)
	2	35 (51%)
	3	6 (9%)
	X	15 (21%)
Margin status	Free	38 (55%)
	Involved	20 (29%)
	Unknown	11 (16%)
Hormonal status	RE+ or RP+	32 (46%)
	RE– or RP–	9 (13%)
	Unknown	28 (41%)
Brachytherapy dose	Median (Gy)	46 (30–60)
	30 < Dose < 44 Gy	23 (33%)
	44 ≤ Dose < 49 Gy	21 (31%)
Cumulative radiation dose	Dose ≥ 50 Gy	25 (36%)
	Median (Gy)	103 (80–130)
	Dose < 100 Gy	26 (38%)
Hormonal treatment (yes)	Dose > 100 Gy	43 (62%)
		39 (56%)
Chemotherapy (yes)		21 (31%)
Hormonal and chemotherapy (yes)		7 (10%)

- Résultats:

- 63 patientes vivantes (6 Dc maladie métastatique)
- **SG à 5 ans** (après TRT RL): **91,8%** (82-96,5)
- 2^{nde} RL (**2RL**): 11 patientes après intervalle médian de 23,4 mois

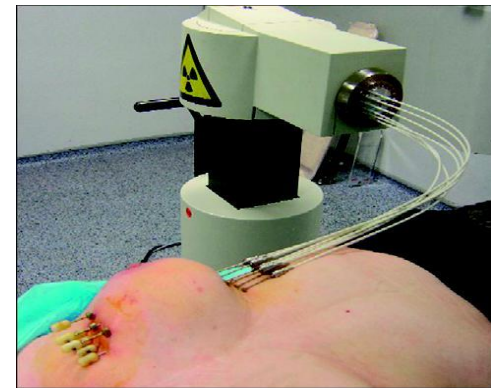
- FDR de 2RL: ss2rl 5 ans

- Nombre de gaines d'Iridium
 - ≥ 5 gaines vs 1 à 4 : 94,7% vs 56,2% (p =0,006)
- Nombre de plans utilisés
 - 2 plans vs 1 plan: 93,6% vs 62,6% (p=0,04)
- Délai entre le PT et la RL
 - ≥ 36 mois vs <36 mois: 83,3% vs 63,3% (p= 0,06)
- Dose délivrée
 - 50 Gy vs 30 Gy: 5,3% vs 43,8% NS

- Tolérance et complications:

- Toxicités de grade 2: 11,6%, grade 3: 10,2%
- **22% de complications**: fibroses, rétractions, télangiectasies, nécroses
- +++ si dose cumulée ≥ 100 Gy

- 2010: CAL



ELSEVIER

Brachytherapy 10 (2011) 171–177

BRACHYTHERAPY

Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: Preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction

Jean-Michel Hannoun-Levi^{1,6,*}, Joël Castelli¹, Adrien Plesu¹, Adel Courdi¹, Ines Raoust², Michel Lallement², Bernard Flipo², Francette Ettore³, Claire Chapelier⁴, Philippe Follana⁵, Jean-Marc Ferrero⁵, Andréa Figl²

¹Department of Radiation Therapy, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France

²Department of Breast Surgery, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France

³Department of Pathology, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France

⁴Department of Radiology, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France

⁵Department of Medical Oncology, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France

⁶University of Nice Sophia-Antipolis, Nice, France

- 42 patientes (2005-2009)
- RL après TC+RT $\leq$ T3
- 2nd TC + Gaines posées en per op
- Suivi à 1 mois, puis tous les 6 mois en alternance RTT Chir
- Evaluation cosmétique et satisfaction des patientes à 6, 12 et 24 mois
- Suivi médian de 21 mois (2-50)

Patient and tumor characteristics	Primary tumor		Recurrence	
	Number	CI (range)/%	Number	CI (range)/%
Median age	51	(24–82)	65	(30–85)
Histology				
IDC	29	69	33	78.6
ILC	3	7.1	4	9.5
Others	6	14.2	4	9.5
Unknown	4	9.7	1	2.4
Size (mm)	15	(4–28)	12	(2–30)
Grade ^a				
1	8	19	12	28.6
2	8	19	19	45.2
3	5	12	6	14.3
Unknown	22	50	5	11.9
Axillary status				
N–	28	67	—	—
N+	4	9	—	—
Unknown	10	24	—	—
Hormonal status				
HR+	18	42.9	31	73.8
HR–	4	9.5	6	14.3
Unknown	20	47.6	5	11.9
HER2 status				
HER2+	2	4.8	2	4.8
HER2–	3	7.1	34	81
Unknown	37	88.1	6	14.2
Hormonal therapy				
Yes	14	33.3	29	69
No	10	23.8	10	23.8
Unknown	18	42.9	3	7.2
Chemotherapy				
Yes	12	28.6	5	11.9
No	26	61.9	36	85.7
Unknown	4	9.5	1	2.4

CI = confidence interval; IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; N– = axillary lymph node dissection without involvement; N+ = axillary lymph node dissection with involvement; HR+ = positive hormonal status (positive estrogen receptor and/or progesterone receptor), HR– = negative hormonal status.

^a Elston–Ellis modification of Bloom–Richardson grading system.

- Résultats:

- 2nd RL: 1 patiente (associée à Progression métastatique)
- Complications:
 - Toxicités 60% : G1=38%, G2=19%, G3=3%
 - Fibrose cut ou sous-cut: 72%
 - Télangiectasies: 21%
 - Douleurs: 28%
- Résultat cosmétique
 - Entre 7 et 10 à 6, 12 et 24 mois
- Satisfaction des patientes
 - 10/10 à 6, 12 et 24 mois



- 2013: GEC-ESTRO

Radiotherapy and Oncology 108 (2013) 226–231



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Accelerated partial breast irradiation

Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group



Jean-Michel Hannoun-Levi^{a,*}, Alexandra Resch^b, Jocelyn Gal^c, Daniela Kauer-Dorner^b, Vratislav Strnad^d, Peter Niehoff^e, Kristina Loessl^f, Gyoergy Kovács^g, Erick Van Limbergen^h, Csaba Polgárⁱ,
On behalf of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group

^aDepartment of Radiation Oncology, Antoine Lacassagne Cancer Center, University of Nice-Sophia, France; ^bDepartment of Radiotherapy and Radiobiology, University of Vienna, Austria; ^cBiostatistic Unit, Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice, France; ^dDepartment of Radiation Oncology, University Hospital Erlangen; ^eDepartment of Radiotherapy, City Hospital Cologne, Germany; ^fDepartment of Radiation Oncology, Bernes, Switzerland; ^gInterdisciplinary Brachytherapy Unit, University of Luebeck, Germany; ^hDepartment of Radiation Oncology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ⁱCenter of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

- Etude prospective européenne multicentrique
- 2000 – 2010 : 8 centres en Europe (Nice, Vienne, Erlangen, Köln, Budapest, Bern, Lubeck, Louvain)
- RL:
 - **Dans** le sein traité
 - Excluant: atteinte cutanée, métastases régionales ou à distance
- Proposition de mastectomie de sauvetage ou de 2nd trt conservateur associé à une curiethérapie intersticielle
 - LDR, PDR ou HDR
 - Cathéters implantés en peropératoire au niveau du lit tumoral ou en post-opératoire

Résultats

- 217 patientes
- Age médian premier trt 50,3 ans et 60,6 ans à la RL
- Intervalle médian de survenue de la RL: 9,4 ans (1,1-35,4)
- RL vraie Dans 67,3% (localisation Nc 12%)
- Taille de la RL: 12 mm (1-55mm)

Mesure efficacité du trt sur:

Tx de 2^{nde} RL

Tx de métastases à distance

Survie spécifique liée au cancer

SG

Effets secondaires et résultat esthétique

Résultats

- Suivi médian de :
 - 14,5 ans (3,5 – 38,2) depuis le 1^{er} TRT
 - 3,9 ans (1,1 – 10,3) depuis la RL
- 2^{nde} RL :
 - 9 patientes soit 4,1%
 - Taux de SSRL à 5 ans de 94,4% (IC 95%: 90,5 -98,5) et 92,8% (IC 95%: 87,9-97,9) à 10 ans
- Survie globale:
 - 88,7% (83,1-94,8) et 76,4% (66,9-87,3) à 5 et 10 ans.
- Résultat esthétique
 - 85% de très bons ou bons résultats
- Effets secondaires
 - Fibroses de Grade 2, 3 ou 4 dans 39% cas

Résultats

- Analyse univariée:
 - âge > 55 ans, RH- et Grade III: FDR 2^{nde} RL ($p < 0,001$)
 - Taille tumorale > 20mm: FDR de méta à distance ($p = 0,03$)
 - Taille tumorale, grade et RH: FDR de diminution de la SG ($p = 0,001$)
- Analyse multivariée
 - Ne sont pas significatifs
 - Grade pour 2^{nde} RL ($p = 0,008$) et SG ($p = 0,02$)
 - Taille tumorale > 2 cm pour le risque de métastases ($p = 0,03$).

Risque de Récidive Locale (RRL)

- RL survient dans 85% des cas au niveau du lit de tumorectomie initial
- Facteurs de RRL:
 - **Statut des marges d'exérèse (Fdr indépendant+++)**
 - **Age < 40 ans** (<50 ans pour Gentilini et al)
 - *Grade , RH-, KI 67, Composante in situ*

RL , Métastases et DC

- RL et Métastases à distance

- RL facteur de risque indépendant de métastase à distance:
 - **RR: 9.9**, 95% CI: 5.5–18, $p = 1.8 \cdot 10^{-14}$
 - *Touboul et al., Int J Rad Oncol Bio Phy, 1999*
- RL associée à un risque + imp de métas et de DC
 - **Risque X 3,5 à 5**
 - *Veronesi, NEJM, 2002*
 - *Fisher, NEJM, 2002*

- FdR associé à Méta et DC

- **Taille RL > 2 cm**
- **Récidive précoce < 48 mois**
- Surexpression HER2
- Présence d'**emboles** et **N+**
 - *Botteri et al, Ann Oncol, 2010*

RL vraies ou Nouvelles tumeurs

Notion de Récidive vraie ou Nouvelle tumeur : Veronesi en 1995

RL vraie= poursuite évolutive de cellules malignes non réséquées par la chirurgie ou non détruites par la RTT

Nouvelle tumeur : tumeur de novo du tissu mammaire résiduel

- RL vraies précoces ≤ 2 ans après Trt initial.
 - Plus souvent associées à un risque de survenue de métastases à distance
 - Marqueur d'agressivité de la maladie
 - Botteri et al., *Ann Oncol*, 2010
- RL vraies tardives > 3 ans du primo-traitement
 - De meilleur pc par rapport aux RL précoces
- Nouveau primitif
 - De meilleur pronostic que la RL vraie avec Tx de SG et de SSR meilleurs que si RL vraie.
 - Huang et al., *Cancer*, 2002
 - Yi et al., *Ann Surg*, 2011

Mastectomie de sauvetage seule

Séries rétrospectives

Auteurs	n pts	Suivi médian (mois)	2 ^{ème} RL (%)	SSM à 5ans (%)	SSR à 5ans (%)	SS à 5ans (%)	SG à 5ans (%)
Kurtz 1988]	66	84	12	-	-	-	-
Fowble 1990	52	25	-	-	59	-	84
Osborne 1992	46	28	15	-	55	-	76
Cajucoum 1993	25*	52	32	-	51	-	65
Abner 1993	123	39	6	-	41	-	-
Voogd 1999	266	60	25	47	-	-	61
Salvadori 1999	134	-	4	55 (4ans)	-	-	70
Doyle 2001	112	44	3	47 (10ans)	-	-	69 (10ans)
Huang 2002	126	-	12	45 (10ans)	-	62 (10ans)	58 (10ans)
Alpert 2005	116	244	7	32 (10ans)	-	73 (10ans)	66 (10ans)

* sans irradiation post-opératoire, prélèvement ganglionnaire lors de la mastectomie totale
N pts : nombre de patientes; SSM : survie sans métastase ; SSR : survie sans récurrence, SS : survie spécifique ; SG : survie globale.

Taux non négligeable de 2nd RL : 10%

2^{ème} Chirurgie conservatrice seule

Séries rétrospectives

	Nbre de 2 nd TTC	2 nd TTC / # RL opérées (%)	Tx 2 ^{ème} RL après 2 nd TTC
Kurtz 1991	50	NR	38% à 5ans
Dalberg 1998	14	NR	33% à 5ans
Salvadori 1999	57	30	19% à 5ans
Alpert 2005	30	20	2/30 (suivi médian de 13.8 ans)
Komoike 2005	55	32	20% à 5ans
Gentilini 2007	161	57	31.4% à 5ans
			12.8% à 5 ans : T<2cm, D>48 mois*
NR : non renseigné ; TTC : traitement conservateur ; * D : délai entre traitement initial et RL Dans la quasi-totalité des cas, le 2 ^{ème} traitement conservateur était uniquement chirurgical (sans radiothérapie)			

Taux de 2^{nde} RL à 5 ans de 20 à 40%

TABLE I. Outcome of Salvage Surgical Treatment Alone for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence

References	No. of patients	BCS (n)	SM (n)	Median time follow-up (months)	Median time LR (months)	2nd LR (after BCS)	BCS 5y/10y DFS	BCS 5y/10y OS	M 5y/10y DFS	M 5y/10y OS
Kurtz et al. [26]	118	52	66	84	NA	23%	NA	79%/64%	NA	68%/54%
Dalberg et al. [32]	85	14	65	NA	NA	12.5%	67%/—	NA	88%/—	NA
Salvadori et al. [27]	191	57	134	73 (1–192)	NA	19%	70.2%/—	85%/—	56%/—	70%/—
Alpert et al. [29]	146	30	116	244	59	7%	—/69.5%	—/58%	—/61.3%	—/65.7%
Fodor et al. [11]	44	28	16	NA	NA	28% ^a	NA	—/81%	NA	—/81%
Chen and Martinez [30]	747	179	568	6	NA	14.8%	NA	67%/—	NA	78%/—
Ishitobi et al. [16]	78	78	□	40 (1–200)	NA	21.2%	72.4%/—	—/—	—/—	—/—
Gentilini et al. [31]	161	161	□	81 (4–164)	NA	29%	NA	84%/—	—/—	—/—

BCS, breast conservative surgery; SM, salvage mastectomy; LR, local recurrence; DFS, disease free survival; OS, overall survival; y, year.

^aSecond LR rate following salvage excision or mastectomy.

Second TRT conservateur et Radiothérapie

Auteurs	n	Suivi médian (mois)	TI	Dose (Gy)	2 nd RL %	SSM à 5 ans (%)	SSR à 5 ans (%)	SG à 5 ans (%)	Tox. G3/4 (%)	Résult. éthet. B/E (%)
Maulard 1995	15 23	48 36	CIB CIB*	30 60-70	26 17	- -	31 41	61 50	8	53
Deutsch 2002	39	63	e- LT	50	21	-	68	78	-	69
Hannoun-Levi 2004	24 45	50	CIB CIB	30 46	25 11	87	69	92	10	- -
Kraus-Tiefenbacher 2007	15	26	IORT	14-20	0	-	-	-	0	82
Chadha2008	15	36	CIB	30-45	7	-	-	100 (3 ans)	0	100
Trombetta 2008/10	25	38	CIB/MH	45-50/34	4	-	-	-	14	92
Guix 2010	36	89	CIH	30	3	-	64**	97**	0	-
Hannoun-Levi 2010	42	21	CIH	34	2	-	-	-	3	97
Kauer-Dorner 2012	39	57	CIP	50	7	-	77	87	16.5	76
GEC-ESTRO 2013	217	47	CIB/P/H	50-32	5.6	-	92	88	11	85
Trombetta 2014	18	40	MHB	34	11	-	87	-	6	-

* seconde irradiation sans geste chirurgical ; µµ résultats à 10 ans
n pts: nombre de patients; TI : technique d'irradiation ; CIB: curiethérapie à bas débit; MHB /Mammosite curiethérapie à haut débit; CIH: curiethérapie à haut débit; CIP: curiethérapie à débit pulsé; e- LT: électronthérapie du lit tumoral; IORT : intra-operative radiothérapie 50 Kv ; SSM: survie sans métastase; SSR: survie sans récidence; SG : survie globale.

Sélection des patientes pour un 2nd trt conservateur:

- *Vila, Gentilini et al, Milan JSO 2014*

TABLE III. Suggested Selection Criteria for a Second Breast Conservative Approach

Age ≥ 50 years

Small cancer ≤ 2 cm

Late recurrence (>48 months)

Absence of multifocality and/or multicentricity on clinical and conventional imaging examination including breast MR

Desire of the patient for conservative approach

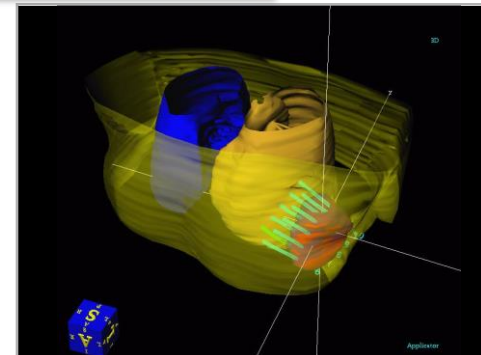
Acceptable cosmetic results

Recommandations St Paul de Vence 2015

- **2nd TTT conservateur proposé si les critères suivants sont réunis:**
 - ▶ Chirurgie techniquement réalisable,
 - ▶ Rapport Taille Tumeur/Taille sein
 - ▶ Tumeur unifocale,
 - ▶ Marges saines,
 - ▶ Pas de CICExt.

- **Irradiation complémentaire du lit tumoral doit être discutée**

- **Pte prévenue de la possibilité d'une mastectomie totale complémentaire selon les critères histopathologiques définitifs.**



Conclusion

- Pour des RL isolées (Bilan pré TT+++)
 - Seconde chirurgie conservatrice = alternative à la mastectomie
 - Pour des patientes sélectionnées:
 - Absence de Séquelles cosmétiques du premier traitement
 - Chirurgie techniquement réalisable,
 - Rapport Taille Tumeur/Taille sein
 - Tumeur unifocale,
 - Marges saines,
 - Pas de CICEst.
- En association à une Curiethérapie Interstitielle
 - si critères histologiques post opératoires satisfaisant
- Information sur le risque de mastectomie de rattrapage
- Essais à venir avec Intrabeam (PHRC français en projet)?



Merci pour votre attention.