

Myostéatose et Cancer

Journées Francophones de Nutrition
Mercredi 11 Décembre 2013

S Antoun

**GUSTAVE /
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE MÉDECINE

ÉCOLE
DES SCIENCES
DU CANCER
GUSTAVE ROUSSY





Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

Non

Société(s) :

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

Non

Société(s) :

- Intérêts financiers (actions, obligations)

Non

Société(s) :

- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

Non

Société(s) :

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

Oui

Société(s) : Amgen, Baxter, BBraun, Frésenius, Nutricia

- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

Non

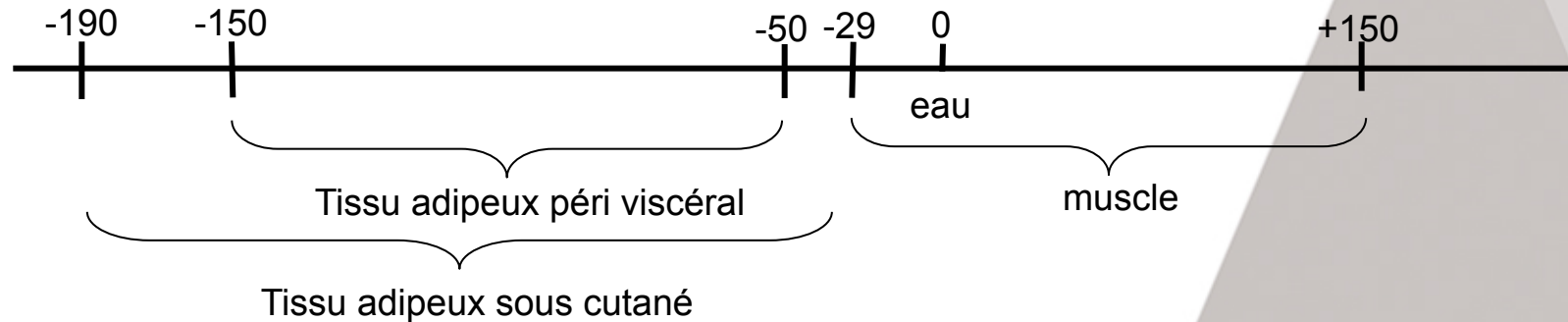
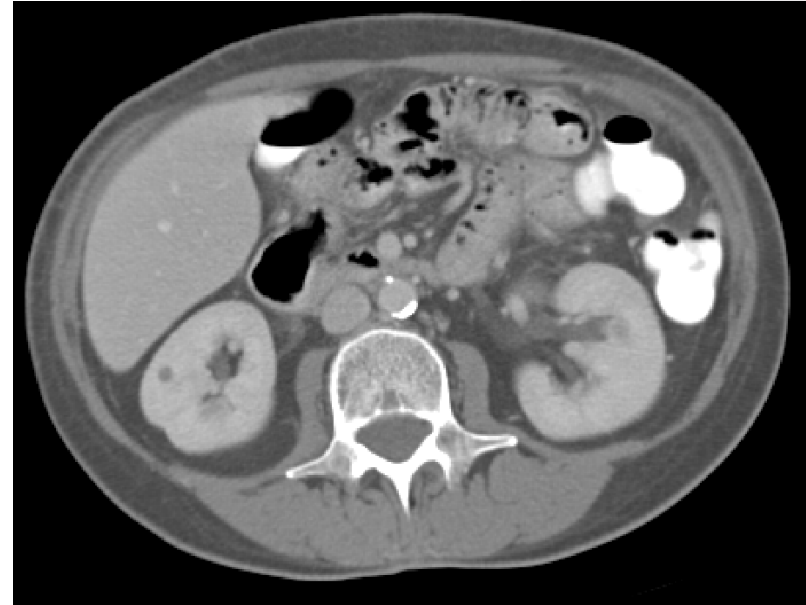
Société(s) :

Myostéatose et Cancer

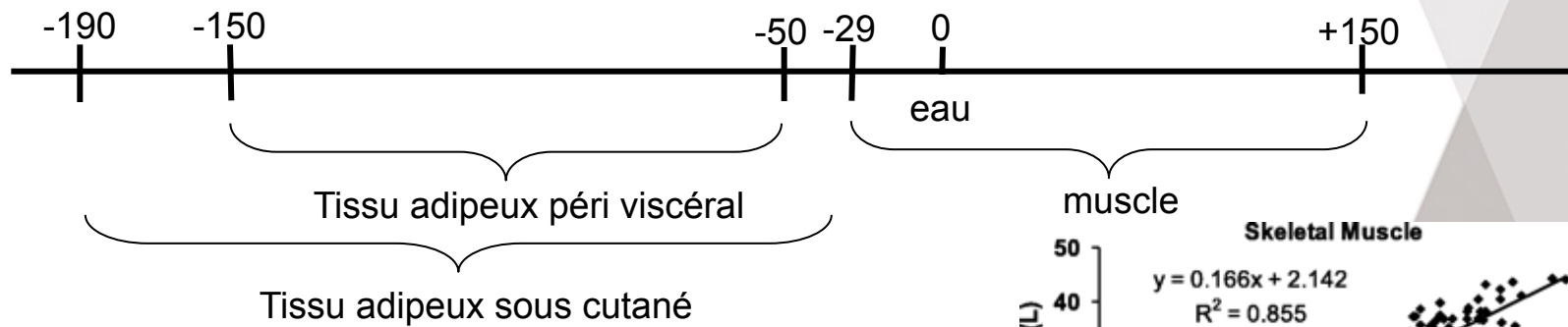
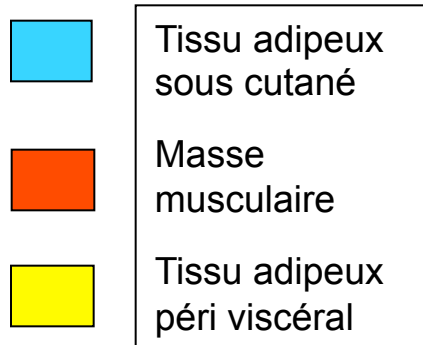
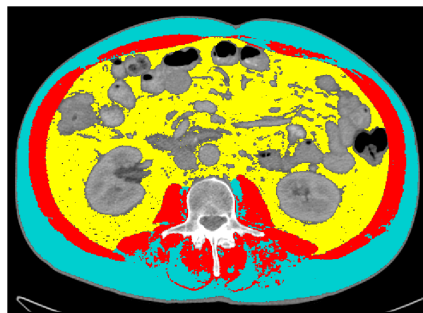
- **Diagnostic et Méthodes de Mesure**
 - Dépôts lipidiques ectopiques: intermusculaires, intramusculaires (dépôts lipidiques intra myocytes et extra myocytes)
- **Myostéatose dans les tumeurs solides réputées entrainer une protéolyse**
 - Rôle pronostique
 - Comparaison avec la masse musculaire
- **Myostéatose dans les cancers qui sont associés à des perturbations hormonales**
 - Hypercorticisme
 - Cancers de la prostate

Diagnostic et Méthodes de Mesure

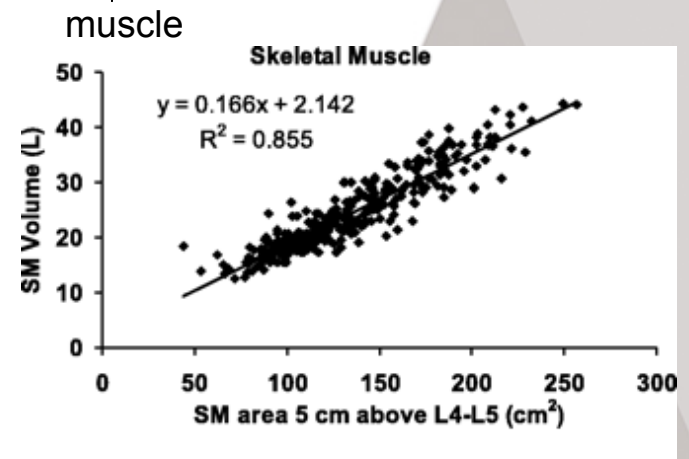
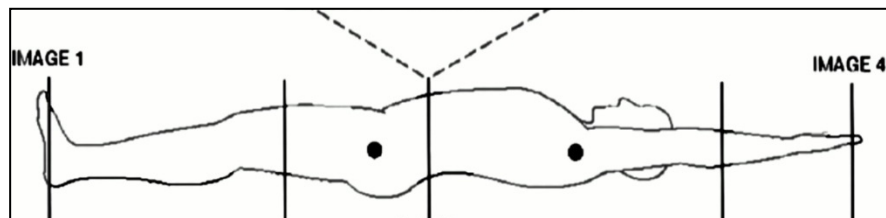
	Oss
Masse maigre (masse non grasse)	Foie Rein Rate Intestin Volume tumoral
	Muscle squelettique
Masse grasse	Viscérale
	Intramusculaire
	Sous cutanée



Diagnostic et Méthodes de Mesure

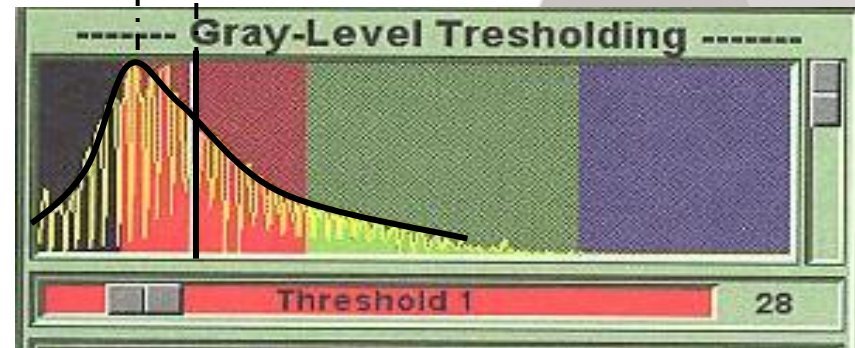
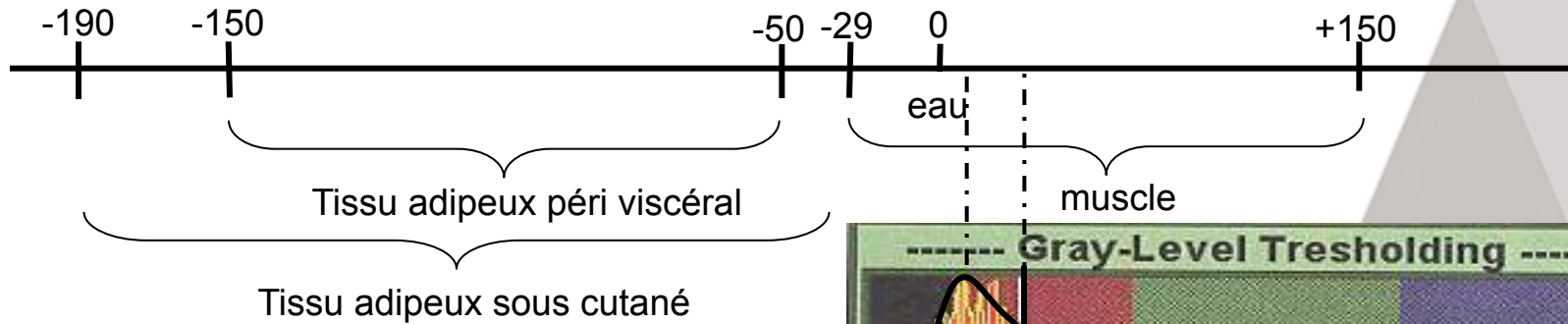
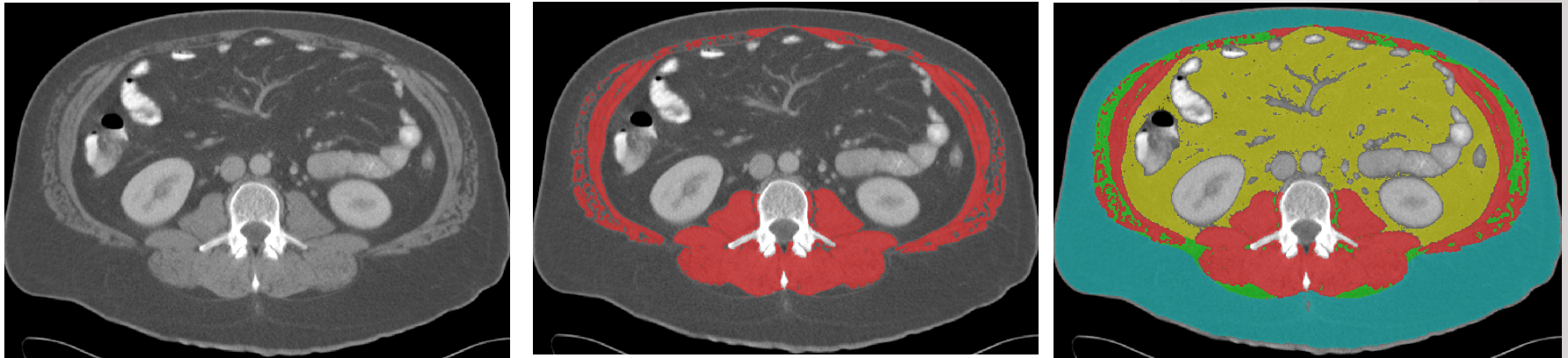


Vertèbre L3

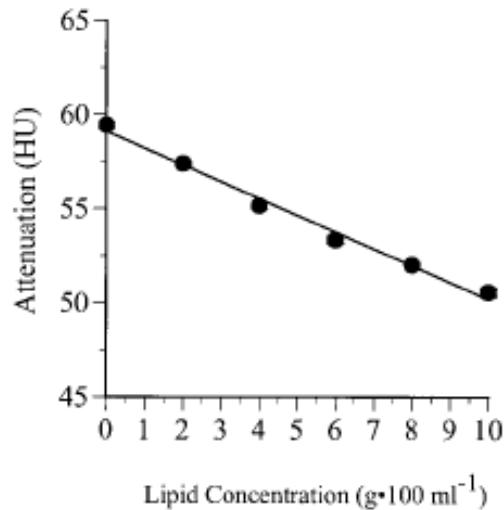


Shen, J Appl Physiol, 2004

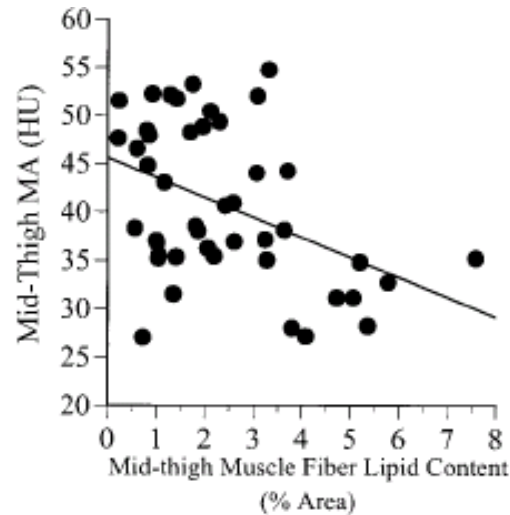
Diagnostic et Méthodes de Mesure



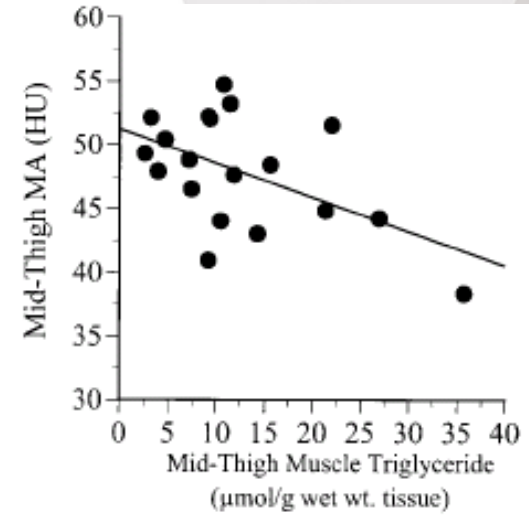
Diagnostic et Méthodes de Mesure



- Relation linéaire parfaite ($r=0,997$) entre la concentration de lipides et la valeur de l'atténuation dans un modèle expérimental lipide + eau



- n=45 volontaires
- Relation linéaire entre l'atténuation et le % occupé par les lipides / la surface musculaire
- $r = -0,43$ $p < 0,01$



- n=15 volontaires
- Relation linéaire entre l'atténuation et le taux de Triglycérides dans le muscle
- $r = -0,58$ $p = 0,019$

Goodpaster, J Appl Physiol, 2000

Diagnostic et Méthodes de Mesure

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 May ; 13(3): 260–264. doi:10.1097/MCO.0b013e328337d826.

Epidemiology of Myosteatorsis

Iva Miljkovic, MD, PhD¹ and Joseph M Zmuda, PhD¹

¹ Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Measuring body fat distribution and content in humans

Bret H. Goodpaster

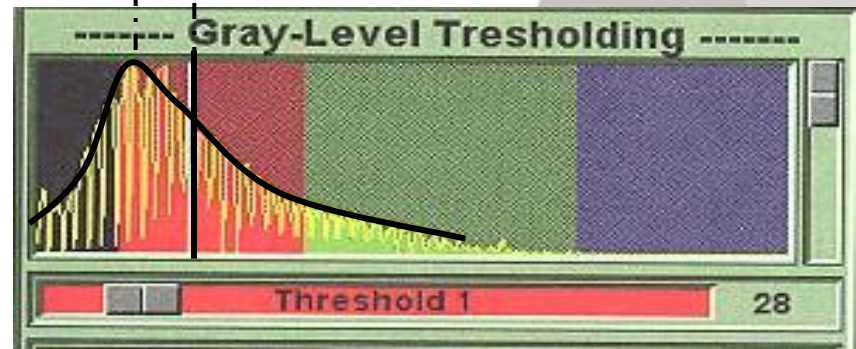
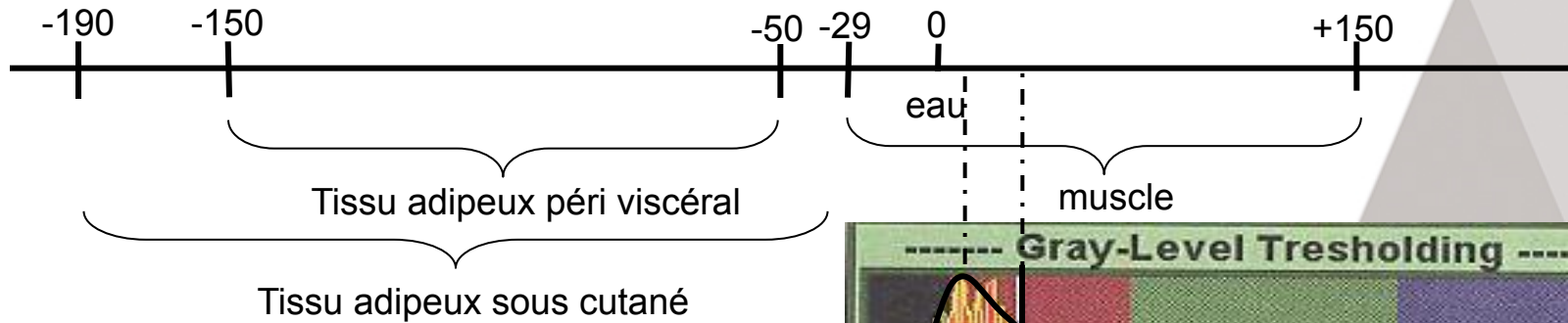
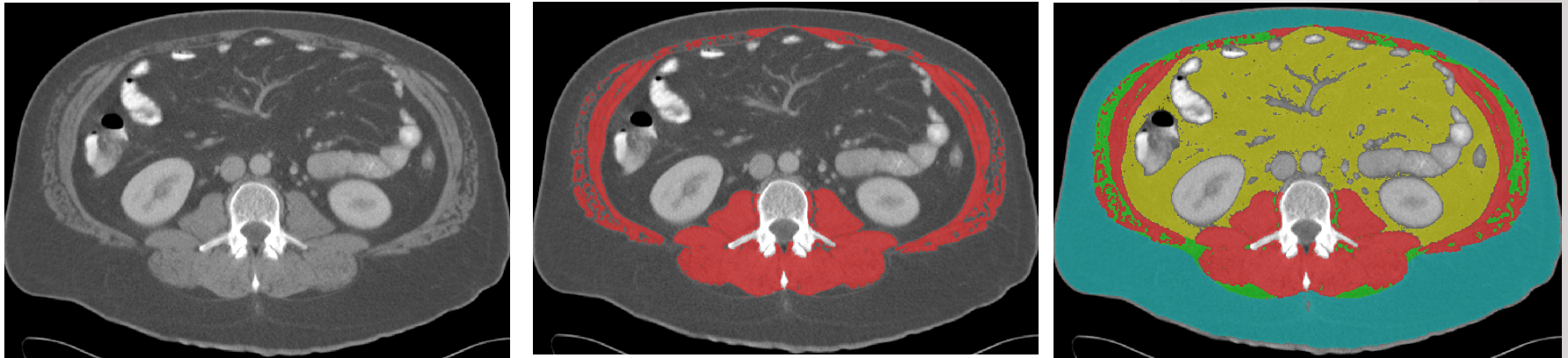
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 5:481–487. © 2002

Intramyocellular Lipid Content in Human Skeletal Muscle

Vera B. Schrauwen-Hinderling,† Matthijs K.C. Hesselink,† Patrick Schrauwen,† and Marianne Eline Kooi**

OBESITY Vol. 14 No. 3 March 2006

Diagnostic et Méthodes de Mesure



Myostéatose et Cancer

- **Diagnostic et Méthodes de Mesure**
 - Dépôts lipidiques ectopiques: intermusculaires, intramusculaires (dépôts lipidiques intra myocytes et extra myocytes)
- **Myostéatose dans les tumeurs solides réputées entrainer une protéolyse**
 - Rôle pronostique
 - Comparaison avec la masse musculaire
- **Myostéatose dans les cancers qui sont associés à des perturbations hormonales**
 - Hypercorticisme
 - Cancers de la prostate

Myostéatose et Cancer

Cancers digestifs hauts

Traitement chirurgical n= 19: œsophage, estomac, pancréas vs contrôle n=6
Biopsies musculaires: analyse diamètre et nombre des gouttelettes lipidiques

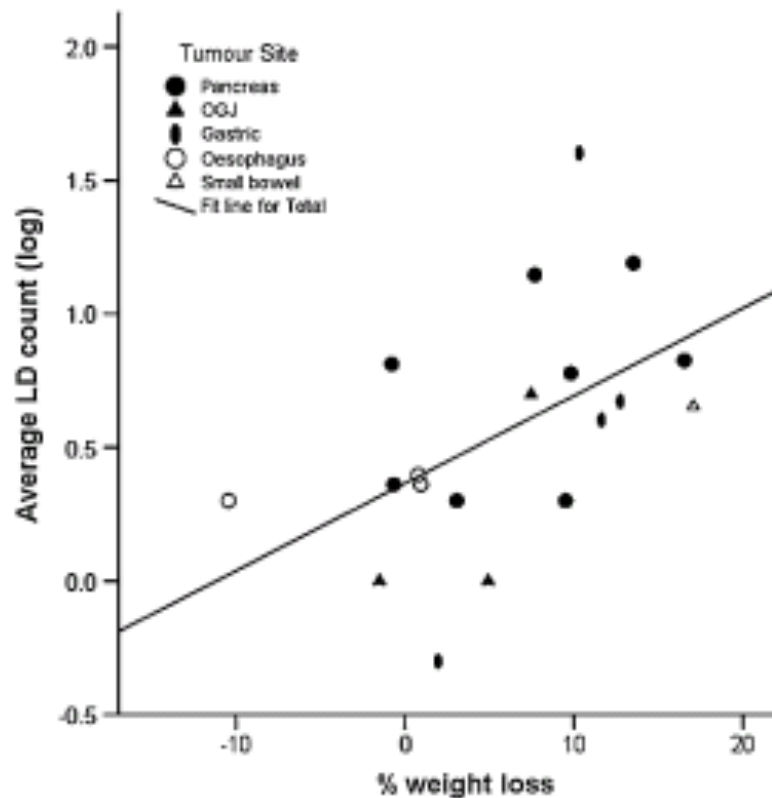
Caractéristiques cliniques et données histologiques			
	Contrôle	Cancer	p
Poids (kg)	68,3±12,3	70,7±12,8	0,68
IMC (kg/m ²)	36,0±4,5	25,1±4,4	0,67
Perte de poids (%)	-0,3±1,4	6,0±7,1	0,002
CRP	2,1±1,4	20,8±42,1	0,29
Albumine (g/l)	36,6±6,0	33,7±4,6	0,25
GL nombre	1,8±1,9	6,4±9,1	0,036
GL diamètre (µm)	0,24±0,21	0,42±0,13	0,015
GL: Gouttelettes lipidiques intra myocytaires			

Stephens, J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011

Myostéatose et Cancer

Cancers digestifs hauts

Biopsies musculaires: analyse diamètre et nombre des gouttelettes lipidiques



Corrélations entres le nombre moyen de gouttelettes lipidiques et différents paramètres

	r	p
% perte de poids	0,51	0,025
Tissu adipeux intermusculaire	-0,53	0,022
Tissu adipeux péri viscéral	-0,51	0,029
Tissu adipeux sous cutané	-0,46	0,055
Age	-0,3	0,2
albumine	-0,28	0,256
CRP	-0,10	0,69
insuline	-0,26	0,39
Cortisol/insuline	0,09	0,78

Stephens, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011

Myostéatose et Cancer

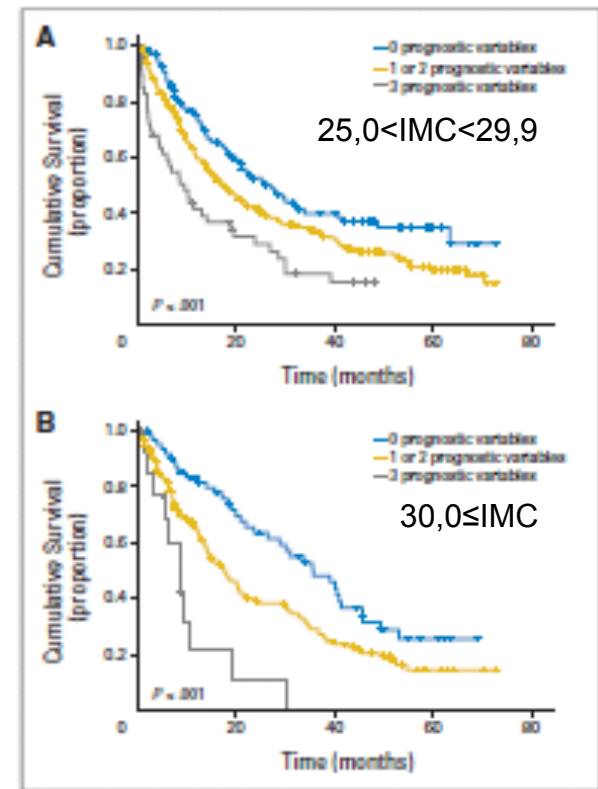
Cancers digestifs ou pulmonaires

Etude prospective de suivi de cohorte (n=1473):

52% des patients sont en surcharge pondérale ou bien obèses

Survie médiane (mois) de chaque catégorie d'IMC, en fonction: perte de poids > 8%, masse musculaire squelettique indexée < 53 hommes et <41 pour les femmes et densité musculaire < 33 unités d'Hounsfield

Catégorie d'IMC	Totalité	facteurs pronostiques			P
		Aucun	1-2	Trois	
Tous patients	16,7	28,4	16,0	8,4	<0,001
IMC<20	11,5	13,3	13,2	8,3	0,08
20,0<IMC<24,9	15,2	28,4	15,2	9,7	0,001
25,0<IMC<29,9	18,8	27,0	17,2	9,4	<0,001
30≤IMC	20,1	35,6	17,3	8,5	<0,001

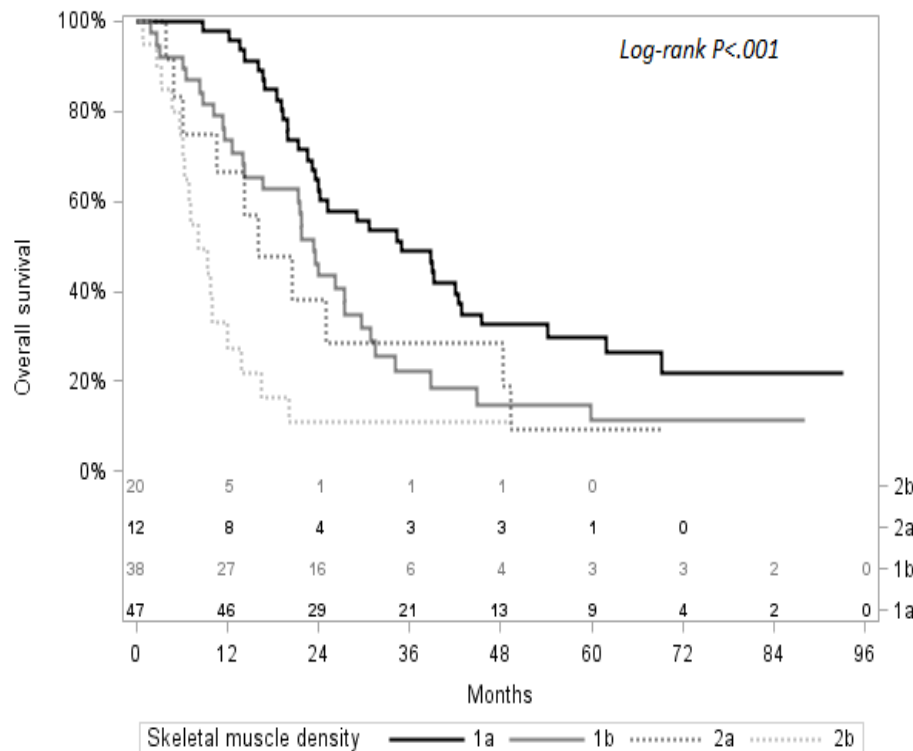


Martin, JCO, 2013

Myostéatose et Cancer

Cancers rein métastatiques: Survie Globale

149 patients inclus dans 3 études d'évaluation de trois thérapies ciblées
 Aucun autre paramètre n'est associé à la survie: masse musculaire, tissu adipeux péri viscéral ou sous cutané



Analyse Multi variée		Survie globale	
		HR	p
		95% IC	
Score Hung	haut	1	<0,0001
	intermédiaire	2,4 [1,5;3,7]	
	bas	15,7 [4,3;57,3]	
Moyenne HU muscle	<médiane	1	0,004
	≥médiane	1,9 [1,2;2,8]	

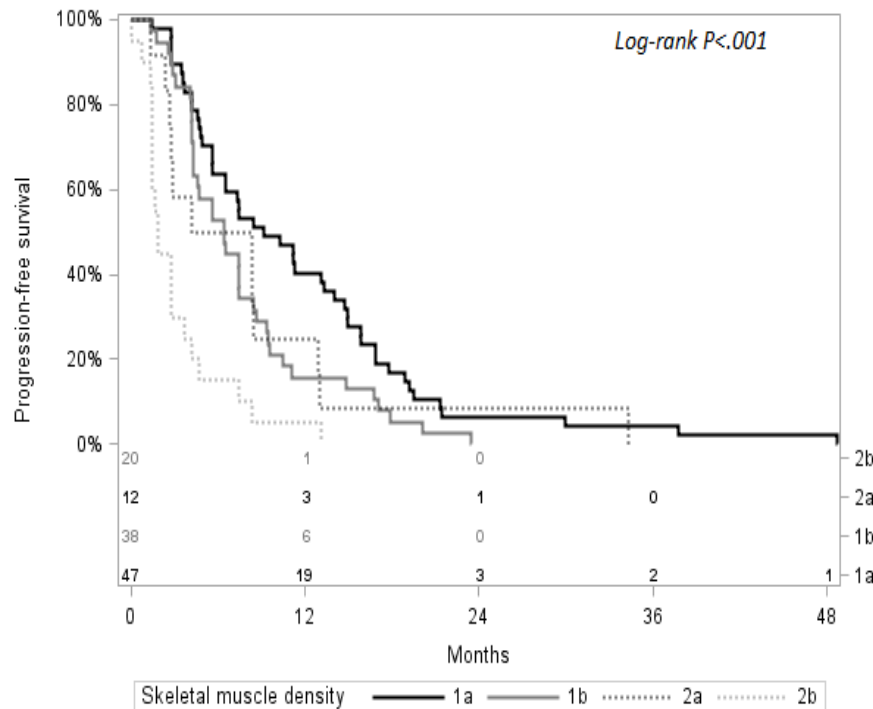
- Ligne noires: favorable Heng et SMD ≥ Med
- Lignes grises: favorable Heng et SMD < Med
- Pointillés noirs: intermédiaire Heng et SMD ≥ Med
- Pointillés gris: intermédiaire Heng et SMD < Med

Antoun, Cancer, 2013

Myostéatose et Cancer

Cancers rein métastatiques: Survie sans progression

149 patients inclus dans 3 études d'évaluation de trois thérapies ciblées
Aucun autre paramètre n'est associé à la survie sans progression: masse musculaire, tissu adipeux péri viscéral ou sous cutané



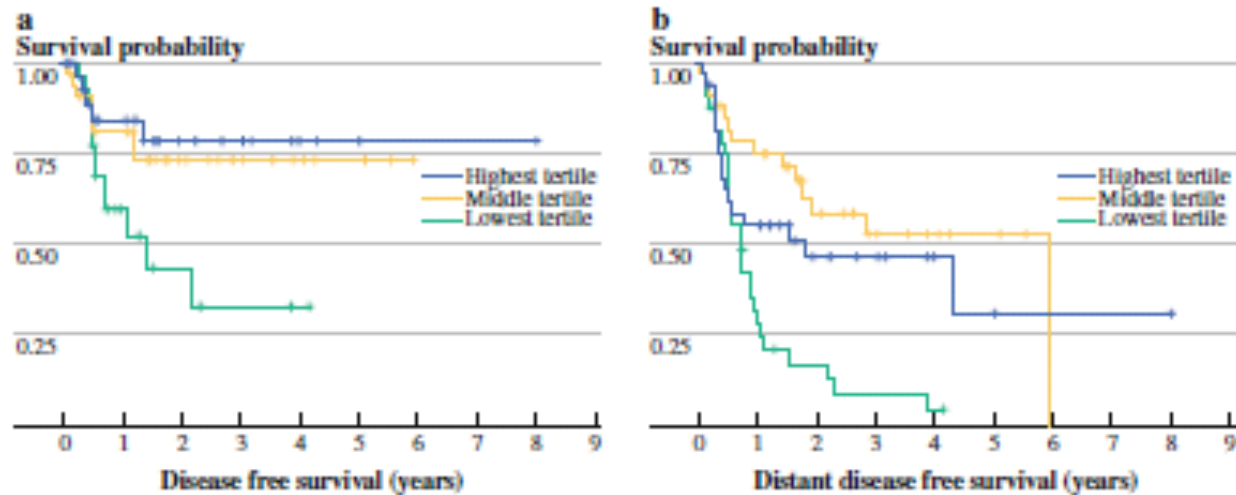
Analyse Multi variée		Survie sans progression	
	HR	95% IC	p
Score Hung	haut	1	0,0018
	intermédiaire	1,4 [0,9;2,1]	
	bas	8,4 [2,4;28,9]	
Moyenne HU muscle	<médiane	1	0,002
	≥médiane	1,8 [1,2;2,7]	

- Ligne noires: favorable Heng et $SMD \geq Med$
 - Lignes grises: favorable Heng et $SMD < Med$
 - Pointillés noirs: intermédiaire Heng et $SMD \geq Med$
 - Pointillés gris: intermédiaire Heng et $SMD < Med$
- Antoun, Cancer, 2013*

Myostéatose et Cancer

Mélanome stade III et IV:

101 patients évalués en pré opératoire de curage ganglionnaire
Évaluation du muscle psoas L4. Analyse en tertile



- ❑ Aucune corrélation n'est observée entre la surface musculaire et la survie sans progression ou bien entre la surface musculaire et la survie sans métastases à distance
- ❑ Corrélation entre la densité musculaire et la survie sans progression ($p=0,04$) et entre la densité musculaire et la survie sans métastases à distance ($p=0,0002$)

Sabel, Ann Surg, 2011

Myostéatose et Cancer

Analyse multi variée: survie sans progression et survie sans métastases à distance

Paramètre	Survie sans progression		Survie sans métastases à distance	
	Hasard ratio (IC 95%)	p	Hasard ratio (IC 95%)	p
Breslow (mm)	1,1 (0,99-1,21)	0,05	1,07 (1,00-1,15)	0,039
Age (an)	1,01 (0,98-1,04)	0,058	0,99 (0,98-1,02)	0,717
Présence ulcération	1,30 (0,53-3,18)	0,56	1,92 (1,04-3,55)	0,037
Nbre gg positifs	1,10 (1,02-1,18)	0,01	1,06 (1,02-1,10)	0,001
Densité moyenne	0,40 (0,20-0,78)	0,007	0,55 (0,35-0,87)	0,001

Complications post opératoires

	Odd Ratio	IC 95%	p
Masse musculaire	1,001	1,000-1,002	0,04
Densité musculaire	1,081	1,016-1,150	0,01

Sabel, Ann Surg, 2011

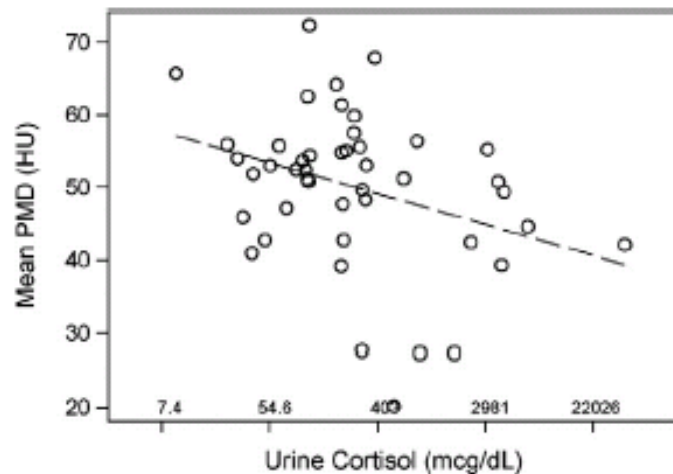
Myostéatose et Cancer

- **Diagnostic et Méthodes de Mesure**
 - Dépôts lipidiques ectopiques: intermusculaires, intramusculaires (dépôts lipidiques intra myocytes et extra myocytes)
- **Myostéatose dans les tumeurs solides réputées entrainer une protéolyse**
 - Rôle pronostique
 - Comparaison avec la masse musculaire
- **Myostéatose dans les cancers qui sont associés à des perturbations hormonales**
 - Hypercorticisme
 - Cancers de la prostate

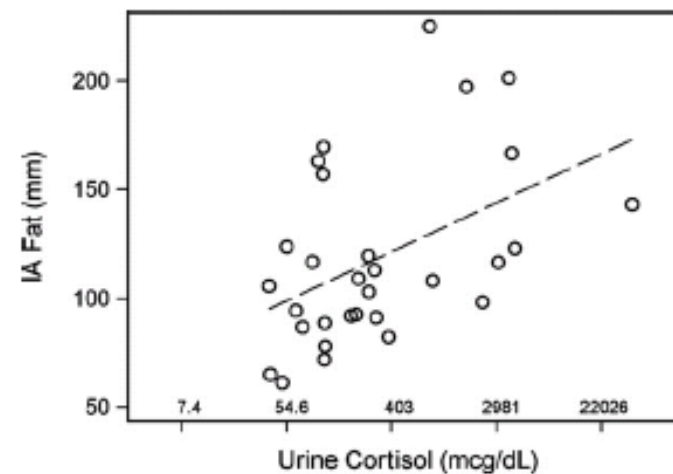
Myostéatose et Cancer

Sarcopenie et Hyper cortisolisme; Analyse Psoas n=45

Sd Cushing n=17 (38%), Tumeur bénigne n=10 (22%), corticosurrénales n=11 (24%), sécrétion atypique d'ACTH n=5 (11%), iatrogène n=2 (5%)



- ❑ Corrélation entre la ↓ de la densité musculaire avec ↑ du cortisol urinaire des 24 h: $r = -0,2999$ $p = 0,046$
- ❑ Pas de corrélation entre le cortisol urinaire des 24h avec la surface musculaire



- ❑ Le tissu adipeux péri viscéral est corrélé au cortisol urinaire des 24 h: $r = 0,41$ $p = 0,023$
- ❑ Pas de corrélation entre le cortisol urinaire des 24 h et le tissu adipeux sous cutané

Miller, Surgery, 2011

Myostéatose et Cancer

Sarcopenie et Hyper cortisolisme

Comparaison entre patients avec un hyper cortisolisme n=45 et un groupe contrôle apparié pour le sexe, l'âge et l'Indice de masse corporelle n=27

Comparaison des caractéristiques morphologiques des patients avec un hyper cortisolisme avec un groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe et l'IMC

Paramètre Psoas	Hyper cortisolisme	Contrôle	P
Densité moyenne psoas	50,7±9,4	58,8±7,7	0,013
Surface moyenne occupée par la masse musculaire	1637±827	2497±803	0,01
Tissu adipeux péri viscéral	109,4±33,6	79,9±23,7	0,02
Tissu adipeux sous cutané	26,9±16,4	28,3±11,8	0,25

Miller, Surgery, 2011

Myostéatose et Cancer

Cortico surrénales Analyse Psoas n= 125

Composition corporelle Psoas: densité (PMD), surface (PMA), Lean psoas muscle area (LPMA)= PMA x PMD, lean skeletal muscle index (LSMI)= PMA/body surface area, Intra abdominal Fat (IA), sub cutaneous fat (SC)

Composition corporelle en fonction du stade				
	Stade I/II (n=54)	Stade III (n=38)	Stade IV (n=33)	P value
Moyenne PMD (HU)	56,0	53,3	50,9	0,006
IA fat (mm ²)	86,7	99,6	113,5	<0,001
SC (mm ²)	26,7	28,0	19,5	0,007
LSMI	49,4	47,1	44,0	0,32

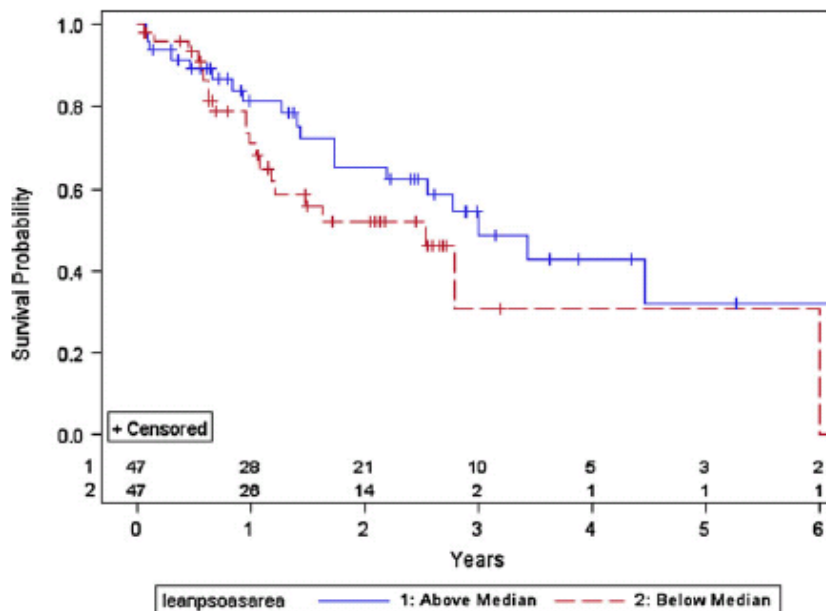
- Il est intéressant de souligner que les variations de LSMI, valeurs qui tiennent compte de la masse musculaire, ne sont pas corrélées au stade de la maladie contrairement à la densité musculaire

Miller, World J Surg, 2012

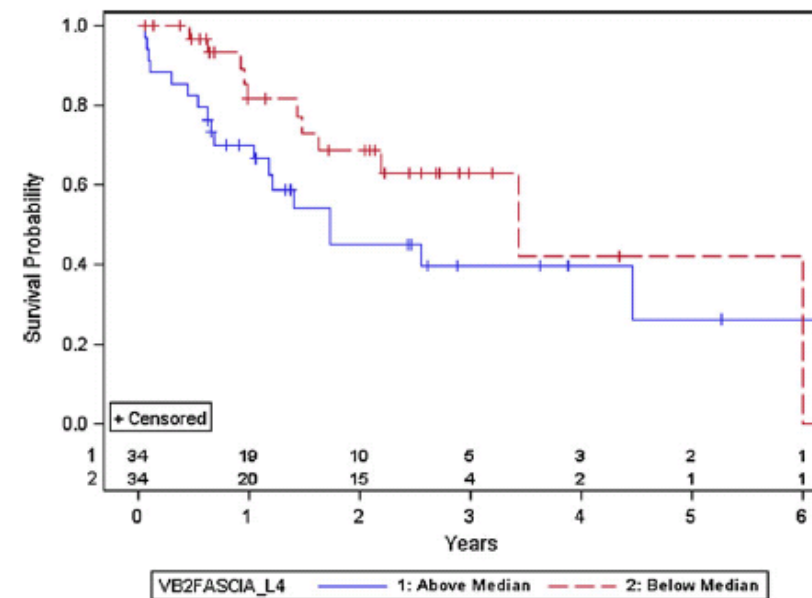
Myostéatose et Cancer

Cortico surrénales n= 125

Psoas: densité (PMD), surface (PMA), Lean psoas muscle area (LPMA)= PMA x PMD, Intra abdominal Fat (IA)



- Survie globale en fonction du LPMA. La Survie est plus prolongée si les valeurs sont > médiane p = 0,0024



- Survie globale en fonction du IA. La Survie est plus prolongée si les valeurs sont < médiane p = 0,0001

Miller, World J Surg, 2012

Myostéatose et Cancer

Cancer prostate n= 39

- ❑ Cancers de la prostate associés à une diminution de la masse musculaire
- ❑ Analyse à partir des scanners pelviens de l'évolution des masses musculaires ainsi que de la densité musculaire entre deux scanners réalisés entre 14,6 et 20 semaines de traitement (castration chimique)

Surface et densité musculaires avant et après castration chimique (moyenne ± DS)

	avant	après	variation	p
Quadriceps	32,2± 8,0	26,7± 5,4	-15,4± 10,9	<0,001
Rectus Femoris	10,9± 2,8	9,0± 1,8	-16,6± 12,0	<0,001
Densité Rectus Femoris	59,5± 6,1	48,2± 12,4	-18,9± 18,6	<0,001

- ❑ Pas de corrélation entre les variations de densité et les variations de surface du psoas.

Chang, J Med Imag Rad Oncol, 2013

CONCLUSION

- ❑ Myostéatose en rapport avec infiltration intramusculaire (intra myocitaire et extra myocitaire)
- ❑ Densité musculaire: facteur pronostique de survie: cancers du colon et du rectum, cancers du poumon, cancers du rein, mélanomes
- ❑ Relation entre densité et masse musculaire: corrélation pas toujours retrouvée
- ❑ Cancers « hormonaux dépendants »: cortico surrénalomes, prostate: à explorer



COMPOSITION CORPORELLE EN ONCO-HEMATOLOGIE

Rôle du muscle

26 MAI 2014
DE 9H30 À 16H30

Espace Maurice Tubiana
à Gustave Roussy

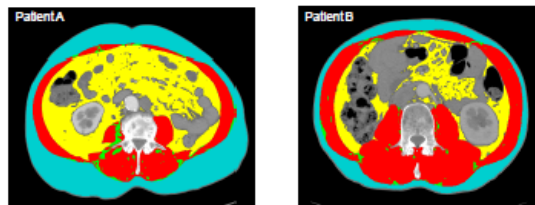
RESPONSABLE :
Dr Sami Antoun

Comité d'organisation :
Dr Olivier Mir
Dr Bruno Raynard

/ Objectifs pédagogiques

Mise au point sur les données récentes concernant l'impact de l'intérêt de l'étude du muscle squelettique en Onco-Hématologie :

- Relation entre masse musculaire et toxicité des chimiothérapies anti cancéreuses. Impact pharmacocinétique de la sarcopénie. Sarcopénie marqueur de fragilité (concept de « frailty »)
- Association entre muscle squelettique -que ce soit la masse, la densité ou bien les paramètres de fonction musculaire- et facteurs pronostiques : survie globale et survie sans progression
- Intérêt de l'analyse de la masse musculaire squelettique en péri opératoire et dans le contexte des hémopathies malignes.



Composition corporelle différente pour une surface et un indice de masse corporelle similaires

/ Public concerné

Médecins oncologues, nutritionnistes et non oncologues, spécialistes ou non. Internes et résidents, chefs de clinique. Pharmaciens en activité ou en cours de formation. Diététiciens ou soignants travaillant dans le domaine de la nutrition. Cette journée s'adresse à toute personne qui serait intéressée par les interactions entre la maladie cancéreuse avec la composition corporelle et la nutrition.

Les cours sont donnés par les spécialistes et chercheurs de Gustave Roussy et par des personnalités extérieures.

Renseignements et inscriptions
Florence Maillet
Tél : 01 42 11 47 83
florence.maillet@gustaveroussy.fr
Julie Robert
Tél : 01 42 11 60 99
julie.robert@gustaveroussy.fr
Gustave Roussy
114, rue Edouard-Vaillant
94805 Villejuif Cedex - France

Inscription en ligne
<http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/composition-corporelle-en-oncologie-role-du-muscle> 5673

GUSTAVE
ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE MÉDECINE

ÉCOLE
DES SCIENCES
DU CANCER
GUSTAVE ROUSSY

Avec les soutiens institutionnels

AMGEN®

NUTRICEA
CORPORATION

PRESENSUS
KARI
Caring for life

Baxter

B BRAUN
www.bbraun.com