

Conservation de la plaque aréolo mamelonnaire (PAM) et cancer du sein

Dr Edwige Bourstyn

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis AP-HP

Mastectomie avec conservation de la PAM

- Permet la préservation de l'étui cutané et de la PAM chez des patientes atteintes de cancer ou en chirurgie prophylactique
- Associée, le plus souvent, à une reconstruction immédiate par implant ou par lambeau
- Améliore le résultat cosmétique et la satisfaction des patientes
- De plus en plus pratiquée bien qu'il n'existe pas de consensus sur la sécurité oncologique qu'elle procure

Difficultés méthodologiques

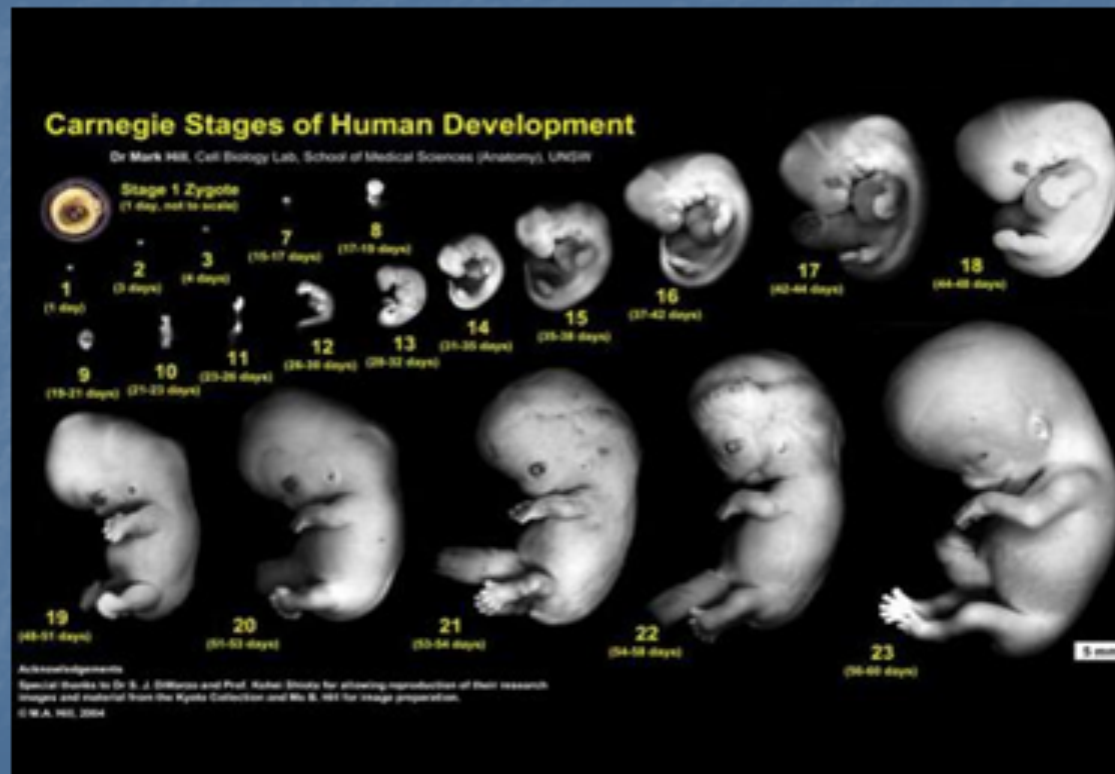
- Pas d'étude randomisée
- Études rétrospectives souvent multicentriques
- Hétérogénéité des populations : inclusion de patientes atteintes de cancers invasifs ou in situ et de chirurgie prophylactique
- Hétérogénéité des techniques chirurgicales et anatomo pathologiques
- Hétérogénéité des traitements adjuvants

Plan

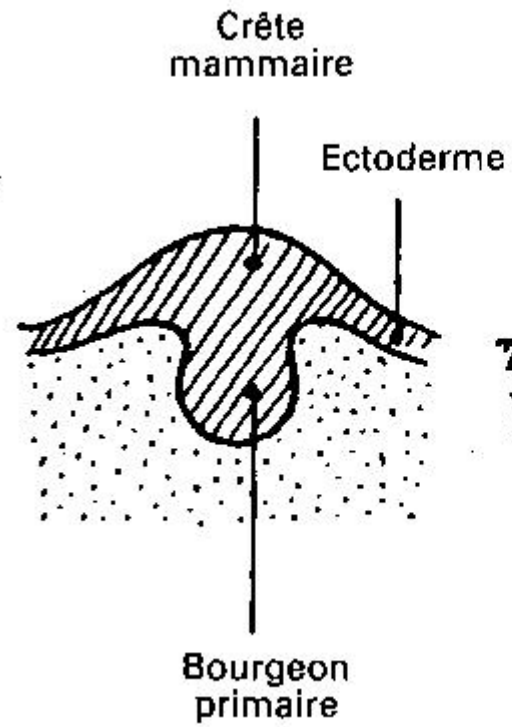
- Rappel embryologique et anatomique
- Facteurs de risque et fréquence d'envahissement de la PAM
- Fiabilité oncologique
- Sélection des patients

Rappel de l'embryologie

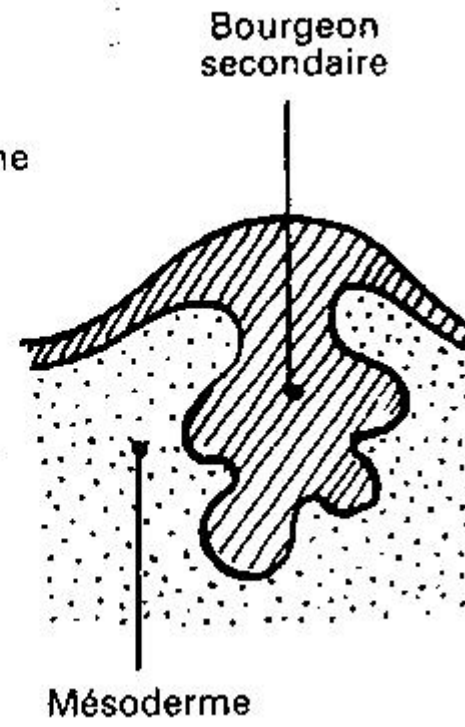
Le sein se développe pendant les phases embryonnaire (de la fécondation au 2e mois) et foetale (3e mois à la naissance).



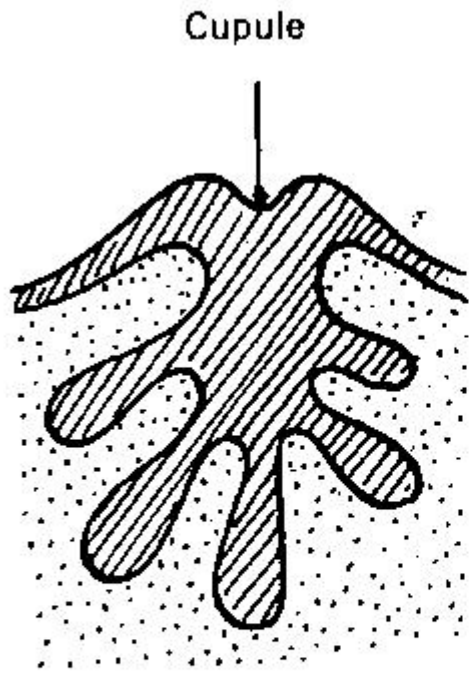
6 SEMAINES



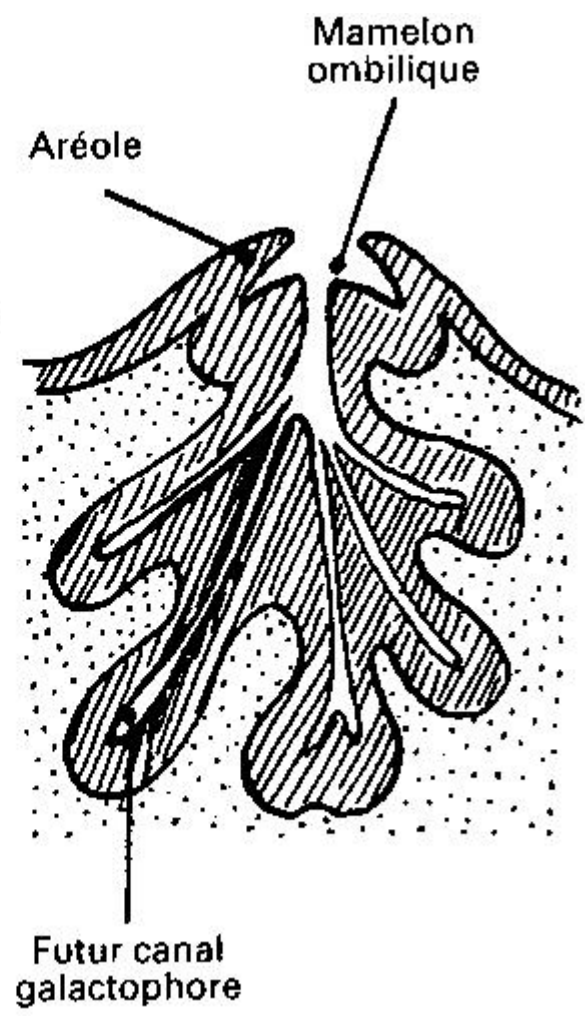
4 MOIS



6 MOIS



NAISSANCE

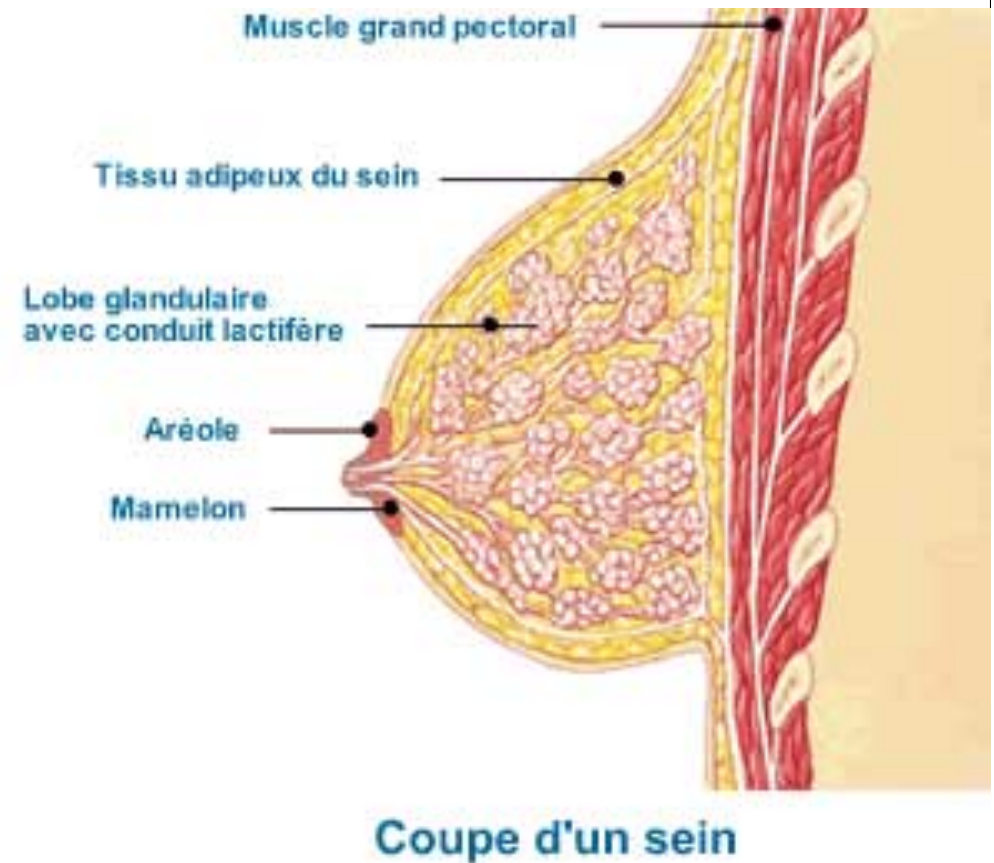


C

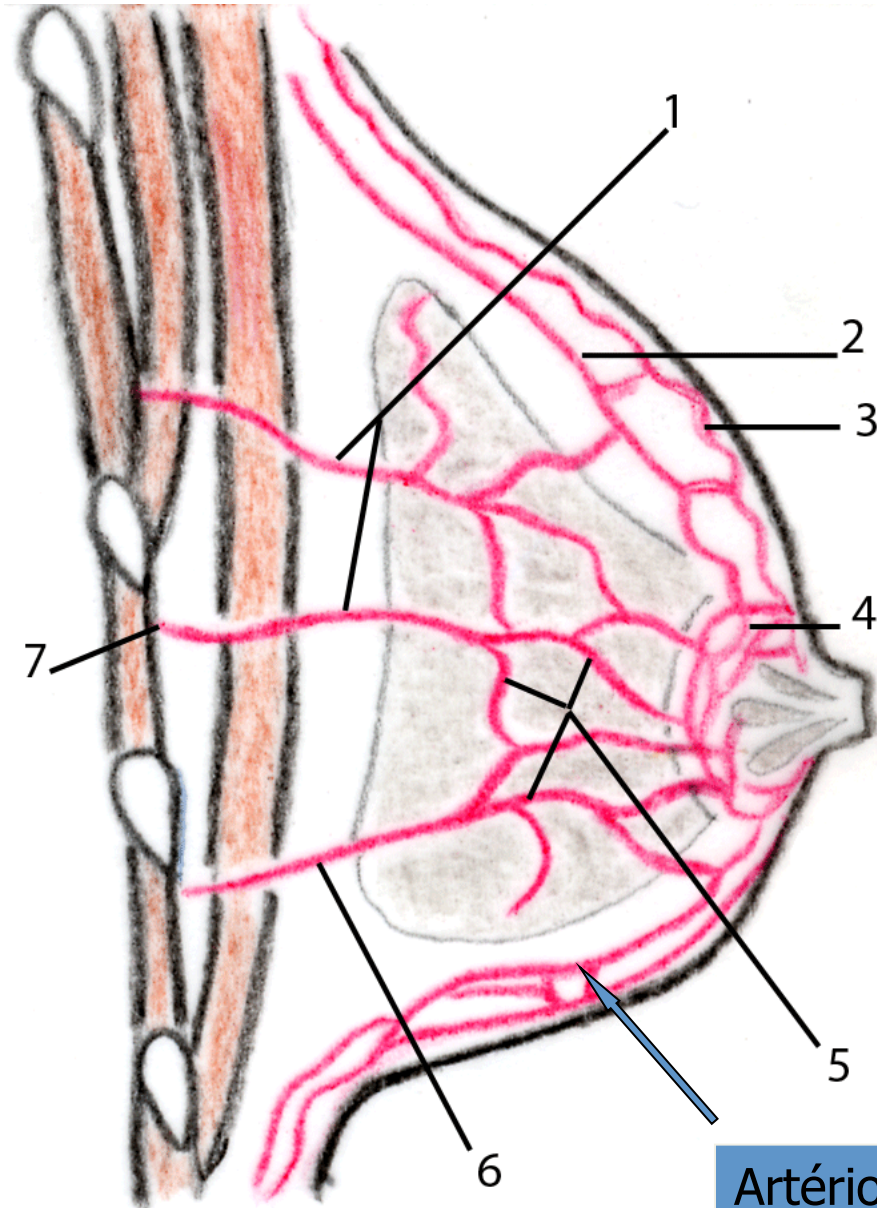
Rappel anatomique

Structure du sein

- Peau
- Mamelon
- Aréole et muscle aréolaire
- Glande mammaire
- Graisse
- conjonctif



Réseaux artériels du sein



1-6-7-Réseau rétro glandulaire

2- Réseau pré glandulaire

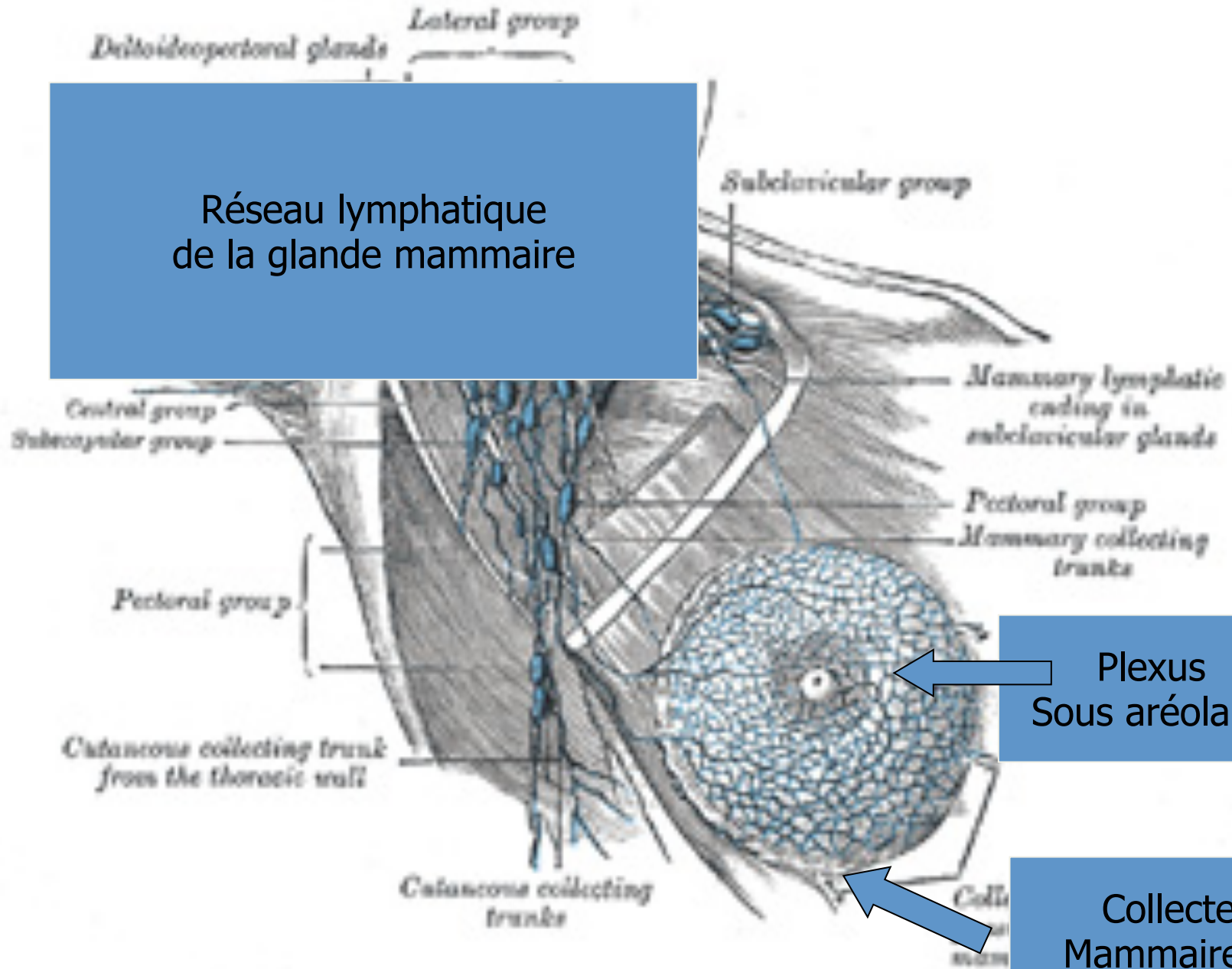
3- réseau sous dermique

4- cercle péri aréolaire

5- Anastomoses
intra glandulaires

Artériole perforante du ligament de Cooper

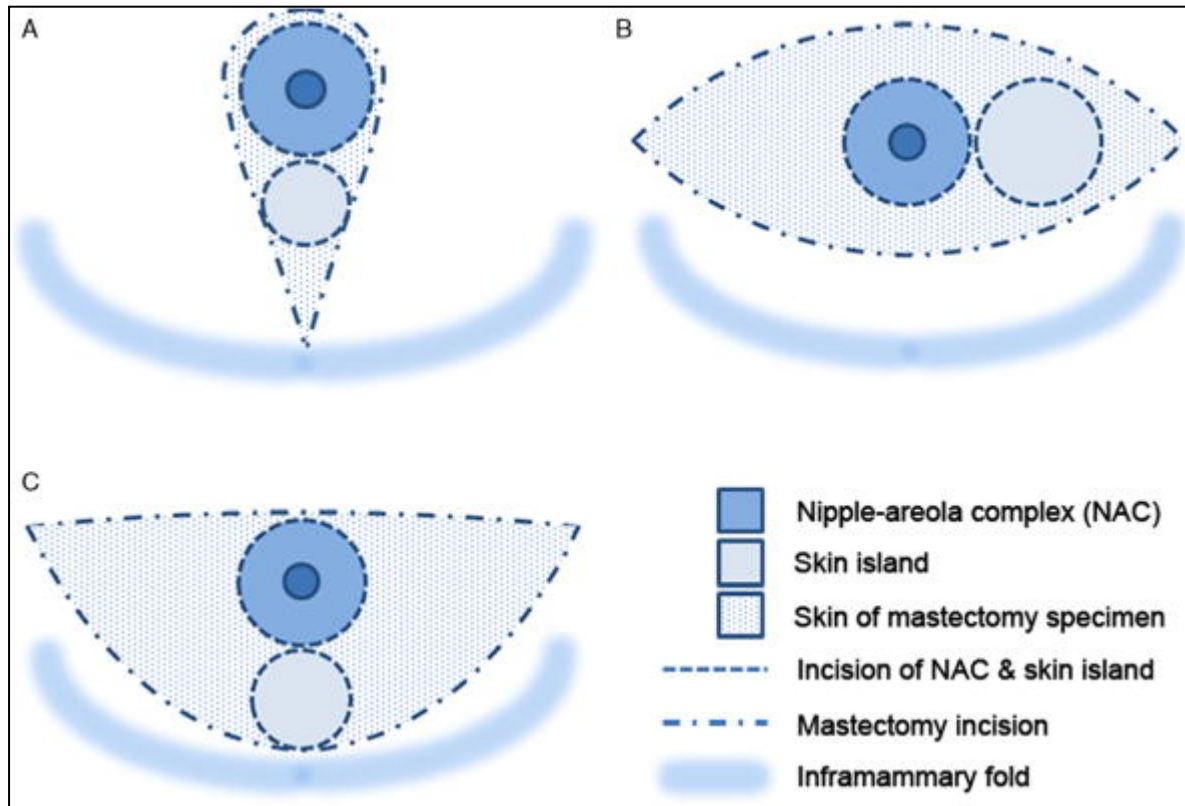
Réseau lymphatique
de la glande mammaire



La conservation de la PAM laisse en place plus d'unités tubulo lobulaires

- Victorien M,T et al Am J Surg Pathol 05/2014
- Compare le nombre d'UTL laissées en place derrière l'aréole ou derrière le lambeau cutané après incision de mastectomie avec conservation étui cutané
- Analyse de 105 PAM et tissus rétro cicatriciel (75 mastectomies bilatérales, 30 unilatérales, 90 patientes)
- 31 mastectomies prophylactiques, 71 pour cancer, 3 pour lésions bénignes
- 61% des PAM contenaient plus d'une UTL
- Le tissu en arrière de la PAM contient significativement plus UTL que le tissu rétro cutané ($p < 0,01$) surtout si jeune âge et/ou nulliparité
- Risque accru de cancer post opératoire?

FIGURE 1



Prophylactic Nipple-sparing Mastectomy Leaves More Terminal Duct Lobular Units In Situ as Compared With Skin-sparing Mastectomy.

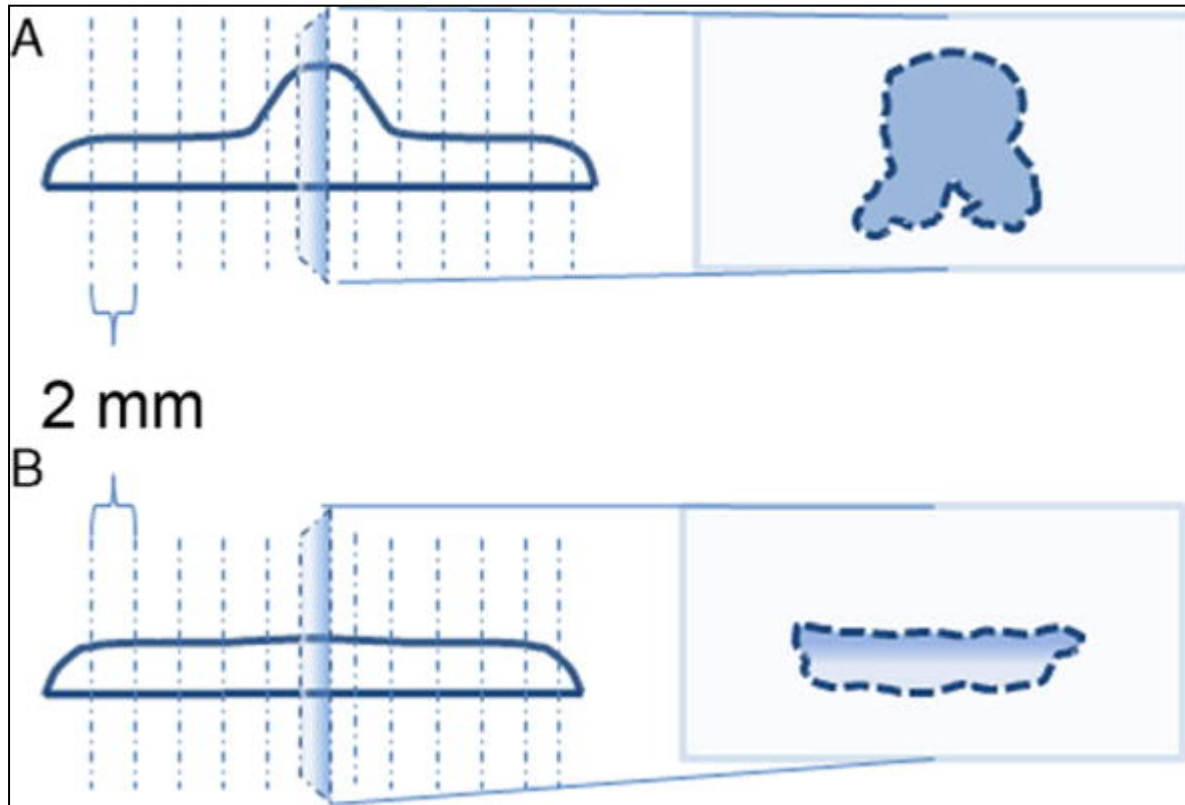
van Verschuer, Victorien; van Deurzen, Carolien; MD, PhD; Westenend, Pieter; MD, PhD; Rothbarth, Joost; MD, PhD; Verhoef, Cornelis; MD, PhD; Luiten, Ernest; MD, PhD; Menke-Pluijmers, Marian; MD, PhD; Koppert, Linetta; MD, PhD

American Journal of Surgical Pathology. 38(5):706-712, May 2014.

DOI : 10.1097/PAS.0000000000000180

FIGURE 1 . Examples of incisions around the NAC and SI in (A) SSM and in (B and C) conventional non-SSMs.

FIGURE 2



Prophylactic Nipple-sparing Mastectomy Leaves More Terminal Duct Lobular Units In Situ as Compared With Skin-sparing Mastectomy.

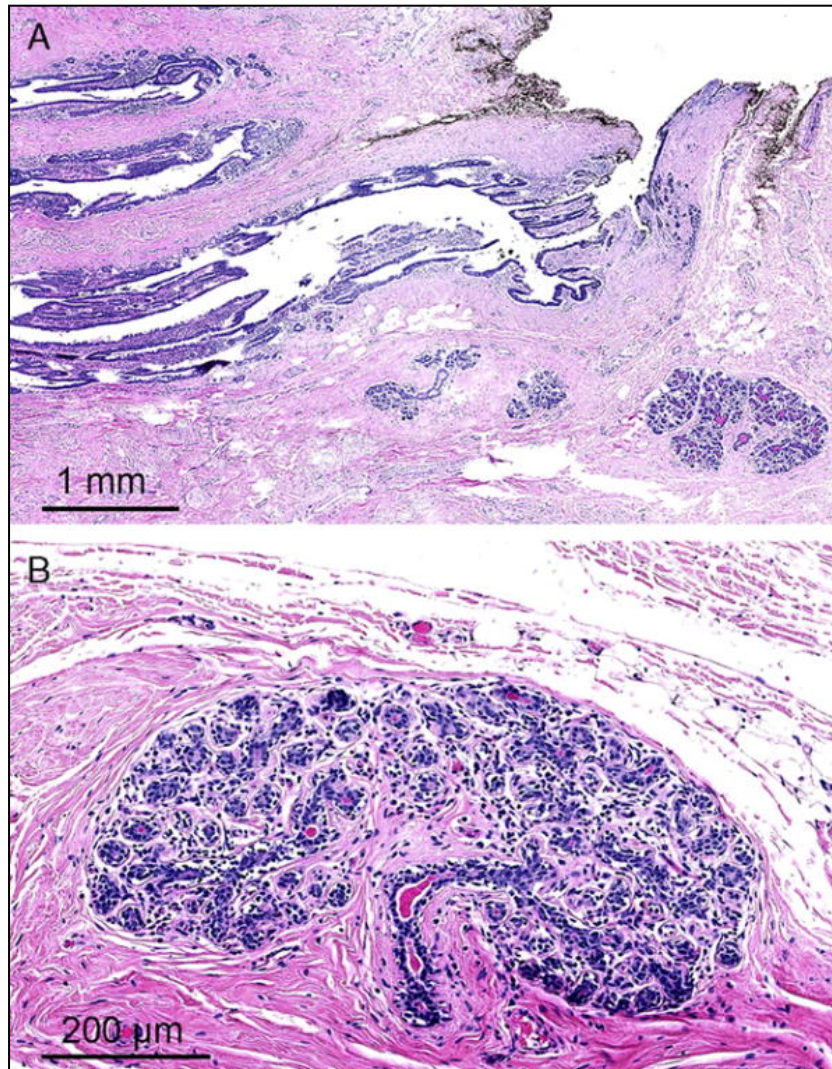
van Verschuer, Victorien; van Deurzen, Carolien; MD, PhD; Westenend, Pieter; MD, PhD; Rothbarth, Joost; MD, PhD; Verhoef, Cornelis; MD, PhD; Luiten, Ernest; MD, PhD; Menke-Pluijmers, Marian; MD, PhD; Koppert, Linetta; MD, PhD

American Journal of Surgical Pathology. 38(5):706-712, May 2014.

DOI : 10.1097/PAS.0000000000000180

FIGURE 2 . Perpendicular serial sectioning in 2 mm thickness for quantification of TDLUs in hematoxylin and eosin slides of (A) NAC and (B) SIs. Slides were scanned, and slide areas were measured in Adobe Photoshop. $TDLU \text{ density} = TDLUs / [\text{SIGMA}] \text{slide areas (cm}^2\text{)}$.

FIGURE 3



Prophylactic Nipple-sparing Mastectomy Leaves More Terminal Duct Lobular Units In Situ as Compared With Skin-sparing Mastectomy.

van Verschuer, Victorien; van Deurzen, Carolien; MD, PhD; Westenend, Pieter; MD, PhD; Rothbarth, Joost; MD, PhD; Verhoef, Cornelis; MD, PhD; Luiten, Ernest; MD, PhD; Menke-Pluijmers, Marian; MD, PhD; Koppert, Linetta; MD, PhD

American Journal of Surgical Pathology. 38(5):706-712, May 2014.

DOI : 10.1097/PAS.0000000000000180

FIGURE 3 . TDLU consisting of a terminal duct with and associated lobule. A, Low-power view of a TDLU with associated lactiferous ducts. B Medium-power view of 1 TDLU (hematoxylin and eosin staining).

Risques d'envahissement de la PAM

- Hétérogénéité des inclusions : certaines incluent des mamelons cliniquement envahis, d'autres non
- Hétérogénéité des types histologiques
- Hétérogénéité des techniques anatomopathologiques

Envahissement de la PAM : hétérogénéité des techniques anatomopathologiques

- Profondeur, taille, orientation des prélèvements
- Orientation des sections
- Orientation des pièces

Fréquence de l'envahissement de la PAM

- 9.5 à 24.6 % selon les séries

| Studies | n | NAC involvement(%) | Cases include | | Section methods | | |
|---|------|--------------------|-----------------------------|------|------------------------------|--------------|------------------|
| | | | Clinically involved nipples | LCIS | Distance from nipplebase(mm) | Interval(mm) | Direction |
| Loewen <i>et al.</i> , 2008 ^[14] | 302 | 10.0 | Yes | No | 10-15 | 2-3 | NR |
| Rusby <i>et al.</i> , 2008 ^[15] | 130 | 24.6 | No | No | 3 | 3 | Coronal |
| Brachtel <i>et al.</i> , 2009 ^[11] | 232 | 21.0 | No | Yes | 3 | NR | Coronal |
| Billar <i>et al.</i> , 2011 ^[13] | 392 | 16.0 | Yes | Yes | NR | NR | NR |
| Weidong <i>et al.</i> , 2011 ^[18] | 2323 | 14.2 | Yes | Yes | 5 | NR | Sagittal |
| D'Alonzo <i>et al.</i> , 2012 ^[16] | 100 | 14.0 | No | Yes | 4-5 | 1 | Sagittal |
| Sakamoto <i>et al.</i> 2013 ^[17] | 81 | 21.0 | Yes | Yes | NR | 1-3 | Sagittal/coronal |
| Wang <i>et al.</i> , 2012 ^[12] | 787 | 9.5 | Yes | Yes | NR | 2-3 | Vertical |

NAC: Nipple-areola complex; LCIS: Lobular carcinoma *in situ*; NR: Not reported.

Fréquence de l'envahissement de la PAM

- Brachtel et al* JCO 09/09
- Série prospective de 316 mastectomies successives (232 thérapeutiques)
- Recherche d'envahissement histologique occulte : mamelon cliniquement et macroscopiquement normal (Paget exclus)
- Absence d'envahissement : 71 %
- Envahissement par CI, CCIS, emboles :21% dont 62% par CCIS, 28 % pour CCI avec composante IS
- Envahissement par CLIS : 8%

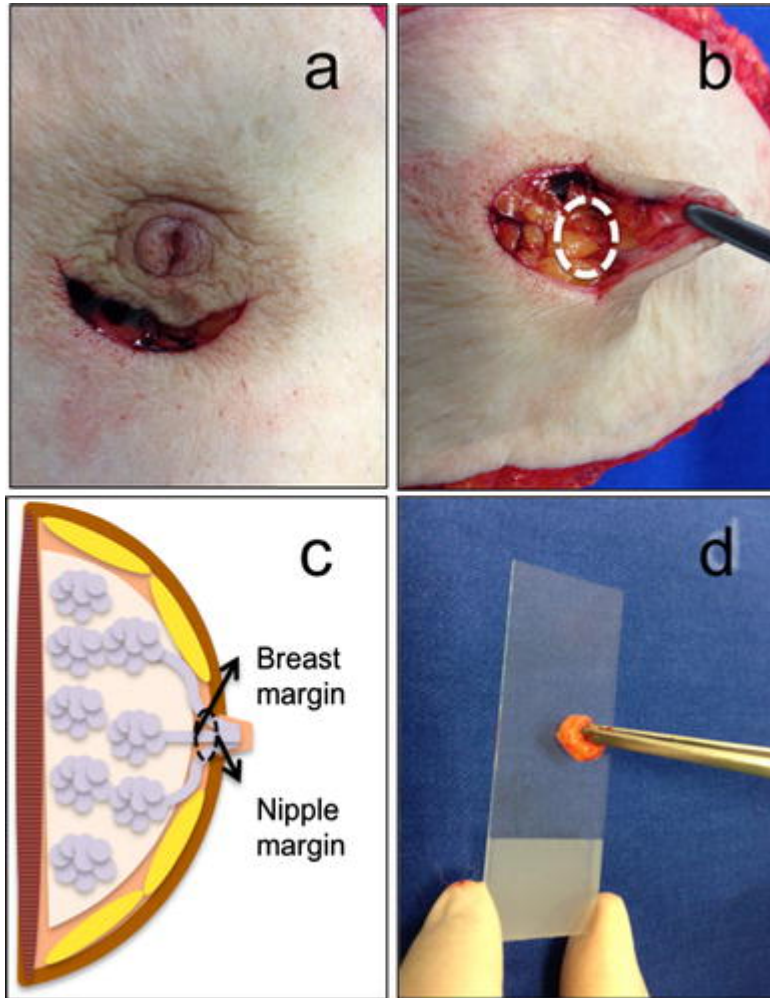
Facteurs de risques d'envahissement de la PAM:

- Brachtel et al 2009
- Facteurs significatifs :
 - Taille de la tumeur
 - $T \leq 2\text{cm}$: 16%
 - $T > 2\text{cm}$: 36%
 - Distance tumeur /aréole (histologie)
 - $\leq 4\text{ cm}$: 30%
 - $> 4\text{ cm}$: 10%
 - Amplification HER2
 - Absence d'amplification : 19 %
 - Amplification : 47 %
 - CCI + composante in situ : 28%
- Facteurs non significatifs : CLI, multifocalité, RH, âge

Valeur de l'examen du tissu rétoareolaire

- Duarte G Breast Cancer Research and Treatment 09/2015
- Étude prospective 68 patientes mastectomisées pour cancer
- Compare coupes congelées, empreintes, examen définitif
- Technique ex vivo
- 11,7 % d'envahissement occulte de la PAM
- Valeur identique de l'extemporané (FN =6,8%) et de la paraffine (FN=5,3%)
- Infériorité de la cytologie (FN = 9,3%)

- Recommandation :
 - Examen extemporané
 - Si positif : exérèse de la PAM



Influence de la distance entre la T et la mamelon

- Loewen et al Am J Surg 2008
- Etude rétrospective sur 302 mastectomies pour CI ou CCIS
- Appréciation de la distance entre T et PAM sur mammographies
- Envahissement de la PAM : 10 %
- Équation pour prédire l'envahissement de la PAM/
distance de la PAM
- envahissement possible de la PAM si $D < 4.96$ cm
(VPN 97%)

Autres paramètres

- Envahissement ganglionnaire : augmente le risque d'envahissement de la PAM (cf anatomie)
- Type histologique : intervient dans peu d'études : composante intracanalalaire extensive?, micropapillaire?
- Rh- ? , Her2 +? ? Grade 3?
- Biopsies préopératoires de la région rétro aréolaire (Mammotome) 1 étude, corrélation à 100% avec l'histologie de la pièce opératoire
- Pour certains : possible après CNA ou radiothérapie



Risk factors for NAC involvement categorized by evidence level
Huang 09/2015

| Strong | Intermediate | Low |
|---|---|---------------------------------|
| Clinical evaluation of NAC involvement ^[13,24] | Tumour size ≥ 2.0 cm ^[13,24,29] | ER(-) PR(-) ^[18] |
| TND ≤ 2.0 cm ^[11,13,25,26,28] | Pathological grade > 2 ^[11,12,26] | Invasive cancer ^[18] |
| NAC biopsy (+) ^[30,31] | LN (+) ^[13,19] Her-2 (+) ^[11,12] | EIC (+) ^[11] |

NAC: Nipple-areola complex; TND: Tumour-nipple distance; LN: Lymph node; EIC: Extensive intraductal component; PR: Progesterone receptor; ER: Estrogen receptors; Her-2: Human epidermal growth factor receptor 2.

Fiabilité oncologique

Résultats sur SG, SSR, RL, récurrence sur la PAM (1)

- De la Cruz L et al Ann Surg Oncol 10 /2015
- Recherche sur 851 articles
- Méta analyse
- Pas d'étude randomisée
- 20 études (5594 patientes) comportant une comparaison avec mastectomie classique ou conservation étui cutané

Résultats sur SG, SSR, RL, récidence sur la PAM (2)

- 7 études ont comparé SG entre NSM et Mastectomie standard ou avec conservation étui cutané : différence de 3,4%
- 5 études ont comparé la SSR : différence 9,4%
- 8 études ont comparé le % de RL : différence 0,4%
- Aucune différence n'est significative

Evolution oncologique

Huang 2015

| Studies | Year | Median follow-up (months) | Number of patients | LR (%) | NAC recurrence (%) | Metastasis (n) | Radiotherapy | |
|--|------|---------------------------|--------------------|--------|--------------------|----------------|--------------|------------------------|
| | | | | | | | Percentage | Time |
| Sacchini <i>et al.</i> ^[27] | 2006 | 24.6 | 68 | 2.9 | 0 | 1 | 0 | NA |
| Voltura <i>et al.</i> ^[43] | 2008 | 18 | 31 | 5.9 | 0 | NR | 32.3 | Pre- or post-operative |
| Benediktsson and Perbeck ^[9] | 2008 | 156 | 216 | 24.0 | NR | 44 | 21.8 | Postoperative |
| Paepke <i>et al.</i> ^[44] | 2009 | 34 | 96 | 2.0 | 0 | 2 | 1 | Postoperative |
| Sakamoto <i>et al.</i> ^[45] | 2009 | 52 | 87 | 0 | 0 | 9 | 27 | Postoperative |
| Gerber <i>et al.</i> ^[25] | 2009 | 101 | 60 | 11.7 | 1.7 | 14 | 28 | Postoperative |
| de Alcantara Filho <i>et al.</i> ^[35] | 2011 | 10.38 | 157 | 0 | 0 | 1 | 0 | NA |
| Jensen <i>et al.</i> ^[46] | 2011 | 60.2 | 99 | 3.0 | 0 | 1 | 16 | Postoperative |
| Petit <i>et al.</i> ^[47] | 2012 | 50 | 934 | 3.9 | 1.2 | NR | 94.9 | ELIOT |
| Sakurai <i>et al.</i> ^[48] | 2013 | 78 | 788 | 8.2 | 3.7 | 0 | 0 | NA |
| Coopey <i>et al.</i> ^[29] | 2013 | 22 | 315 | 2.6 | 0 | 0 | 7.4 | Preoperative |

NAC: Nipple-areola complex; NR: Not reported; NA: Not applicable; ELIOT: Intraoperative radiotherapy with electrons; NSM: Nipple-sparing mastectomy; LR: Local recurrence; NA: Not available.

Sélection pré opératoire des patientes des patientes

Evaluation clinique

- CI si rétraction du mamelon, masse rétro-aréolaire, écoulement mamelonnaire de tout type
 - Risque d'envahissement >60%
- Distance par rapport au mamelon
 - Pas de consensus, au moins 2 cm
- Taille de la tumeur : débattue, 2 cm pour certains, indifférente pour d'autre si distante de la PAM

Imagerie

- Pas de consensus sur la méthode d'imagerie permettant au mieux d'éliminer un envahissement de la PAM
- Mammographie et échographie pour Billar et al*
- IRM pour Friedman et al**

– * Billar et al Ann Surg Oncol 2011

– ** Friedman et al Clin Radiol 1997

Autres paramètres

- Envahissement ganglionnaire : augmente le risque d'envahissement de la PAM (cf anatomie)
- Type histologique : intervient dans peu d'études : composante intracanalalaire extensive?, micropapillaire?
- Rh- ? , Her2 +? ? Grade 3?
- Biopsies préopératoires de la région rétro aréolaire (Mammotome) 1 étude, corrélation à 100% avec l'histologie de la pièce opératoire
- Pour certains : possible après CNA ou radiothérapie

Recommandations NCCN (version 3.2015)

- Option possible chez des patientes très sélectionnées traitées dans une équipe multidisciplinaire expérimentée
- Données uniquement rétrospectives : niveau de preuve faible (2A)
- Réservée à des patientes à faible risque d'envahissement de la PAM et de récurrence locale, grade 1 ou 2, N-, HER2 négatives, sans embolies vasculaires
- Cancers invasifs ou CCIS
- Tumeurs périphériques > 2cm du mamelon
- Etude des berges obligatoire
- Contre indications formelles : Maladie de Paget, écoulement mamelonnaire

Conclusions

- La mastectomie avec conservation de la PAM est de plus en plus souvent réalisée chez les patientes atteintes de cancer in situ ou infiltrant
- Elle améliore la qualité de vie des patientes avec un surcroît de complications faible qui paraît acceptable
- Elle ne peut être proposée que dans des centres multidisciplinaires très spécialisés à des patientes très sélectionnées et bien informées
- L'hétérogénéité des séries rend très difficile un consensus sur les indications, les techniques chirurgicales et anatomo pathologiques