

MAPAM 01

Mastectomie thérapeutique avec préservation de Plaque Aréolo-Mamelonnaire

Dr Eva JOUVE

Chirurgien sénologue
Institut Claudius Regaud
Oncopole - TOULOUSE



Protocole MAPAM 01

PHRC 2013

➤ Etude Principale

« Mastectomie thérapeutique avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire »

Promoteur : Institut Claudius Regaud

Coordonnateur: Dr Eva JOUVE, Département de Chirurgie, ICR-Oncopole, TOULOUSE

Biostatisticien: Thomas Filleron, ICR.

➤ Etude complémentaire associée

« Mastectomie **prophylactique** avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire , étude de morbidité. »

Pr Gille Houvenaeghel, Institut Paoli Calmette, MARSEILLE

Plan

- Rationnel en 2012
- Etude MAPAM
- Etude complémentaire
- Bilan des inclusions
- Actualisation des données

Rationnel 2012



SSM	journal	N	stade	Suivi médian	Récidive locale	Récidive L-R	radiottt
Medina-Franco 2002	Annals of Surgery	176	I:43% II:52%	73 mois	4.5%	8.5%	7.5%
Gerber 2009	Annals of Surgery	108	0/I: 18% II: 73%	101 mois	10.4%	12.9%	27%
Petit 2008	Breast.Can. Res. Treat.	518	pT1:41% pT2:49% pT3:8%	70 mois	5.2%	6.6%	0%
Omranipour 2008	W. J. of Surg. Oncol	95	0:54% I:21% II:2% récidives 21%	69 mois	0%	1%	3%
Meteroja 2007	British J. of Surgery	197	0:33% I: 32% II:15% III:8% récidives 12%	70 mois	5.1%	9.7%	NR
Langstein 2003	Plas. Rec. Surg.	1694	I-IV	81 mois	1.6%	2.3%	NR
Kim 2010	Annals of Surgery	368	0:12% I:46% II:36% III:5%	67 mois	0.8%	NR	8%
Eriksen 2011	Breast.Can. Res. Treat.	300	T1:63% T2:33% N1:36%	144 mois	8.2%	16.4%	34%
Romics 2011	British J. of Surgery	253	0:26% I:27% II:40% III:6%	119 mois	2.9%	8.2%	47% des CCI CLI

NSM	journal	N	stade	Suivi médian	Récidive locale (nipple)	radiottt
Petit 2012	Annals of Oncology	934	162 CCIS 772 T1T2N1	50 mois	CCI 3,6% (0,8%) CCIS 4,9% (2,9%)	Pour CCI: RT perop 92% postop 3%
Boneti 2011 JACS	Eur. J. Surg. Oncol.	281	CCIS (26%) T1T2 (64%) N+(45%)	1998-2010	4.6% loco-régionale	8% indic: T3, >4N+, pT4a
Spear 2011	Plas. Rec. Surg.	49	T<3cm Distance PAM>2cm N-	30 mois	0%	NR
Jensen2011 Giuliano	Ann. Surg. Oncol.	99	CCIS 35%CCI CLI I:28% II:26% III:10% N+ 37%	60 mois	0%	RT: 16%
Gerber 2009	Annals of Surgery	61	O/I :18% IIA/IIB :73% IIIA/IIIB :8% N+ :53%	101 mois	11,7%	RT 29%
Benediktsson 2008	Eur. J. Surg. Oncol.	216	CCIS 13% T1T2 N1 : 40%	156 mois	8,5% RT 28,4% ø RT	RT post: 22%
Sacchini 2006	J Am Coll Surg	68	CCIS (31%) CCI (69%) T1T2 multacentrique N+(7/44)	25 mois	3%	NR

Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia

J. Y. Petit^{1*}, U. Veronesi², R. Orecchia³, G. Curigliano⁴, P. C. Rey¹, E. Botteri⁵, N. Rotmensz⁵, V. Lohsiriwat^{1,6}, M. Cassilha Kneubil¹ & M. Rietjens¹

Annals of oncology, 2012

- dans groupe invasif en analyse multivariée :
 - carcinome in situ étendu
 - récepteurs hormonaux
 - Her2
 - Ki67
 - Sous type moléculaire
- dans groupe in situ en analyse univariée :
 - âge < 40 ans, grade, RE, Her2, Ki67.

Nipple-sparing mastectomy

J. E. Rusby¹, B. L. Smith² and G. P. H. Gui¹

British Journal of Surgery 2010; **97**: 305–316

- Séries de mastectomies totales (>100)
- taux d'envahissement mamelon: **5 à 31%**
 - Sélection des patients
 - Définition envahissement mamelon
(distance à la base)
 - Techniques pathologiques
(nombre de coupes)

Table 1 Reported series describing the incidence of nipple involvement after nipple-sacrificing mastectomy

Reference	Year	<i>n</i>	Proportion involved (%)	Includes clinically involved nipple	Orientation of section for pathological assessment	No. of sections	Includes LCIS	Distance from base of nipple considered as involvement (mm)
Smith <i>et al.</i> ²³	1976	541	12.2	Yes	Sagittal	2–3	No	5
Parry <i>et al.</i> ²⁴	1977	200	8	Yes	Sagittal	Multiple	NS	NS
Lagios <i>et al.</i> ²⁵	1979	149	30.2	Yes	Not clear	Multiple	Yes	4
Wertheim and Ozzello ²⁶	1980	1000	23.4	Yes	Coronal	Up to 5	No	To base
					Sagittal tip	3 from tip		
Andersen <i>et al.</i> ²⁷	1981	40	50	Yes	Coronal	14	Intraductal lobular	10
Quinn and Barlow ²⁸	1981	44	25	Yes	Coronal	14	No	10
Morimoto <i>et al.</i> ²⁹	1985	141	31	No	Coronal	5-mm intervals	Intraductal*	Full thickness of breast beneath areola
Kissin and Kark ³⁰	1987	100	16	Yes	Sagittal	2	NS	5
Menon and van Geel ³¹	1989	33	58	Yes	Coronal	9	Yes	12 (average from tip)
Santini <i>et al.</i> ³²	1989	1240	8	No	Coronal	Serial to 1 cm below areola	Yes	10 below areola skin
Suehiro <i>et al.</i> ³³	1989	65	37	Yes	Coronal	5	Intraductal*	20
Verma <i>et al.</i> ³⁴	1997	26	0	No	Coronal quarters	4	NS	10-mm from tip of nipple
Vyas <i>et al.</i> ³⁵	1998	140	16	Yes	Sagittal	6–8	NS	'NAC and underlying tissues'
Laronga <i>et al.</i> ³⁶	1999	286	5.6	No	Sagittal	≥ 1	No	3 (approx.)
Simmons <i>et al.</i> ³⁷	2002	217	10.6	Yes	Coronal nipple	3-mm intervals	No	NS
					Sagittal retroareola			
Afifi and El-Hindawy ³⁸	2004	414	6.3	Yes	Sagittal	3	NS	5
Vlajcic <i>et al.</i> ³⁹	2005	108	23.3	Yes	Coronal NAC base	2 (1 frozen, 1 paraffin)	NS	Base of NAC
Rusby <i>et al.</i> ⁴⁰	2008	130	26.4	No	Coronal	3-mm intervals	No	3 below areola skin

The Role of Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer: A Comprehensive Review of the Literature

*P.Mallon et F.Reyal, may 2013,
Plastic and Reconstructive Surgery*

➤ Évidence forte:

- **distance au mamelon** < 2cm
- 10% si N- vs 24% si **N+**
- 12% embols - vs 35% **embols +**
- 10.1% HER2- vs 19.7% **HER2+**
- grade I=8.7% grade II=12.6% **grade III =17.2%**
- 12.4% I. unique vs 29.6% **muticentriques**
- position **centrale** 35% vs périphérique 9.7%

The Role of Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer: A Comprehensive Review of the Literature

*P.Mallon et F.Reyal, may 2013,
Plastic and Reconstructive Surgery*

- Non significatif:
 - multifocalité
 - type histologique
- Données contradictoires:
 - taille tumorale
 - Récepteurs hormonaux

MAPAM 01

Objectifs

➤ Objectif principal :

Montrer qu'une MCPAM n'augmente pas le **taux de récurrence locale** par rapport à une MCEC chez des patientes sélectionnées porteuses d'un carcinome mammaire.

➤ Objectifs secondaires, évaluer:


- survie sans maladie, survie sans métastases, survie globale
- Taux de complications précoces et tardives
- Résultat esthétique et qualité de vie

SSM	journal	N	stade	Suivi médian	Récidive locale	Récidive L-R	radiottt
Medina-Franco 2002	Annals of Surgery	176	I:43% II:52%	73 mois	4.5%	8.5%	7.5%
Gerber 2009	Annals of Surgery	108	0/I: 18% II: 73%	101 mois	10.4%	12.9%	27%
Petit 2008	Breast.Can. Res. Treat.	518	pT1:41% pT2:49% pT3:8%	70 mois	5.2%	6.6%	0%
Omranipour 2008	W. J. of Surg. Oncol	95	0:54% I:21% II:2% récidives 21%	69 mois	0%	1%	3%
Meteroja 2007	British J. of Surgery	197	0:33% I: 32% II:15% III:8% récidives 12%	70 mois	5.1%	9.7%	NR
Langstein 2003	Plas. Rec. Surg.	1694	I-IV	81 mois	1.6%	2.3%	NR
Kim 2010	Annals of Surgery	368	0:12% I:46% II:36% III:5%	67 mois	0.8%	NR	8%
Eriksen 2011	Breast.Can. Res. Treat.	300	T1:63% T2:33% N1:36%	144 mois	8.2%	16.4%	34%
Romics 2011	British J. of Surgery	253	0:26% I:27% II:40% III:6%	119 mois	2.9%	8.2%	47% des CCI CLI

Design

- Etude prospective, multicentrique, un bras
- Design séquentiel utilisant le test exact de Poisson
 - Analyses planifiées à 250 et 2 000 patientes-années.
 - Hypothèse principale : taux de récurrence locale < 7%
 - Erreur de type 1 = 0,048, puissance = 80%.
- 450 patientes sur 4 ans
- Suivi 5 ans, analyse finale à 7 ans.

Population

- 
- ✓ Patiente de plus de 40 ans
 - ✓ Atteinte d'un carcinome mammaire infiltrant de stade T1 ou T2 et/ou in situ
 - ✓ Maladie située à plus de 2 cm du mamelon
 - ✓ Primo traitement ou récurrence
 - ✓ Indication de **Mastectomie totale + reconstruction mammaire immédiate**

Critères d'inclusion

1. Patiente présentant un **carcinome mammaire infiltrant de stade T1 ou T2 et/ou in situ** (tout type histologique) prouvé sur analyse anatomo-pathologique.
2. Patiente avec une **indication de mastectomie totale**.
3. Patiente **sans indication préopératoire de radiothérapie adjuvante** selon les référentiels régionaux et/ou nationaux.
4. **Maladie située à plus de 2 cm du mamelon** sur l'évaluation sénologique complète clinique et paraclinique (mammographie, échographie +/- IRM).
5. **Cancer du sein initial ou récidive**.
6. Patiente souhaitant bénéficier d'une **reconstruction mammaire immédiate**.
7. Indice de performance OMS ≤ 2 .
8. **Patiente âgée de plus de 40 ans**.
9. Pour les patientes en âge de procréer, utilisation d'une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée de l'étude.
10. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif disponible avant l'inclusion.
11. Patiente affiliée à un régime de Sécurité Sociale en France.
12. Patiente ayant signé son consentement éclairé avant l'inclusion dans l'étude et avant toute procédure spécifique pour l'étude.



Critères de non inclusion

1. **Envahissement ganglionnaire** clinique ou cytologie ganglionnaire positive.
2. Association de 2 facteurs prédictifs de radiothérapie post-opératoire: multifocalité macroscopique, grade 2 ou 3, emboles vasculaires, HER2 surexprimé, triple négatif (RE, RP et HER2 négatifs)*.
3. Patiente ayant bénéficié d'un traitement néo adjuvant pour la pathologie en cours.
4. Patiente présentant un cancer du sein bilatéral.
5. **Maladie de Paget**.
6. Carcinome de **stade T3 ou T4**
7. **Cancer du sein métastatique** (bilan d'extension réalisé selon le référentiel national ou régional).
8. **Hypertrophie mammaire nécessitant un lambeau porte-mammelon**.
9. Patiente allaitante ou enceinte.
10. Patiente participant à une autre étude clinique interventionnelle.
11. Toute condition psychologique, familiale, géographique ou sociologique ne permettant pas de respecter le suivi médical et/ou les procédures prévues dans le protocole de l'étude.
12. Patiente protégée par la loi.



Technique

- Technique de chirurgie prophylactique
- Équipes entraînées
- Qualité de résection/préservation vascularisation
- Au choix de l'équipe:
 - Incisions
 - Type de reconstruction (prothèse, lambeau, mixte)
 - Traitements adjuvants
- **Biopsie rétromammelonnaire**
 - Analyse extemporanée ou différée

Suivi

- Suivi classique :
clinique semestriel, paraclinique annuel.
- Evaluation de la qualité de vie :
par questionnaire **Breast Q** (version française),
PRE et post-opératoire
- Evaluation esthétique
- Traitements adjuvants laissés au choix de l'équipe
- Sortie d'études :
exérèse secondaire de la PAM (nécrose ou BRM+),
autres...

ETUDE COMPLEMENTAIRE

Objectif: recueillir des données de morbidité dans les suites opératoires immédiates et à court terme de la technique de Mastectomie avec Conservation de la Plaque Aréolo-Mamelonnaire réalisée en prophylactique.

Population concernée

1. Patiente mutée ou à haut risque génétique.
2. Patiente ne présentant pas, pour le sein concerné par la chirurgie de prévention, de carcinome infiltrant ou in situ localisé.
3. Patiente souhaitant bénéficier d'une chirurgie mammaire de prévention.
4. Patiente souhaitant bénéficier d'une reconstruction.
5. Bilan sénologique clinique et paraclinique récent (moins de 6 mois) et normal (sans anomalies ACR4 ou ACR5) pour le sein concerné par la chirurgie.
6. Patiente ne présentant pas un cancer du sein métastatique.



BILAN des INCLUSIONS

Etat d'avancement

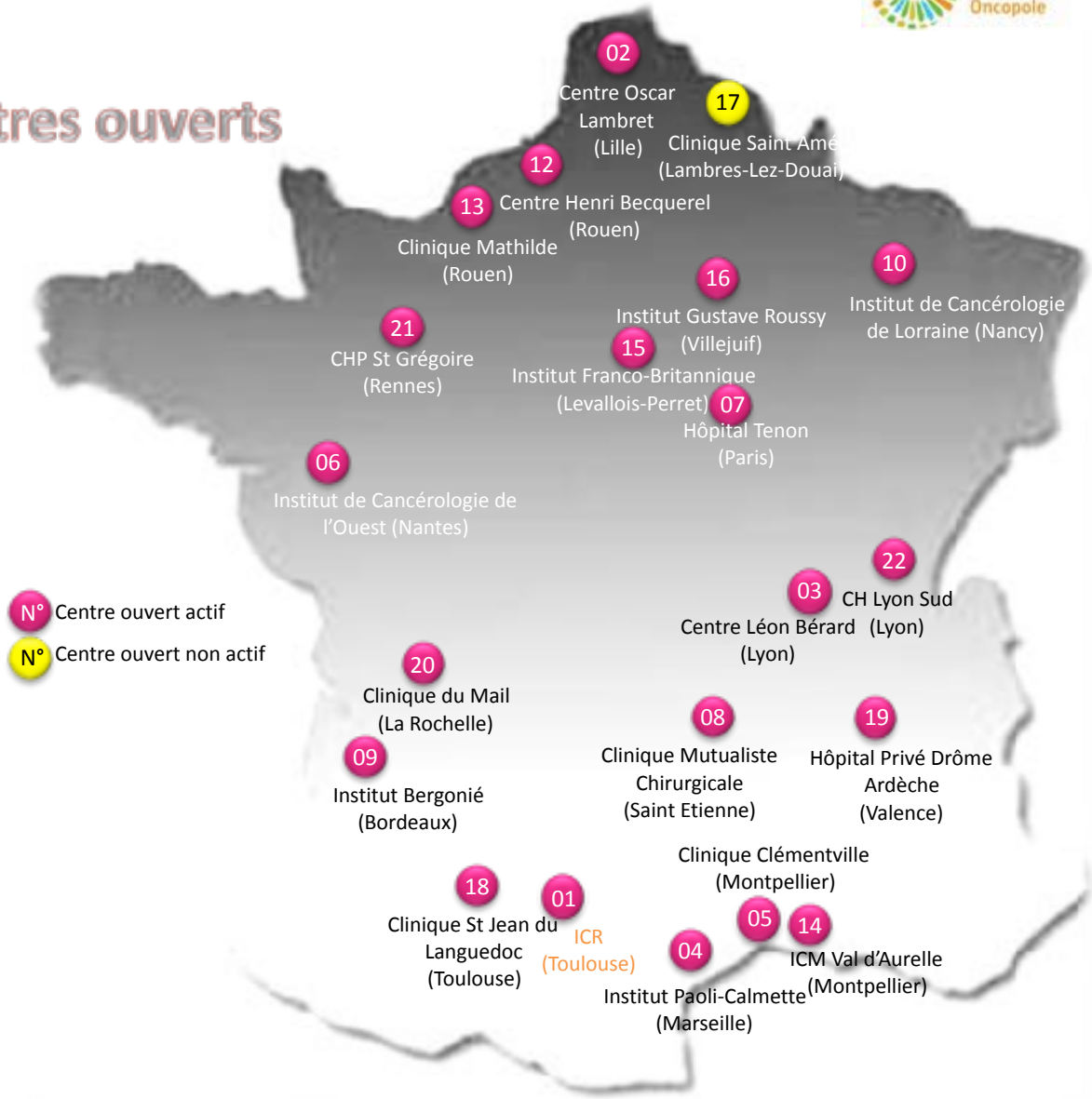
Au 1^{er} octobre 2016

- À 18 mois après l'ouverture du 1^{er} centre
- À 12 mois de l'ouverture des 15 centres initialement prévus
- 22 centres ouverts

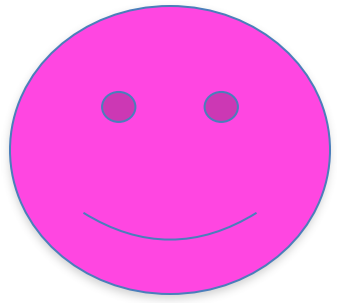
- Etude Principale: 94 patientes incluses
- Etude complémentaire : 28 patientes incluses



Répartition des centres ouverts



● N° Centre ouvert actif
● N° Centre ouvert non actif



ACTUALISATION des DONNEES

Depuis 2012...

The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures

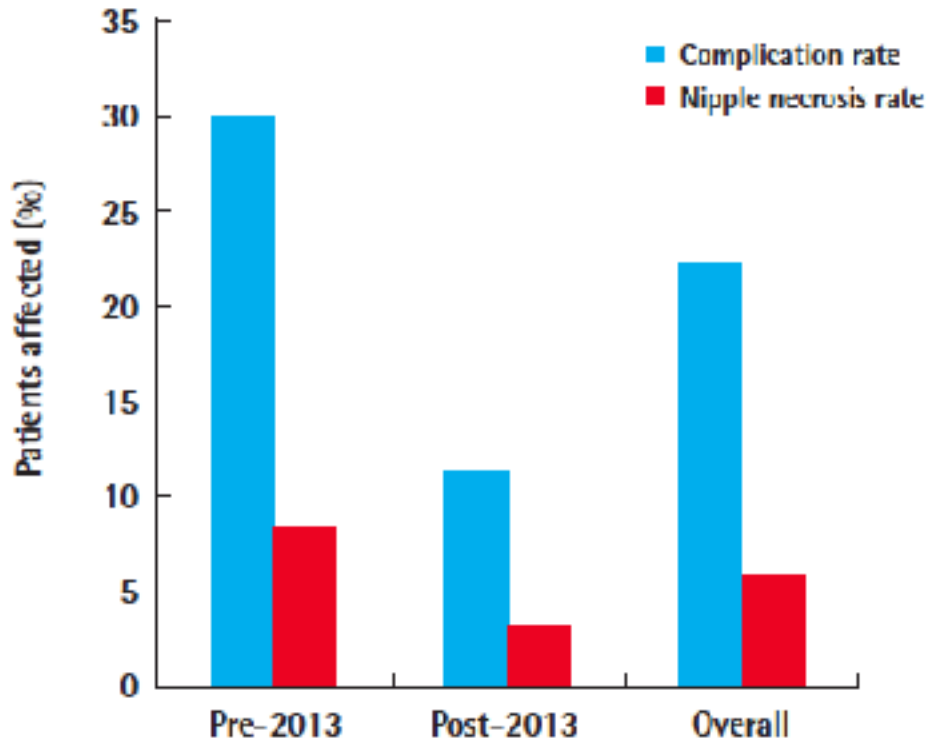
Hannah Louise Headon¹, Abdul Kasem², Kefah Mokbel¹

¹Department of Oncoplastic Breast Surgery, London Breast Institute, Princess Grace Hospital, London; ²Department of Oncoplastic Breast Surgery, Medway NHS Trust, Medway, UK

Archives of Plastic Surgery Vol. 43 / No. 4 / July 2016

- Etudes de 1970 à 2015 : 73 retenues
- 10 935 patientes pour :
 - carcinome invasif , in situ
 - chirurgie prophylactique
- Suivi moyen 38,3 mois (7,9-156 mois)
- Taux récurrences loco-régionales : 2,38%
- Taux global de complications : 22%
- Taux de nécrose PAM : 5,9%

Headon et al
Oncological safety of nipple-sparing
mastectomy
Archives of Plastic Surgery
Vol.43/No.4/July 2016



- Majorité des études publiées après 2011.
- Taux de nécrose de PAM : 8,7% avant 2013 et 3,4% après.
- Engouement pour la technique, amélioration technique , augmentation de la confiance du chirurgien.

NSM	journal	N	stade	Suivi médian	Récidive locale (nipple)	radiottt
Petit 2012	Annals of Oncology	934	162 CCIS 772 T1T2N1	50 mois	CCI 3,6% (0,8%) CCIS 4,9% (2,9%)	Pour CCI: RT perop 92% postop 3%
Boneti 2011 JACS	Eur. J. Surg. Oncol.	281	CCIS (26%) T1T2 (64%) N+(45%)	1998-2010	4.6% loco-régionale	8% indic: T3, >4N+, pT4a
Spear 2011	Plas. Rec. Surg.	49	T<3cm Distance PAM>2cm N-	30 mois	0%	NR
Jensen2011 Giuliano	Ann. Surg. Oncol.	99	CCIS 35%CCI CLI I:28% II:26% III:10% N+ 37%	60 mois	0%	RT: 16%
Gerber 2009	Annals of Surgery	61	O/I :18% IIA/IIIB :73% IIIA/IIIB :8% N+ :53%	101 mois	11,7%	RT 29%
Benediktsson 2008	Eur. J. Surg. Oncol.	216	CCIS 13% T1T2 N1 : 40%	156 mois	8,5% RT 28,4% ø RT	RT post: 22%
Sacchini 2006	J Am Coll Surg	68	CCIS (31%) CCI (69%) T1T2 multacentrique N+(7/44)	25 mois	3%	NR

NSM	journal	N	stade	Suivi médian	Récidive locale (nipple)	radiott
Warren Peled 2012	Ann. Surg. Oncol.	412	111 CCIS 301 CCI I:21% II:15% III:7%	28 mois	1,8% (0%) 0,7% (0%)	RT post: 27% (114)
Sakurai 2013	Med Oncol	788	1:38% 2A:28% 2B:18% 3:12%	87 mois	8,2% vs7,6% groupe MT,NS. (3,7%)	0
Romics 2013	Orv Hetil	253		112 mois	8,2%	
Munhoz 2013	Ann. Surg. Oncol.	106	T1 : 74% T2 : 26%	65 mois	3,7% (0%)	RT 9,4%
Stanec 2014	Breast Surgery	252	CCIS 17% I:31% IIA:21% IIB:9% III:9%	63 mois	5,5%	NR

PLUS D'INFOS ?

jouve.eva@iuct-oncopole.fr

Bureau d'étude clinique:

massoubre.angelique@iuct-oncopole.fr