



**HAL**  
open science

# Traitement conservateur d'un second événement intra-mammaire homolatéral : intérêt de la classification d'irradiation partielle de GEC-ESTRO

Lucile Montagne

► **To cite this version:**

Lucile Montagne. Traitement conservateur d'un second événement intra-mammaire homolatéral : intérêt de la classification d'irradiation partielle de GEC-ESTRO. Human health and pathology. 2019. dumas-02436910

**HAL Id: dumas-02436910**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02436910>**

Submitted on 13 Jan 2020

**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 DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE**

THÈSE  
Pour l'obtention du Diplôme d'État de  
**Docteur en médecine**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de médecine de Nice  
Le vendredi 29 novembre 2019  
Par

Lucile MONTAGNÉ  
Née le 8 août 1990 à Fréjus (83)  
Interne de D.E.S oncologie option radiothérapie

**TRAITEMENT CONSERVATEUR D'UN SECOND ÉVÉNEMENT INTRA-MAMMAIRE HOMOLATÉRAL  
INTERET DE LA CLASSIFICATION D'IRRADIATION PARTIELLE DU GEC-ESTRO**

**Devant le jury composé de :**

Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER	Président du jury
Monsieur le Professeur Jean-Marc FERRERO	Assesseur
Monsieur le Professeur Gilles HOUVENAEGHEL	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Eve CHAND-FOUCHÉ	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LÉVI	Directeur de thèse

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**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 septembre 2019 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.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
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	Chirurgie vasculaire ; 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.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Géraud	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.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 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.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
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.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
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)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 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.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
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)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
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)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

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

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

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

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

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

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-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. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

**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	

Aux membres du jury,

**Au Pr Hannoun-Lévi, à mon maître et directeur de thèse,**

Je ne saurais suffisamment vous remercier tant votre pédagogie, votre accompagnement, votre enseignement et votre bienveillance ont façonné le médecin que je suis aujourd'hui. Vous m'avez transmis la passion et la rigueur de l'oncologie radiothérapie, dont je vous suis éternellement reconnaissante. Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans votre soutien et votre aide constante. J'ai le plus profond respect à votre égard et vous remercie sincèrement pour la formation d'excellence que vous m'avez inculquée.

Recevez dans ces lignes, l'expression de ma plus profonde admiration.

**Au Pr Barranger, président du jury,**

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury et de juger mon travail de thèse. Vos compétences tant humaines que sur le plan professionnel, votre disponibilité et votre grande pédagogie vous précèdent et j'ai ainsi le plus grand respect pour vous.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma très haute considération.

**Au Pr Ferrero,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est pour moi un honneur de soumettre mon travail à votre jugement. Je vous exprime également ma grande reconnaissance pour votre implication, votre enseignement et votre accessibilité, engagées dans notre formation en tant qu'internes d'oncologie.

Voyez en ces lignes l'expression de mon plus profond respect.

**Au Dr Chand-Fouché,**

Un immense merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Un emblème du service de radiothérapie ! Je t'admire pour ta patience inébranlable, ta douceur, ton empathie infinie envers les patients et l'étendue de tes compétences, tout en menant de front une vie de famille épanouie ! Merci de m'avoir toujours accueillie avec beaucoup de bienveillance et de gentillesse. J'espère pouvoir travailler et apprendre encore longtemps à tes côtés.

**Au Pr Houvenaeghel,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de ma thèse et d'avoir jugé mon travail à distance. Je regrette de ne pas avoir pu vous rencontrer et d'avoir pu bénéficier de votre enseignement. Veillez trouver l'expression de mon profond respect.

**A Simone,** qui aurait été si fière d'être là aujourd'hui.

A ma famille,

**A mes parents**, pour leur amour inconditionnel, leur générosité et l'éducation qu'ils m'ont donnée. Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez pu faire pour moi. Je vous aime de tout mon cœur.

**A ma mère**, pour avoir toujours cru en moi de façon infaillible, pour notre complicité et notre entente absolue, pour ton soutien à toute épreuve et ta générosité sans limite.

**A mon père**, pour ton modèle de droiture et de constance, ton courage, tes conseils avisés et ton amour.

**A mon frère**, dont je suis si fière ! Merci pour ton humour, ta démesure, ton ambition, et ta prestance. Tu seras le meilleur des avocats !

**A mon grand-père**, mon modèle, je t'admire inconditionnellement et je fais ce métier grâce à toi. Ta bienveillance et ta patience exemplaires resteront à jamais gravés en moi.

**A Vincent**, je suis si heureuse de construire ma vie avec toi. Je ne pourrais rêver meilleur partenaire ! Merci pour ta patience, ta constance et ton amour, sans lesquels tout ceci ne serait possible. Je t'aime plus que tout !

**A Pierre**, pour être le plus intelligent et atypique des oncles. Tu as beaucoup de chance d'avoir la belle **Cécile** à tes côtés !

**A Maria**, pour sa générosité et son énergie à toute épreuve !

**A Marc**, pour sa gentillesse et sa fantaisie !

**A Inès**, la meilleure personne possible pour accompagner mon frère !

**A Pascale et Bruno**, merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance, de gentillesse et de générosité. Je ne pourrais rêver mieux comme belle famille !

**A Pierre-Etienne et Cécilia**, aux années à venir tous les 6 (et plus) !

**A Guillaume**, mon beau-frère préféré !

**Et à Nobel**, notre fidèle chien saucisse.

A mes amis,

**A Cynthia**, ma bestah, ma plus belle rencontre de P1 ! Ces années n'auraient jamais été si belles sans toi... Même aux 4 coins de la France, même après toutes les histoires possibles, même après un internat dans la Creuse, rien ne nous séparera ! Ta fidélité, ta franchise et ta spontanéité font de toi une des plus belles personnes que je connaisse.

**A Chloé**, mon coup de foudre du B3 ! A toutes ces soirées débriefings, bière et gressins et à toutes celles que l'on va vivre ! Tu es le brin de folie dans ma vie ! **David**, la force tranquille et un humour inimitable... je nous souhaite encore plein d'années tous les 4 !

**A Angélique**, ma co-interne favorite, (future) mère parfaite et warrior de l'oncologie digestive ! J'admire ton parcours, ta persévérance et ta force inébranlable. A toutes ces années où j'aurais la chance de travailler (et surtout de faire des folles soirées) à tes côtés !

**A Margaux et Laura**, 25 ans que l'on se connaît et notre complicité reste intacte. A nos années poney, Nutella-madeleines, piscines, journées bateau, vacances au ski ou à Siran, soirées pool-housse avec la bande du 83, rebondissements amoureux, mariage à Essaouira, et bien d'autres encore !

**A Ariane, Laura et Ely, Lydie et Marine**, mes fidèles copines d'externat et d'internat ! Des vacances en Corse inoubliables, du renforcement positif à coup de Colombus café, des sous-colles pas toujours rentables, un soutien mutuel pendant toutes ces années... Je suis fière du chemin que nous avons parcouru !

**A Caroline**, ma copine d'internat, la « reine du sein », à toutes ces moments réflexions philosophiques (et surtout amoureuses !). Trop contente que tu sois revenue et de pouvoir travailler à tes côtés ! A toutes ces futures soirées avec Clément !

**A Lila**, ma parisienne d'adoption, mon artiste préférée (surtout les portraits de GG), future Catherine Deneuve, la douceur et la sensibilité incarnées ! Les 3 grammes forever !

**A Matthias et Selin**, à nos voyages aux USA, aux blagues inimitables de Matthias et aux remarques acerbes de Selo !

**A Laura et Doudou**, LE couple modèle, j'ai tellement hâte que vous redeveniez niçois !

**A Nathalie**, notre fashion guru, et à l'été prochain en Toscane !

**A Manone**, ma mexicaine préférée !

A l'équipe de radiothérapie, merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance. Chaque semestre a été un véritable plaisir grâce à vous tous !

**A Karen**, un immense merci pour ta gentillesse et ta joie de vivre à toute épreuve, tant sur le plan humain que professionnel ! Tu es un modèle pour nous tous, ton humanité et ton empathie envers les patients est un véritable exemple. Merci pour ton aide précieuse à travers ces années. J'ai beaucoup appris grâce à toi et je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler à tes côtés. A tous nos jus d'orange-consultations du jeudi matin et soirées à venir !

**A Alexander**, merci de m'avoir accompagnée depuis le tout début de mon internat et d'avoir su me guider avec altruisme et pédagogie. Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide et j'espère être à la hauteur de tes attentes. Tes enseignements ont façonné le médecin que je suis aujourd'hui.

**A Audrey**, tu as toujours été un modèle au travers de tes compétences, de ta force, de ton courage et de ta capacité à tout mener de front ! A nos mardis débriefing autour d'un café caramel !

**A Dany**, merci pour ta patience légendaire, ton amabilité naturelle matinale, tes leçons de contourage du sigmoïde, tes encouragements sans faille et de m'avoir donné goût (avec très grande pédagogie) à la curiethérapie ! Et à tous les gâteaux que je vais pouvoir te faire ces prochaines années !

**A Jerome**, mon presque directeur de Master, j'admire ton parcours et ton génie ! Je suis très contente de pouvoir travailler et apprendre à tes côtés !

**A Romain**, merci pour tous tes enseignements et ton humour inégalable !

Et sans oublier **Shakeel, Pauline et Vincent, Déborah, Joseph et Lorraine** ainsi que le **Dr Bondiau**, pour leur sympathie et leur aide !

**Au Pr Gerard**, merci pour votre enseignement et votre grande pédagogie. Vous transmettez votre passion avec humanité. J'ai le plus grand respect pour votre travail.

**A David** (la force tranquille, à toutes nos discussions « anxieuses » sur l'avenir), **Maud** (ma co-interne parfaite !!!), **Emilien** (mon petit « Mimi », la LILEGUMI team), **Delphine** (reviens !!!) et **Rémy**, mes supers co-internes de radiothérapie. Je suis très heureuse de vous avoir à mes côtés ! A toutes nos soirées à venir et j'espère ces belles années à travailler ensemble !

A mes nouveaux co-internes de radiothérapie, véritable board de PU-PH, **Pierre-Alexis, Jonathan et Jean-Philippe** !

A mes co-internes de radiothérapie « d'adoption », **Linda et Marc**, la gentillesse incarnée !

A notre imperturbable et fidèle **Hamza** !

A toute l'équipe de radiothérapie, à nos supers secrétaires, à tous les manipulateurs pour leur gentillesse envers nos patients, à la team curie (**Marion, Victoria et Laurence**, les lundis matins sont un bonheur grâce à vous !!!), aux cadres, à notre belle **Hélène** fidèle au poste tous les matins, à notre **Pascale** légendaire, à toute l'équipe de physique de l'Est et l'Ouest (Aurélia, Mathieu, Julien, Baptiste, Catherine, Claudine, Laure, Jenny, Bastien, Anais, Virginie, Marie, Gaëlle et Daniel...) je vous dis encore merci ! A toutes les dosimétries que je vais pouvoir valider nerveusement à vos côtés !

Au **Dr François**, un immense merci pour votre enseignement et votre pédagogie tant sur le plan oncologique qu'en leçons de karaté !

Au **Dr Follana**, merci pour votre enseignement, votre grande justesse et votre disponibilité ! Je suis très fière de pouvoir travailler à vos côtés.

**Au Dr Evesque**, merci pour ton accessibilité, ton humour et à toutes ces RCP animées !

**Au Dr Otto**, pour votre accompagnement pendant mon séjour en HDS et votre spontanéité !

Aux docteurs **Boscagli, Saada et Gastaud**, au **Pr Peyrade** et au **Pr Thyss**, même si je ne suis pas une « officielle » du B5, vous avez toujours su m'accueillir avec bienveillance et je vous en remercie très sincèrement,

**A Agnès**, merci pour ta grande aide, ta disponibilité permanente, tes compétences hors pair et à toutes nos conversations choix de robes-débat cheveux-tendance talons-potins !

**A Nicolas et Thibault**, je suis toujours ravie de vous voir d'astreinte de garde !

**A Magalie, Claire, Victoria, Marc, Benjamin et Maria** : merci pour tous ces semestres passés à vos côtés ! Malgré notre internat pas toujours facile, on reste solidaire ! A toutes ces gardes auxquelles nous avons survécus !

**A Jocelyn et Renaud**, merci pour votre aide précieuse et votre patience, sans qui ce travail n'aurait pu aboutir !

A toute l'équipe du B3, merci de m'avoir soutenue pendant ce premier semestre. Une pensée pour mes supers chefs **Caroline et Hannah** qui ont su guider mes premiers pas d'interne ! A ma secrétaire spéciale **Audrey** !

A l'équipe de Mougins, pour m'avoir donné l'envie d'être radiothérapeute et pour l'accueil que j'ai reçu de la part de tout le monde. Merci aux Docteurs **Eric Teissier, Philippe Ronchin, Thomas Kreitmann, Antoine Braccini, Benjamin Hoch, Hervé Naman et Rémy Largilier** pour leur enseignement et leur bienveillance. A toute l'équipe de manipulateurs et de secrétaires et à **Sandrine**, qui ont rendu ces 6 mois parfaits. Une pensée pour **Élodie** et à notre bureau partagé/discussions enflammées !

A l'équipe de l'HDS, à **Zélia et Joffrey**, à **Camille et Michel**, à **Marylou**, 6 mois inoubliables dans ce service où régnait la bonne humeur grâce à vous ! Un très grand merci à **Delphine Borchiellini**, pour son accompagnement, son enseignement, son accessibilité et sa bonne humeur communicative ! A ma petite **Coralie**, secrétaire parfaite !

A l'équipe de radiologie, un semestre de rêve dans une ambiance parfaite ! A toutes nos pauses cafés/Volvic fraise/Débriefing maternité/discussions tenues/fous rires/rencontre avec le

préfet et avis immobiliers ! Un très grand merci à **Alix, Céline, Amélie, Laura, Claire, Navid et Guillaume** !

A l'équipe de dermatologie de l'Archet, vous me manquez déjà ! La découverte du CHU n'aurait pas pu mieux se passer ! Un très grand merci à **Henri**, qui m'a accueillie avec beaucoup de bienveillance, merci pour ton enseignement et ta grande disponibilité ! Merci à **Laura** pour ces 6 mois de bonheur à tes côtés et pour ta joie de vivre constante ! Merci à **Alexandra**, que j'ai enfin retrouvée, pour ces derniers mois à travailler ensemble et tous tes conseils ! Ma petite **Hélène**, de l'énergie à revendre et une entente parfaite ! **Olivia et Anne**, ce semestre n'aurait pas été le même sans vous, les fées de l'HDJ ! Une pensée spéciale pour **Guillaume**, le seul co-interne à avoir une urgence entorse pour lapin nain, pour la douce **Sophie**, et la super et irremplaçable team « MC » **Pierre (Jean ?) Michel (Marie ?), Yohann et Matthieu** !

A toutes les équipes de jours et de nuit, infirmières, aides-soignantes, ASH, infirmières coordinatrices et cadres du CAL, de l'HDJ, de l'HDS, du B3, du B4 et du B5, merci de rendre mes jours et mes nuits de gardes plus faciles et agréables grâce à vos compétences et votre investissement sans faille pour les patients !

## TABLES DES MATIERES

• LISTES DES ABREVIATIONS .....	17
• INTRODUCTION.....	18
• MATERIEL ET METHODE.....	20
1- Présentation des patientes	
2- Présentation des traitements	
3- Classification d'irradiation partielle du sein accélérée	
4- Suivi	
5- Analyse statistique	
• RESULTATS.....	23
1- Caractéristiques tumorales et des patientes	
2- Résultats oncologiques	
3- Toxicité	
• DISCUSSION.....	29
• CONCLUSION.....	33
• REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
• SERMENT D'HIPPOCRATE.....	37
• RESUME.....	38

## LISTE DES ABREVIATIONS

- **2<sup>nd</sup>IBTE**: second ipsilateral breast tumor event
- **3<sup>rd</sup> IBTE**: third ipsilateral breast tumor event
- **2<sup>nd</sup>CT**: second conservative treatment
- **APBI**: Accelerated partial breast irradiation
- **APBrI**: Accelerated partial breast Re-irradiation
- **ASTRO**: American Society for Radiation Oncology
- **CTV**: Clinical Target Volume
- **DC** Invasive ductal carcinoma
- **DCIS** Ductal carcinoma in situ
- **GEC-ESTRO**: Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy and Oncology
- **Gy**: Gray
- **HDR**: high dose rate
- **ILC** Intra lobular carcinoma
- **LDR**: low-dose rate
- **LVI** lympho-vascular invasion
- **MFS**: metastasis-free survival
- **MFU**: Median Follow-up
- **MIB**: multicatheter interstitial brachytherapy
- **Pts**: patients
- **OS**: overall survival
- **RFS**: regional-free survival
- **RI** median dose reference isodose median dose
- **RO** estrogen receptor
- **RP** progesterone receptor
- **SM**: salvage mastectomy
- **SS**: specific survival
- **WBI**: whole breast irradiation

## INTRODUCTION

Breast cancer is a major matter of public health with a world- wide incidence of 1,671,149 patients (pts) in 2012 [1]. With an increasing incidence rate of early stage breast cancer of 250 per 100,000 women, localized breast cancer surgical management has been constantly evolving, from mutilating mastectomy, which was the gold standard until late 80s, to radio-surgical conservative treatment [2].

The 20-year cumulative incidence rate of 2<sup>nd</sup> ipsilateral breast tumor event (2<sup>nd</sup>IBTE) after a first conservative radio-surgical treatment is around 15%, raising the question of standard of care regarding this specific subpopulation [3]. For decades, salvage mastectomy (SM) has been considered as the only therapeutic alternative although second conservative treatment (2<sup>nd</sup> CT) concept has been introduced since the beginning of the 80s, which consists of a surgical lumpectomy with or without re-irradiation of the tumor bed [4, 5]. The Breast Cancer Working Group of the Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) reported the results of a cohort of 217 pts who underwent 2<sup>nd</sup> CT combining lumpectomy plus interstitial brachytherapy. The 5-year 2<sup>nd</sup> local recurrence rate was 5.6%, with 11% of grade 3–4 late toxicities [6].

As of today, the choice between 2<sup>nd</sup>CT and SM remains under debate but both options can be discussed with the patient. Basically, facing a 2<sup>nd</sup>IBTE, the first step is to consider the guidelines regarding the tumor features: if there is an indication of mastectomy (which remains the same whether it is a 1<sup>st</sup> or a 2<sup>nd</sup>IBTE), 2<sup>nd</sup>CT is definitely ruled out. If SM is not mandatory, technical feasibility of a 2<sup>nd</sup>CT has to be evaluated. Indeed, the clinical consequences of the first surgery and irradiation, the total dose, the resultant breast size and the cosmetic impact have to be taken into consideration. Nevertheless, the patient's choice remains crucial and the majority of the patients want to avoid as much as possible a mutilating salvage surgery with or without breast reconstruction [7].

Currently, the treatment decision is mainly based on these factors. Little data are provided by the literature for helping patients and physicians in the decision-making process. GEC-ESTRO and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) proposed accelerated partial breast irradiation (ABPI) classifications based on three groups representing graduate local-recurrence risk [8–10].

Those APBI classifications were initially used to discuss (or not) a shorter adjuvant irradiation for primary tumor. In order to make the salvage decision process more accurate, we proposed to evaluate the impact of ABPI classifications applied to 2<sup>nd</sup>IBTE.

The aim of this study was to determine whether the oncological outcome of patients presenting a 2<sup>nd</sup>IBTE could be impacted by their affiliation to an APBI classification group.

## **MATERIAL AND METHOD**

This observational, single-center, retrospective study was performed in the Antoine Lacassagne Center in Nice, France, from 2000 to 2017. Data were collected from patients' files. Third IBTE was considered as primary end-point, while the following items were considered as secondary end-points: regional recurrence occurring in the ipsilateral axillary area (regional-free survival—RFS); distant metastasis rates (metastasis-free survival—MFS); specific (SS) and overall survival (OS) rates. This study was approved by the local ethics committee.

### **1-Patient features**

Target population were women who presented a 2<sup>nd</sup>IBTE occurring after a radio-surgical conservative treatment performed for the primary tumor. Second IBTE was considered as a local event occurring within the pre-treated breast at least 1 year after the 1<sup>st</sup>IBTE, excluding in-breast skin and/or sub-cutaneous metastatic diseases. A second conservative treatment (2<sup>nd</sup>CT) combining salvage lumpectomy plus accelerated partial breast re-irradiation (APBrI) was proposed consisting in multicatheter interstitial brachytherapy (MIB) using either low (LDR) or high-dose rate (HDR).

Except for patient with a formal indication of salvage mastectomy (histological factors, major late breast tissue toxicity induced by the first radio-surgical treatment, breast size, or patient's wish), 2<sup>nd</sup>CT was proposed as an alternative for patients who were reluctant to radical salvage surgery, irrespective of the APBI classification groups. Consequently, patients with poor prognostic factors (lymphovascular involvement, extensive intra-ductal component, high Ki 67, poor histological differentiation...) were also considered as eligible candidates for 2<sup>nd</sup>CT with APBrI.

All patients received detailed information concerning the risks and benefits of this salvage treatment procedure.

### **2- Treatment features**

The 2<sup>nd</sup>CT process has already been described [11]. Briefly, it consisted in a lumpectomy with four clips clamped into the lumpectomy cavity and one on the pectoralis muscle. Axillary lymph node assessment was not performed for patient who already underwent axillary dissection at the time of primary treatment. Vector implantation for MIB was performed pre- or post- operatively following the Paris System geometric recommendations [12, 13].

For LDR brachytherapy (pre-operative implant), the majority of the implants were performed in two planes (75% out of 27 pts). For the delineation of the CTV, a target volume corresponding to the margin resection of the cavity adding a 2-cm radial security margin was selected, with a distance between catheters of 1–1.5 cm. Moreover, a minimal distance of 0.5 cm regarding the skin and the ribs was applied, to minimize the risk of skin toxicity and pathological rib fracture, respectively. About 5 days after the surgery, catheters were loaded by <sup>192</sup>Ir wires. Treatment planes were obtained from two orthogonal X-ray films, while the dose was prescribed on the 85% of the reference isodose calculated on the central plane. The prescribed dose ranged from 30 to 55 Gy (88% of the patients received a dose ranged between 40 and 50 Gy).

For HDR brachytherapy, the number of planes varied from 1 to 4. The implant was performed under local anesthesia, in case of post-operative procedure. A post-implant CT was performed the day after surgery. The CTV delineation consisted in an expansion of 1 cm around the clips. The dose distribution was optimized manually by varying time and stop position of the radio-active source. The prescribed dose to the CTV fluctuated between 28 and 34 Gy in 8–10 fractions, twice daily (61% of the patients received 34 Gy), delivered over 5 consecutive days, during an ambulatory procedure.

Adjuvant treatments (hormonal therapy, chemotherapy, or anti-HER2-targeted therapy) were used according to our center guidelines.

### **3-Accelerated partial breast irradiation classification groups**

In order to perform a reproducible analysis, both GEC- ESTRO [8] and ASTRO [10] APBI classifications were used. However, due to the lack of axillary lymph node re-staging for the large majority of the patients, the N-status was not considered as prognostic criteria and excluded from the analysis. Indeed, if pNx status was considered, most of the patients would fall into the “high-risk” or “unsuitable” group for GEC-ESTRO and ASTRO APBI classifications, respectively. GEC-ESTRO and ASTRO APBI classifications were evaluated separately.

### **4- Follow-up**

Patients were systematically examined by the radiation oncologist one month after brachytherapy to evaluate early toxicity. Then, patients were seen every 6 months by the surgeon, the medical or radiation oncologist with a clinical examination. Late toxicities evaluation used the Common Classification for Adverse Events 4.0.

Cosmetic results were reported by the radiation oncologist and/or the surgeon using a cosmetic score derived from the scoring system described by Harris et al. [14]: excellent, good, fair and poor. Radiologic surveillance was yearly investigated by mammogram with or without breast ultrasonography examination.

## **5- Statistical analysis**

Description of the study population and of the different investigated parameters was made using absolute and relative frequencies for the qualitative data and summarized using descriptive statistics such as median, extreme for quantitative data. Statistical comparisons were performed using the  $\chi^2$  test for qualitative data and non-parametric matched pairs Wilcoxon test for quantitative data.

Overall survival (OS) was defined by the interval between the date of 2<sup>nd</sup> surgery and death due to any cause/to the disease. Specific survival (SS) was defined by the time between the date of 2<sup>nd</sup> surgery and death due to breast cancer. Third IBTE-free survival, regional-free survival (3<sup>rd</sup>IBTE-FS), regional-free survival (RFS) and metastasis-free survival (MFS) were calculated between the date of 2<sup>nd</sup> surgery and these respective events and were estimated using the Kaplan–Meier method. Patients still alive at the last visit were censored at the date of last follow-up. Median follow-up with 95% confidence intervals was calculated by reverse Kaplan–Meier method.

In univariate analysis, the survival curves were compared using the log-rank test. In multivariable analysis, association between several parameters and 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival was expressed as a hazard ratio with a 95% confidence interval, which was estimated with the use of a Cox proportional-hazards model. Collinearity between variables entered in the model was evaluated using the 'r' Pearson correlation coefficient. If  $r > 0.40$ , one of the two variables was considered as redundant and had to be removed from the model. Proportional hazards were verified for all entered variables. All  $p$  values inferior to 0.05 (two-sided) were considered statistically significant. Data were entered and stored on a Micro-soft Excel<sup>®</sup> file. All statistical analyses were performed in 5% alpha risk using R.3.2.2 software on Windows<sup>®</sup>.

## **RESULTS**

### **1- Patient and tumor features**

Between 2000 and 2017, 159 patients (pts) presented a 2<sup>nd</sup>IBTE and underwent a 2<sup>nd</sup>CT. Among them, 143 pts were analyzed in order to respect a minimum follow-up of 24 months for the last included patient.

The median time interval between surgery for the primary and salvage lumpectomy was 13.8 years (1.6–35.3). Patient features for primary and 2<sup>nd</sup>IBTE are summarized in Table 1. Median age was 52 years (24–83) and 66 years (31–90) for primary and 2<sup>nd</sup>IBTE, respectively. Primary tumors were mostly adenocarcinomas (79%), a size smaller than 20 mm (74%), grade 2 (47%), positive hormonal receptor status (86.9%). Some data concerning histological factors (Ki67, Her2 status...) are missing due to the date of the first event. All the patients underwent adjuvant whole breast irradiation (WBI) with a median delivered dose of 53.8 Gy (45–66).

Second IBTE occurred in or close to the primary tumor quadrant in 51.6% and 33.6%, respectively. For 2<sup>nd</sup>IBTE, histology was invasive ductal carcinoma for 113 pts (79%), tumor size smaller than 20 mm for 123 pts (86%), histological grade 2 for 65 pts (48%), positive hormonal receptor status for 121 pts (91.6%) and non-overexpressed HER2 status for 121 pts (95.3%). Negative margin dissection was achieved in 91%, while lympho-vascular invasions were observed in 9%.

Concerning systemic treatments, in ad equation with the histological features, most of the patients underwent endocrine treatment (82%). Adjuvant chemotherapy was used in 11%, while Trastuzumab was prescribed in 2.8%.

Table 1: Patients and tumor characteristics

Patient and tumor characteristics		1 <sup>st</sup> IBTE	% / min-max	2 <sup>nd</sup> IBTE	% / min-max
Age (years)		52	[24 - 83]	66	[31 - 90]
Delay 1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup> IBTE (years)				13.8	[1.8 - 35]
pT tumor size	< 20 mm	56	74	123	86
	≥ 20 mm	20	26	20	14
Histology type	IDC	99	78	113	79
	ILC	10	7.8	19	13
	DCIS	18	14.2	11	8
Differentiation grade	I	29	42.6	40	30
	II	32	47.1	65	48
	III	7	10.3	30	22
pN status	Nx	89	83.2	131	91.6
	N0	18	16.8	11	7.7
Margin status	≥ 2 mm	-	-	88	62
	< 2 mm	-	-	27	20
	Involved	-	-	12	8
LVI	Positive	-	-	10	9
	Negative	-	-	105	91
Hormonal status	RO+ RP+	60	71.4	107	81
	RO+ RP-	11	13.1	13	9.8
	RO- RP+	2	2.4	1	0.8
	RO- RP-	11	13.1	11	8.4
HER2 status	Non-over-expressed	-	-	121	95.3
	over-expressed	-	-	6	4.7
Hormonal therapy	yes	74	69	117	82
	no			26	18
Chemotherapy	yes	35	24.5	15	11
	no			128	89
Trastuzumab	yes	3	2	4	2.8
	no			139	97.2
HDR brachy.	# pts	-	-	117	81.8
LDR brachy.	Median dose (Gy)	-	-	32	[28 - 34]
	# pts	-	-	26	18.2
APBI GEC-ESTRO	RI median dose (Gy)	-	-	46	[30 - 55]
	Low-risk			60	42
	Intermediate-risk			61	43
	High-risk			22	15

## 2-Oncological outcome

For the whole cohort, the median follow-up was 71 months (62–85 months). Six patients developed a 3<sup>rd</sup>IBTE after 2<sup>nd</sup>CT leading to a 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival rate of 97.4% (0.94–1) (Fig. 1). Six-year RFS, MFS, SS and OS rates were 96.4, 90.3, 92.9 and 91.2%, respectively (Figs. 2, 3). Four patients presented a regional recurrence, and distant metastatic progression was observed for 12 patients (36 months after 2<sup>nd</sup>CT for 10 pts). Oncological outcome (mainly in terms of 3<sup>rd</sup> IBTE) was not significantly impacted by the brachytherapy dose rate (2/27 and 4/116 for LDR and HDR, respectively).

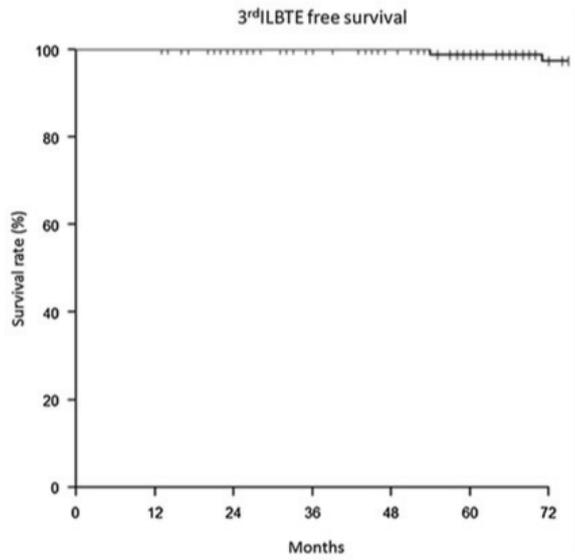


Fig. 1 3rd ipsilateral breast tumor event-free survival

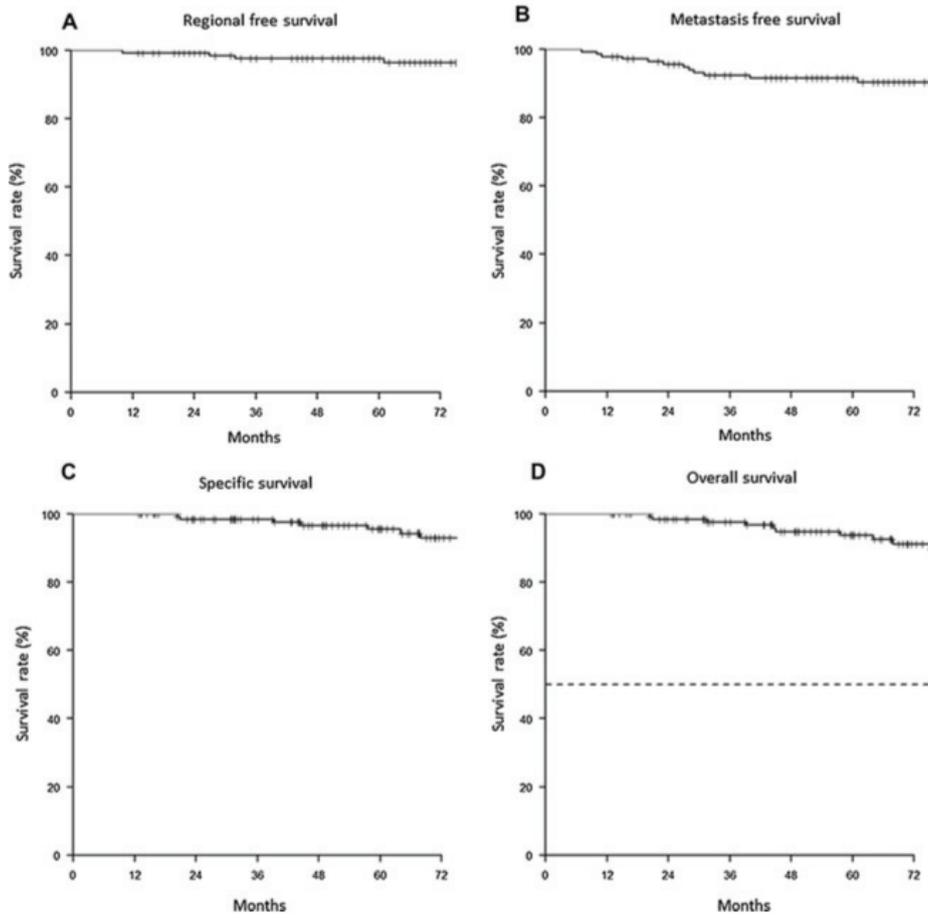
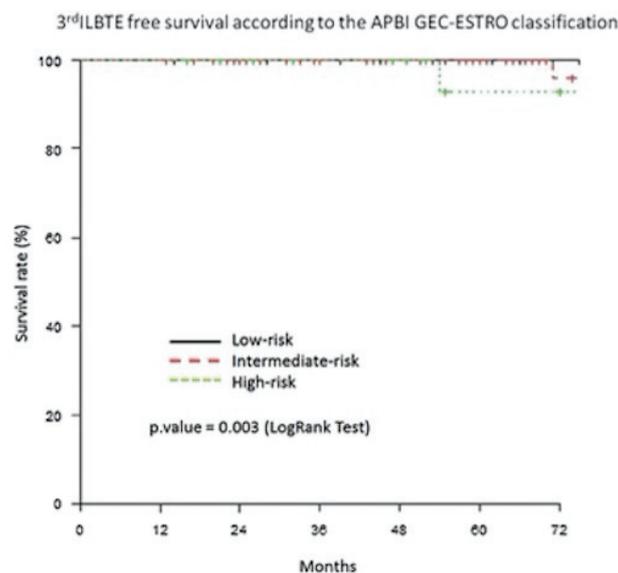


Fig. 2 Regional-free survival (a); metastatic-free survival (b); specific survival (c); overall survival (d)

According to the APBI GEC-ESTRO classification, 60 pts (42%), 61 pts (43%) and 22 pts (15%) were classified as low-, intermediate- and high-risk groups. Using the ASTRO 2016 classification, suitable and cautionary patient groups represented 43% and 42%, respectively (unsuitable group 15%). For the GEC-ESTRO classification, 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival rates were 100, 95.8 and 92.9%, respectively, for low-, intermediate- and high-risk groups ( $p = 0.003$ ). For the ASTRO classification, 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE free survival rates were 100, 96.2 and 92.9%, respectively, for suitable, cautionary and unsuitable risk groups ( $p = 0.004$ ). No significant differences were observed in terms of RFS, MFS, SS and OS between the three APBI risk groups (Table 2). Among the six patients who presented a 3<sup>rd</sup>IBTE, 5 pts belonged to the high-risk/unsuitable group while the remaining patient was classified as intermediate risk/cautionary (Table 3). The features of the 3<sup>rd</sup>IBTE are summarized in Table 3.



**Fig. 3** 3<sup>rd</sup> ipsilateral breast tumor event free survival according to the GEC-ESTRO APBI classification

**Table 2** Oncological outcomes according to the GEC-ESTRO and ASTRO APBI classification at 6 years

APBI classifications Groups	GEC ESTRO				ASTRO			
	Low	Int	High	<i>p</i> value	Suit	Caut	Unsuit	<i>p</i> value
6-year 3 <sup>rd</sup> IBTE-FS	100	95.8	92.9	0.003	100	96.2	92.9	0.004
6-year RFS	96.5	96.8	94.7	0.63	96.6	97	94.7	0.61
6-year MFS	85.3	93.1	95.2	0.54	87.6	91.4	95.2	0.83
6-year SS	91.1	93.6	95.2	0.35	91.2	93.9	95.2	0.91
6-year OS	87.2	93.6	95.2	0.23	87.3	93.9	95.2	0.52

**Table 3** Patient and tumor characteristics in case of 3rdIBTE

3rdIBTE	APBI groups	Time interval between 1st and 2ndIBTE (months)	Time interval between 2nd and 3rdIBTE (months)	2ndIBTE characteristics
Patient # 1	HR	146	54	LVI Involved margins
Patient # 2	IR	62	71	Multifocal disease
Patient # 3	HR	48	83	Young age (38 y)
Patient # 4	HR	276	92	Size (40 mm) Involved margins
Patient # 5	HR	300	93	Involved margins
Patient # 6	HR	84	114	Involved margins

For the whole cohort, one patient presented a 3<sup>rd</sup>IBTE at 54 months. Primary tumor (1<sup>st</sup> IBTE) was an invasive ductal carcinoma, while the 2<sup>nd</sup>IBTE occurred 146 months later with an invasive ductal carcinoma associated with lympho-vascular invasion and positive surgical margins. Third IBTE was an invasive ductal carcinoma. All of the three breast events appeared in the same area. This patient belonged to the high-risk/unsuitable group. A second patient had a 3<sup>rd</sup>IBTE 71 months after the 2<sup>nd</sup>IBTE. The three tumors were invasive lobular carcinoma (time interval between 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>IBTE = 62 months). They were all localized in the same quadrant. A bifocal tumor was observed on the 2<sup>nd</sup>IBTE lumpectomy specimen. The 3<sup>rd</sup>IBTE was still bifocal. This patient belonged to the intermediate-risk/ cautionary group. Four others 3<sup>rd</sup>IBTE (high-risk/unsuitable group) were observed at 83, 92, 93 and 114 months.

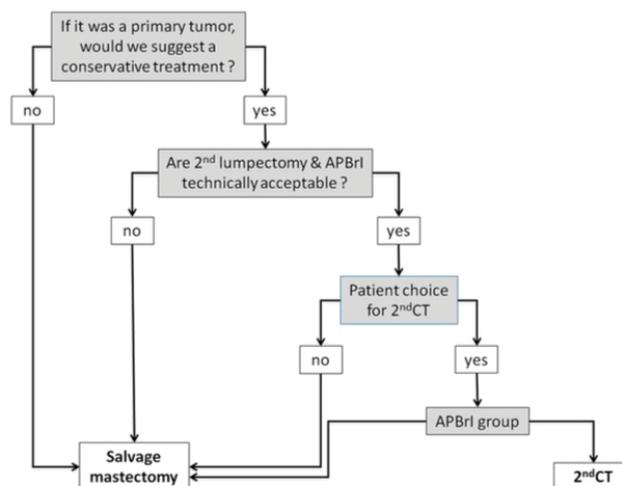
In order to find significant prognostic factors for 3<sup>rd</sup>IBTE, different variables related to the 2<sup>nd</sup>IBTE were analyzed in univariate analysis (age, tumor size, histological grade, margin status, lympho-vascular invasion, ki67, ABPI-risk group and time interval between 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> surgery). Lymphovascular invasion ( $p = 0.009$ ), positive margins ( $p = 0.0001$ ) and high-risk/unsuitable group of the ABPI classification ( $p = 0.001$ ) were the three significant prognostic factors for 3<sup>rd</sup>IBTE. In multivariate analysis, high-risk/unsuitable ABPI group was the only significant prognosis factor for 3<sup>rd</sup>IBTE ( $p = 0.009$ ), leading to consider that patients belonging to the high-risk group have a 9.66 relative risk for developing a 3<sup>rd</sup>IBTE.

### **3-Toxicity profile**

Among the 143 pts, the maximum complication rate observed after 2<sup>nd</sup>CT (at the last follow-up) was 33% (47 pts), 26% (37 pts), 2.8% (4 pts) and 0.7% (1 pt) for grades 1, 2, 3 and 4, respectively. The observed complications consisted mainly in cutaneous (32.5%) and sub-cutaneous fibrosis (30.1%), while telangiectasia (8.4%) and hyper-pigmentation (17%) were less frequent. One patient presented grade 4 ulceration. Regarding cosmetic outcome, excellent/ good result was noticed for 122 pts (85%), while poor result was observed for 6 pts (4.6%). Excellent cosmetic results were obtained for 62% and 74% for HDR and LDR cohort, respectively.

## DISCUSSION

The treatment choice in case of 2<sup>nd</sup>IBTE has been under debate for the past few years, with no clear established guidelines. Salvage mastectomy was the historical treatment, based on retrospective and comparative series. With the emergence of conservative treatment for primary breast tumor, the possibility of a second breast preservation progressively gained interest [4]. As an analogy to the essential role of adjuvant radiotherapy after breast conservative treatment for primary tumors, the concept of adjuvant re-irradiation of the tumor bed after salvage lumpectomy became a mandatory part of the 2<sup>nd</sup>CT [3, 15]. To our knowledge, there has been no phase III trial comparing SM versus 2<sup>nd</sup> CT and the likelihood of the emergence of such a trial remains quite uncertain because of methodological and ethical considerations [16]. Based on several old comparative series, the 3<sup>rd</sup>IBTE after SM is about 10–15% (ranging from 3 to 32%) with equivalent results obtained after 2<sup>nd</sup>CT + APBrI [15]. More recently, the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group reported the results of salvage lumpectomy + APBrI with 3<sup>rd</sup>IBTE actuarial rates at 5 and 10 years of 5.6% and 7.2%, respectively [6]. The choice between those two salvage treatments, which seems to achieve comparable local control, is mainly based on histopathological factors. If they lead to consider a SM, a 2<sup>nd</sup>CT must be ruled out. On the other hand, in the absence of bad histopathological prognosis factors, breast size after the primary conservative treatment and the cutaneous and subcutaneous consequences of the first irradiation should be taken into account in order to discuss a 2<sup>nd</sup>CT + APBrI (Fig. 4). Finally, the patient's choice remains crucial after a full and detailed explanation of the risk and benefits of each salvage treatment.



**Fig. 4** Decision tree in case of 2<sup>nd</sup> ipsilateral breast tumor event

In our study, regarding the oncological outcomes of the whole cohort, the 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE-FS, RFS, MFS, SS and OS rates were 97.4, 96.4, 90.3, 92.9 and 91.2%, respectively. In Guix et al. study, 36 pts who presented a 2<sup>nd</sup>IBTE (mainly stages I and II) underwent a 2<sup>nd</sup>CT (salvage lumpectomy + HDR-MIB APBrI) [17]. The authors reported a 10-year local control rate of 89.4% with a 10-year overall survival rate of 96.7%. The GEC-ESTRO study reported a similar local control with a 5-year actuarial 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival rate of 94.4% [6]. The authors reported 5-year actuarial MFS, SS and OS rates of 88.9, 90.5 and 88.7%, respectively, which were quite similar to our results after 6 years of follow-up. In these two studies, the re-irradiation of the tumor bed was performed with multi-catheter interstitial brachytherapy based on LDR or HDR which remains currently the most approved re-irradiation technique.

However, different APBrI techniques have been described [18–22]. Trombetta et al. reported the results of a cohort of 18 pts with a 2<sup>nd</sup>IBTE who underwent a 2<sup>nd</sup>CT combining salvage lumpectomy plus a balloon-device based brachytherapy (34 Gy in 10 fractions over 5 days). After a median follow-up of 39.6 months, the authors observed 11% of 3<sup>rd</sup>IBTE [18]. Intraoperative 50 kv X-ray radiotherapy (IORT) has also been investigated. Kraus-Tiefenbacher et al. performed IORT for 17 pts and reported, after a median follow-up of 37 months, 11.7% of 3<sup>rd</sup>IBTE [19]. In the same way, Ching et al. observed a 3<sup>rd</sup>IBTE-FS rate of 100% in a small cohort of 12 pts (MFU: 14 months) [20]. More recently, using 50 kv IORT APBrI technique, Thangarajah et al. presented encouraging results in a cohort of 41 pts (MFU close to 5 years) with a rate of 3<sup>rd</sup>IBTE-FS close to 90% [21]. Electron beam IORT APBrI was investigated by Blandino et al. who treated 29 pts with a 5-year local control rate of 92.3% [22]. Recently, the oncological outcome and toxicity results of the RTOG1014 prospective trial were reported at the 2018 ASTRO meeting. In this protocol, APBrI used a 3D conformational external beam radiation technique delivering a total dose of 45 Gy in 15 fractions (twice daily). In a cohort of 65 pts with a median follow-up of 3.64 year, the authors observed a 2<sup>nd</sup> breast conservation rate, DMFS and OS of 94.8% with 6.9% of late grade 3 treatment-related complication rate.

Regarding the oncological outcome according to the GEC-ESTRO APBI classification, we reported 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival rates of 100, 95.8 and 92.9% for low-, intermediate- and high-risk groups, respectively. The GEC-ESTRO APBI phase III compared WBI versus APBI for selected primary early-stage breast cancer (low- and intermediate-risk groups) [23]. The authors reported a 5-year local relapse rate (2<sup>nd</sup>IBTE) of 1.44% which appears quite comparable with our 2<sup>nd</sup>CT results (no and only one 3<sup>rd</sup>IBTE for low- and intermediate-risk patient, respectively).

Those results lead to consider that, in case of low- and intermediate-risk breast cancer, lumpectomy plus MIB-APBI achieve excellent local control rates whatever the status of breast tumor (primary or 2<sup>nd</sup>IBTE). Moreover, recently at the 2018 ASTRO annual meeting, the GEC- ESTRO reported the results of a propensity score-matched analysis comparing SM (215 pts) versus 2<sup>nd</sup> CT (215 pts) using MIB. With a MFU of 65 months, no significant difference was observed between the two salvage treatments in terms of DFS, OS, MSF or 3<sup>rd</sup> IBTE.

For high-risk group patients, we reported a 6-year 3<sup>rd</sup>IBTE-free survival rate of 92.9% significantly lower compared to low- and intermediate-risk groups ( $p = 0.003$ ) while the relative risk of 3<sup>rd</sup>IBTE was 9.66. This subgroup of patients tends to have a more aggressive disease (positive margins, lympho-vascular involvement, extensive DCIS, multifocality or large tumor size ...) leading to consider 2<sup>nd</sup>CT for high-risk group with caution. However, if for 1<sup>st</sup>IBTE high-risk patients, the recommendation would be WBI instead of APBI, in case of 2<sup>nd</sup>IBTE, a mutilating treatment (SM) should be discussed as the only alternative to a 2<sup>nd</sup>CT. Actually, Lee et al. described the deleterious impact of mastectomy (even with a surgical reconstruction) regarding body image, self-confidence and quality of life [7, 24]. Mastectomy was even associated with a higher rate of unemployment [25]. Therefore, in case of 2<sup>nd</sup>IBTE and mainly for high-risk group patients, discussion and information given to the patient regarding treatment options and their potential outcomes is crucial. An indication of 2<sup>nd</sup>CT must also be carefully examined regarding patients with lympho-vascular involvement and positive surgical margins, which appeared to be prognosis factor for a 3<sup>rd</sup>IBTE in univariate analysis.

Overall survival results of the whole cohort are encouraging with a 6-year OS rate of 91.2%, with a 6-year MFS and SS rates of 90.3% and 92.9%, respectively. While these results are comparable to the 5-year OS (88.9%), MFS (90.5%) and SS (88.7%) rates reported in the 2<sup>nd</sup>CT GEC- ESTRO study [6], 5-year OS for low- and intermediate-risk primary tumor reported in the GEC-ESTRO APBI phase III trial, appear higher (97.3%) [23]. In our study, most of the patient who presented a metastatic diffusion belonged to the low-risk group with a 6-year MFS of 85.3, 93.1 and 95.2% for low-, intermediate- and high-risk groups, respectively. In the low-risk group, all the metastatic patients (8 pts) displayed systemic disease during the first 48 months of follow- up and 50% (4 pts) within the first 2 years. The mechanism of these early relapses in low-risk patients is not clearly elucidated and needs to be analyzed in a larger cohort.

Our study presents some weaknesses such as its retrospective nature, the limited number of patients and follow-up, which limit the analysis of the oncological outcome especially for low-risk patients in terms of MFS. However, according to our knowledge, this is the first analysis of the use of APBI classification in the therapeutic decision process in case on 2<sup>nd</sup>IBTE.

## CONCLUSION

When considering 2<sup>nd</sup>IBTE, the debate still remains on how to consider this event: true recurrence of the 1<sup>st</sup>IBTE or a new (independent) event? The concordance of the local control rates for low- and intermediate-risk groups, reported by the GEC-ESTRO APBI phase III (primary tumor) and ours (2<sup>nd</sup>IBTE) suggests that the question appears less crucial regarding local outcome while the control of systemic disease remains a critical issue.

In case of 2<sup>nd</sup>IBTE, a second conservative treatment with MIB-APBI can be proposed as a safe and efficient alternative to salvage mastectomy. In order to refine the therapeutic decision, the GEC-ESTRO APBI classification could be used as a potential decision making and prognosis tool for second conservative treatment while patient information remains fundamental mainly for high-risk patients.

### Compliance with ethical standards

Conflict of interest: JMHL is consultant for BEBIG Company. The other co-authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: This study was approved by the Antoine Lacassagne Cancer Center ethics committee.

**List of authors:** Lucile Montagne · Jocelyn Gal · Marie-Eve Chand · Renaud Schiappa · Alexander T. Falk · Rémy Kinj · Mathieu Gauthier · Jean-Michel Hannoun-Levi

Received: 20 November 2018 / Accepted: 1 April 2019 / Published online: 4 April 2019 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Breast Cancer Research and Treatment (2019) 176:149–157 <https://doi.org/10.1007/s10549-19-05221-z>

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al (2015) Reprint of: cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 51:1201–1202
2. Bleyer A, Welch HG (2013) Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence: editorial comment. *Obstet Gynecol Surv* 68:440–442
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy to mastectomy with or without axillary node dissection for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233–1241
4. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al (1988) Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy. *Cancer* 61:1969–1972
5. Maulard C, Housset M, Brunel P et al (1995) Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 18:348–352
6. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J et al (2013) 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. *Radiother Oncol* 108:226–231
7. Lee CNH, Pignone MP, Deal AM et al (2018) Accuracy of predictions of patients with breast cancer of future well-being after immediate breast reconstruction. *JAMA Surg*. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.6112>
8. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al (2010) Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group. *Radiother Oncol* 94:264–273
9. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:987–1001
10. Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al (2017) Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 7:73–79

11. Hannoun-Levi JM, Castelli J, Plesu A et al (2011) Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy* 10:171–177
12. Chassagne D, Dutreix A, Ash D et al (1997) Introduction. *J Int Comm Radiat Units Meas* os30:1. <https://doi.org/10.1093/jicru/os30.1.1>
13. Gahbauer R, Landberg T, Chavaudra J et al (2004) References. *J ICRU* 4:95–100
14. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S (1979) Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:257–261
15. Hannoun-Levi J-M, Ihrari T, Courdi A (2013) Local treatment options for ipsilateral breast tumour recurrence. *Cancer Treat Rev* 39:737–741
16. Trombetta M, Hannoun-Levi JM (2017) Treatment of second ipsilateral breast tumor event: a need for a new type of evidence for avoiding mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 43:849–850
17. Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI et al (2010) Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:804–810
18. Trombetta M, Hall M, Julian TB (2014) Long-term follow-up of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 13:488–492
19. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A et al (2007) Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer* 7:1–7
20. Thangarajah F, Heilmann J, Malter W et al (2018) Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 168:739–744
21. Chin C, Jadeja P, Taback B et al (2017) Evaluation of partial breast re-irradiation with intraoperative radiotherapy after prior thoracic radiation: a single-institution report of outcomes and toxicity. *Front Oncol* 7:1–6

22. Blandino G, Guenzi M, Belgioia L et al (2017) Adjuvant intraoperative radiotherapy for selected breast cancers in previously irradiated women: evidence for excellent feasibility and favorable outcomes. *Reports Pract Oncol Radiother* 22:277–283
23. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2016) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multi-catheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: a ran. *Lancet* 387:229–238
24. Lee CNH, Deal AM, Huh R et al (2017) Quality of patient decisions about breast reconstruction after mastectomy. *JAMA Surg* 152:741–748
25. Wang L, Hong BY, Kennedy SA et al (2018) Predictors of unemployment after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Oncol* 36:1868–1879

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## RÉSUMÉ

**Objectif** : Un deuxième évènement intra mammaire homolatéral (2<sup>ème</sup> EIMH) dans les suites d'un traitement conservateur peut être pris en charge par mastectomie de rattrapage ou **second traitement conservateur**. Nous avons analysé l'impact de la classification **d'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS)** du GEC-ESTRO sur la survenue **d'un 3<sup>ème</sup> EIMH** après 2<sup>ème</sup> traitement conservateur.

**Matériel et Méthode** : Entre 2000 et 2016, **159 patientes** présentant un 2<sup>ème</sup> EIMH ont été traitées par tumorectomie de rattrapage et ré-irradiation partielle accélérée par curiethérapie interstitielle de bas ou haut débit de dose. Notre objectif primaire était la survie sans 3<sup>ème</sup> EIMH dans la cohorte totale et **dans les trois groupes pronostiques** de la classification IPAS du GEC-ESTRO. Nous avons également analysé **la survie sans récurrence régionale (SSR), sans métastase (SSM), spécifique (SS) et globale (SG)**. Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour identifier un **facteur pronostique** pour un 3<sup>ème</sup> EIMH.

**Résultats** : Avec un suivi médian de **72 mois** (62–85 mois), 60 patientes (42%), 61 patientes (42,7 %) et 22 patientes (15,4%) étaient classées respectivement à risque « faible », « intermédiaire » et « haut ». Pour la cohorte totale, le taux de **survie sans 3<sup>ème</sup> EIMH à 6 ans était de 97,4 %** (CI 0,94-1). La SSR, SSM, SS et SG à 6 ans étaient respectivement de 96,4%, 90,3%, 92,9% et 91,2%. Selon les groupes du GEC-ESTRO, les taux de survie sans 3<sup>ème</sup> EIMH à 6 ans étaient de **100%** pour les risques faibles, de **95,8%** pour les risques intermédiaires et de **92,9%** pour le groupe haut risque ( $p=0.003$ ). En analyse univariée, le groupe à haut risque ( $p = 0,0013$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p = 0,009$ ) et de marges positives ( $p=0.0001$ ) étaient facteurs pronostics de 3<sup>ème</sup> EIMH. En analyse multivariée, **seul le groupe à haut risque** ( $p = 0,008$ ) restait facteur pronostic.

**Conclusion** : En cas de 2<sup>ème</sup> EIMH, la **classification IPAS du GEC-ESTRO** pourrait être utilisée comme un outil **pronostique** et aide à la décision thérapeutique dans le cadre d'un 2<sup>nd</sup> traitement conservateur.