

Analyse de la Masse Musculaire en Oncologie

- Où en sommes nous?
- La fabrication de muscle est-elle possible?

Inter CLAN PACA
Vendredi 5 Octobre 2018

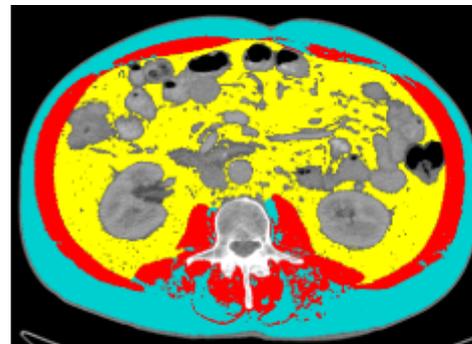
Dr Sami ANTOUN
Service des Urgences
Gustave Roussy Villejuif

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

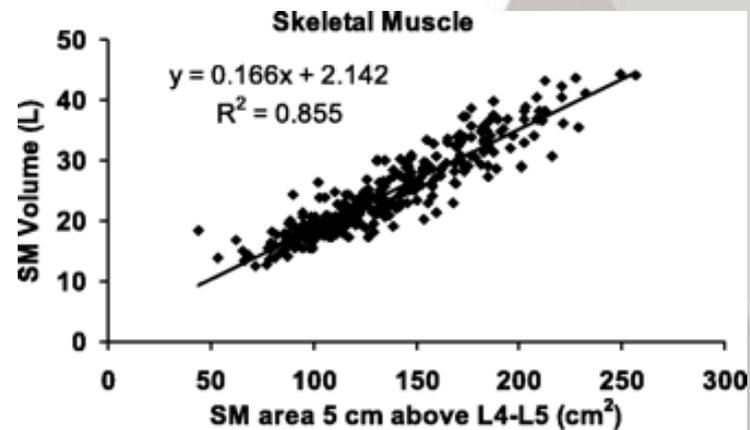
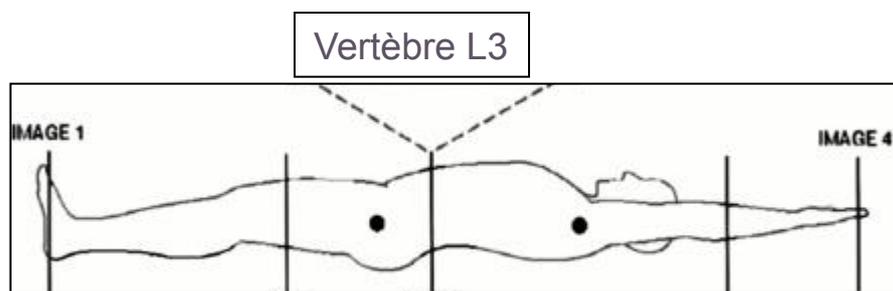
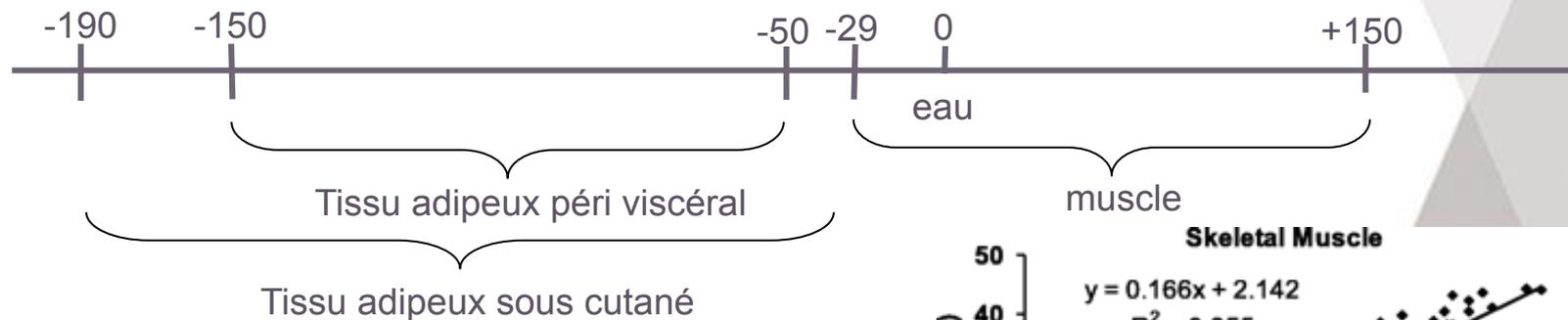
UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE MÉDECINE

ÉCOLE
DES SCIENCES
DU CANCER
GUSTAVE ROUSSY

Méthodes d'Analyse Composition Corporelle



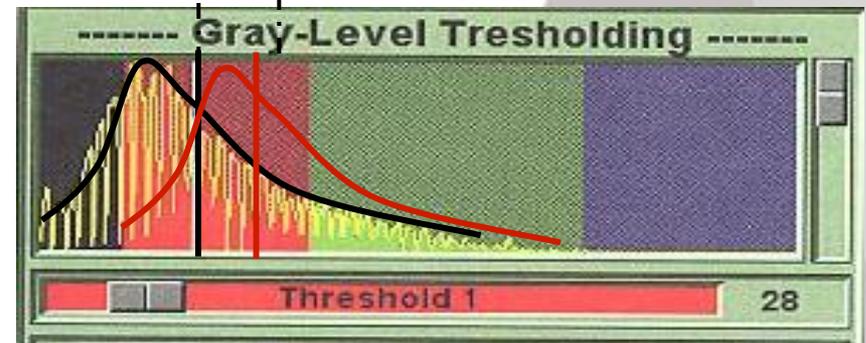
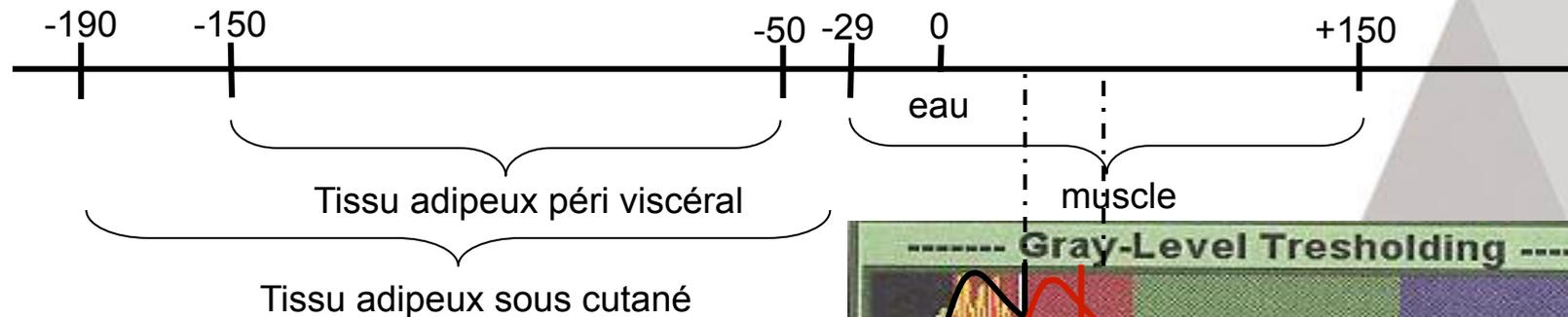
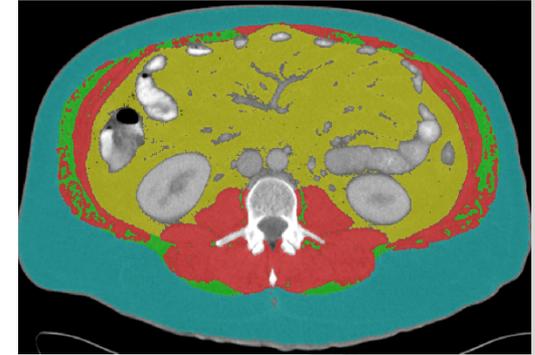
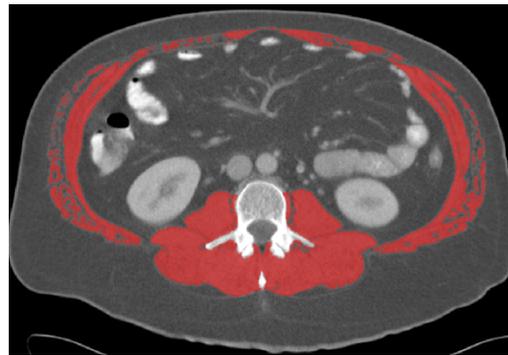
-  Tissu adipeux sous cutané
-  Masse musculaire
-  Tissu adipeux péri viscéral



Shen, *J Appl Physiol*, 2004

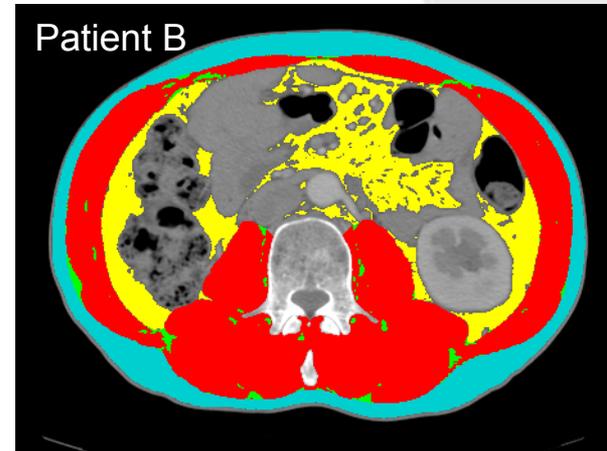
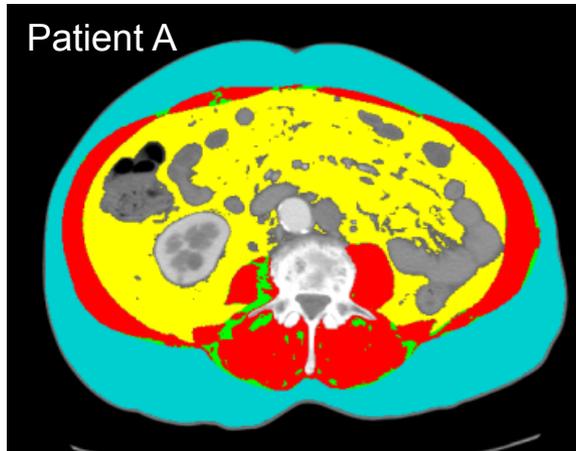
Méthodes Mesures Composition Corporelle

Analyse des images Scanner L3



Méthodes Mesures Composition Corporelle

Analyse des images Scanner L3



Mesure des surfaces occupées par les tissus chez deux patients traités pour un cancer du rein métastatique avec un IMC et une SC similaire

	IMC	SC	SM	Densité moyenne	MM totale (kg)	Dose sorafenib (800 mg) / MM totale (mg/Kg)	VAT	SAT
Patient A	25,5	1,8	131,0	36,0	45,4	17,6	208,4	224,9
Patient B	25,9	1,9	189,9	47,1	63,0	12,7	75,9	80,6

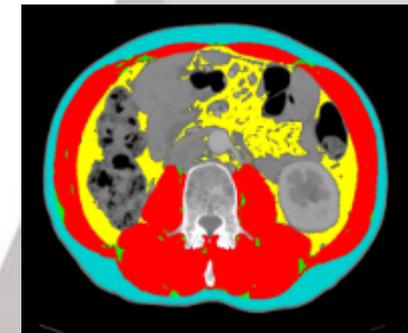
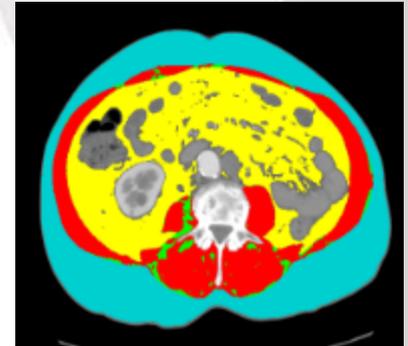
SC: surface corporelle (m²); SM: skeletal muscle area (cm²); VAT: visceral adipose tissue area (cm²); SAT: subcutaneous adipose tissue area (cm²); MM masse musculaire totale estimée à partir des équations de Mourtazakis et al MM totale (kg) = surface musculaire (cm²) x 0,3+6.06

Analyse de la Masse Musculaire

Où en sommes nous?

- ❑ Analyse de la composition corporelle: Où en sommes nous. Exemple du Cancer Colo Rectal
 - ✓ Muscle facteur pronostique de survie: masse, densité (qualité fibre)
 - ✓ Tolérance de la chimiothérapie: Toxicité augmentée si masse musculaire diminuée
 - ✓ Muscle facteur pronostique de complications post opératoires: masse, densité (qualité fibre)

- ❑ Développement futur
 - ✓ Utilisation clinique en termes de toxicité de chimiothérapie et de groupes à risque.
 - ✓ La synthèse musculaire protéique est-elle possible en Oncologie?
 - ✓ Classification de la cachexie, moment optimal
 - ✓ Paramètres qui interviennent dans les modifications de la masse musculaire et du tissu adipeux

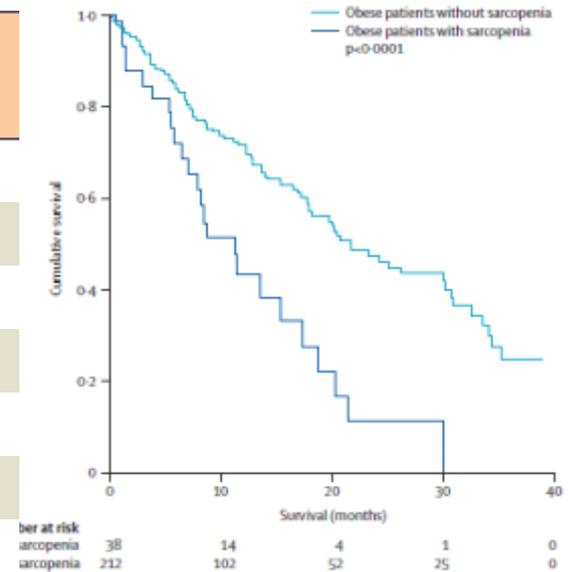


Antoun, Current Opinion Support Palliative Care 2018

Masse Musculaire / Facteur Pronostique

- Cancers Colorectaux et pulmonaires n=2115; Obèse n=325 (15%)
Évaluable n=250, Sarcopéniques n=38 (15%)
57,2% Cancers Colo Rectaux

	Analyse uni variée		Analyse multi variée	
	Hazard ratio	p	Hazard ratio	p
Obèse sarcopéniques	2,4(1,5-3,9)	<0,0001	4,2(2,4-7,2)	<0,0001
Score OMS	2,6(1,8-3,8)	<0,0001	2,6(1,7-3,7)	<0,0001
Cancer Pulmonaire	3,0(1,9-4,6)	<0,0001	3,9(2,3-6,4)	<0,0001
Stade IV	2,9(1,3-6,4)	<0,0001	3,5(1,6_7,8)	0,002
Age	1,4(0,9-2,0)	0,10		
Sexe	1,2(0,9-1,8)	0,26		
Perte de poids (PP)				
≥ 10% PP	0,6(0,3-1,6)	0,33		
Pas de PP	0,5(0,1-3,4)	0,45		
≥ 10% gain de poids	0,8(0,5-1,2)	0,22		



Prado, Baracos, Lancet, 2008

Masse et Densité / Facteurs Pronostiques

- ❑ Cancers digestifs ou pulmonaires. Etude de cohorte (n=1473)
52% des patients sont en surcharge pondérale ou bien obèses
52,5% Cancers Colo Rectaux

Survie médiane (mois) de chaque catégorie d'IMC, en fonction:

- perte de poids > 8%,
- masse musculaire squelettique
- 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

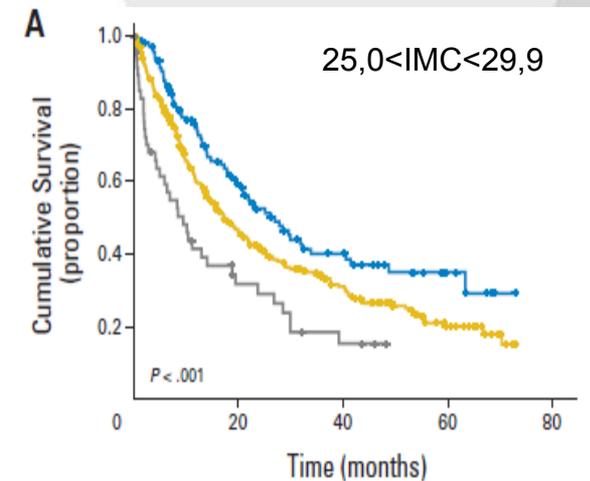


Table 2. Threshold Values* Significantly Associated With Low Survival

BMI Category (kg/m ²)	SMI (cm ² /m ²)†		Skeletal MA (HU)‡		Weight Loss (%)§	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Underweight (< 20.0)	< 43	< 41	< 41	< 41	≥ 8	≥ 8
Normal weight (20.0 to 24.9)	< 43	< 41	< 41	< 41	≥ 8	≥ 8
Overweight (25.0 to 29.9)	< 53	< 41	< 33	< 33	≥ 8	≥ 8
Obese (≥ 30.0)	< 53	< 41	< 33	< 33	≥ 8	≥ 8

Martin, JCO, 2013

Masse et Densité / Facteurs Pronostiques

Hasard ratio (HR) en fonction du risque de décès chez des patients traités pour un cancer colo rectal stade IV: n=77 (2 populations Canada et Norvège)

Critère	n	Analyses ajustées au pays, âge et sexe		
		HR	IC 95%	P
IMC: ≥ 20 kg/m ² vs IMC < 20 kg/m ²	70 / 7	0,96	0,38-2,42	0,92
Perte poids: $< 10\%$ vs $\geq 10\%$	52 / 25	1,67	0,95-2,94	0,08
Prise alimentaire: > 1500 vs ≤ 1500 kcal/j	62 / 12	1,65	0,83-3,26	0,40
CRP: < 10 mg/L vs ≥ 10 mg/L	55 / 21	2,56	1,41-4,64	0,002
Pas de Sarcopénie vs sarcopénie	43 / 28	1,74	0,99-3,03	0,053
NRS-2002 : pas de risque vs risque nutritionnel	45 / 32	1,42	0,84-2,41	0,19
PG-SGA : normal vs dénutri	51 / 26	1,83	1,06-3,13	0,03
CCSG : pas de cachexie vs cachexie	57 / 16	2,26	1,18-4,32	0,014
EPCRC : pas de cachexie vs cachexie	34 / 41	1,54	0,88-2,71	0,13

NRS-2002: âge, sévérité de la pathologie, perte de poids, IMC, apports alimentaires

SGA ou le PG-SGA: perte de poids, présence de symptômes impactant la prise alimentaire, prise alimentaire, conséquences fonctionnelles de la dénutrition

CCSG: perte de poids $\geq 10\%$, apports alimentaires ≤ 1500 kcal/jour et CRP ≥ 10 mg/L.

EPCRC: perte poids $\geq 5\%$ dans les 6 mois, perte de poids de 2% à 5% avec un Indice de masse corporelle (IMC) < 20 kg/m² ou IMC < 20 kg/m² avec la présence d'une sarcopénie

Thoresen, *Clin Nutr* 2013

Masse et Densité / Facteurs Pronostiques

Cancers Colon Rectum: Pronostic et paramètres musculaires (masse et densité)
Données récentes de la littérature.

Auteurs	Population	Nbr	Def.	Résultats
<i>Blauwhoff-Buskermolen, JCO 2013</i>	Stade 4	67	2	<ul style="list-style-type: none"> Pas de relation entre masse, densité et OS 3ème tertile ↓ de masse musculaire (>9%), Survie HR:4,47 (p<0,001)
<i>Malietzis, BJS 2016</i>	TDM pré opératoire (stade 1-2, 88%)	805	Variable continue	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de masse musculaire associée à OS HR 1,7; p=<0,001
<i>McSorley Clin Nutr 2017</i>	TDM pré opératoire (stade 1-3, 83%)	322	1,2	<ul style="list-style-type: none"> Paramètres de composition corporelle : Sarcopenie: p=0,33 (1) et p=0,15 (2), Densité HR:2,47p=0,001 Analyse multivariée: Densité p=0,25; mGPS HR:1,60, stade tumoral HR:1,62
<i>Cespedes Feliciano, JAMA Oncology 2017</i>	TDM pré opératoire (stade 1-3)	2470	3	<ul style="list-style-type: none"> Sarcopenia HR: 1,28 N/L > 3 HR: 1,64 Sarcopenia and N/L>3 HR: 2,43

Définition sarcopénie: 1) Prado Lancet Oncol 2007, 2) Martin (JCO 2013),

3) Définition complètement différente de 1 et 2

mGPS : Modified Prognostic Glasgow score (CRP ≥10 mg/l Alb ≥ 35 g/l); N/L : Neutrophyl /lymphocyte ratio

Masse Musculaire / Toxicité Chimiothérapie

- ❑ Cancer du colon stade II et III traités par chimiothérapie adjuvant 5FU/leucovorin n=62
- ❑ Toxicité analysée après une cure de chimiothérapie: mucite (4,8%), diarrhée (12,9%), neutropénie (33,9%), toxicité nécessitant de diminuer ou retarder la seconde cure (56,5%), ensemble des toxicités (61,3%)

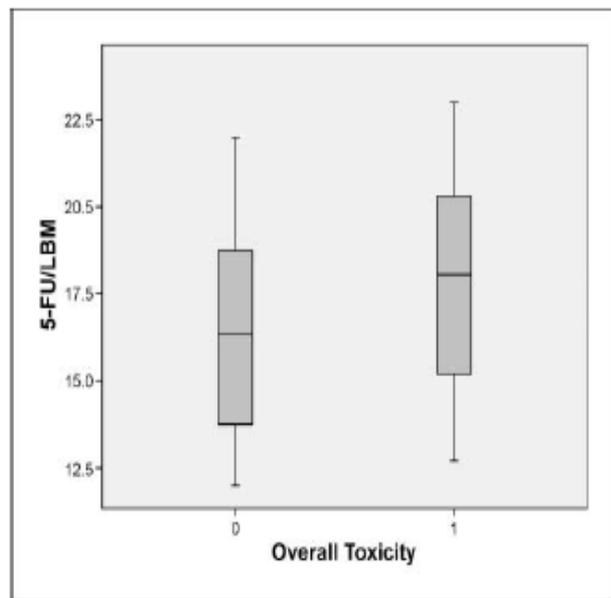


Fig.1. Relationships between 5-FU dose/kg of LBM and incidence of toxicity for stage II and III colon cancer patients ($n = 62$). 0, toxicity absent ($n = 24$); 1, toxicity present ($n = 38$). $P = 0.022$ comparing 5FU/LBM between toxicity absent and toxicity present group (Student's t test).

Comparaison entre les doses de 5FU rapportées à la MMS et la présence de doses diminuées ou retardée (DDR) (toxicité)

	Modification de la posologie	Pas de modification de la posologie	p
Doses	17,9 mg/kg	16,3 mg/kg	0,022

Prado C, V Baracos, *Clin Cancer Res*, 2007

Masse Musculaire / Toxicité Chimiothérapie

Cancer Digestifs. Sarcopénie et toxicité des chimiothérapies.
Données récentes de la littérature

Références	Cancer	N	Traitement	Seuil	Toxicité
Prado, Clin Cancer Res 2007	Colon	62	5 FU	1	DLT
Barret, Nutrition and Cancer 2014	Colon rectum	51	Oxaliplatine, 5 FU, irrinotecan	1	Grade 3,4
*Jung, Support Care Cancer 2015	Colon	229	Oxaliplatin, 5 FU, Leucovorin	2	Grade 3,4
Anandavadivelan, Clin Nutr 2015	Œsophage	72	Cis platine, 5FU,	1+IMC>25	DLT
Tan, Europ J Surg Oncol 2015	Gastrique Œsophage	89	Cis platine, 5FU, Epirubicine, Cap.	1	DLT
Ali, Cancer Medicine 2015	Colon	138	Oxaliplatin, 5 FU, Leucovorin	Dose/kg LBM	DLT
Cespedes feliciano, 2017	Colon adjuvent	533	Oxaliplatin, 5 FU, Leucovorin	3	DLT neutropénie

DLT: dose limiting toxicity; 1: seuils définis par Prado et al ; 2: psoas surface area en variable continue; 3 analyse en tertile

*Jung: si analyse en quartile significatif sur neutropénie et toute toxicité, en continue pas de relation entre neutropénie (n=110) et sarcopénie mais relation entre sarcopénie avec toute toxicité (n=134)

Masse Musculaire / Complication Chirurgie

- Etude de cohorte sur des patients opérés pour des cancers colorectaux (CR) (stade II-IV) (n=234)

Relations entre la présence d'une sarcopénie et la morbidité post opératoire				
	Total patients (n=234)	Non sarcopéniques (n=143)	Sarcopéniques (n=91)	<i>P</i>
Infection	39 (16,7%)	18 (12,6%)	21 (23,1%)	0,036
Durée moyenne séjour (jours)	13,7±11,8	12,3±9,8	15,9±14,2	0,038

	Total patients >65 ans (n=111)	Non sarcopéniques >65 ans (n=57)	Sarcopéniques >65 ans (n=54)	<i>P</i>
Infection	21 (18,9%)	5 (8,8%)	16 (29,6%)	0,005
Durée moyenne de séjour (jours)	16,5±13,6	13,1±8,3	20,2±16,9	0,008

Lieffers JR, Br J cancer 2012

Masse Musculaire / Complication Chirurgie

Etudes en faveur d'un impact de la sarcopénie sur la survenue de complications post opératoires de chirurgies cancers colon rectum

Auteurs	Type cancer	Nbre	Définition Sarcopénie
Lieffers, <i>Br J Cancer</i> 2012	CCR	234	• 1 + (significatif âge) (p=0,02)
Sabel, <i>J Surg Oncol</i> 2013	CCR	302	• Densité Psoas (2) (p<0,0001) • Surface Psoas (2) (NS)
Huang, <i>Colorectal Dis</i> 2015	CCR	142	• Surface Psoas (3) +hand gripp test + marche 6 m psoas • Surface vs frailty OR 3,85 vs 4,76
Reisinger, <i>Ann Surg</i> 2015	CCR	310	• Surface seul (1) (p=0,47) • 1+GFI+SNAQ (p=0,04)
Malitzis, <i>Ann Surg</i> 2015	CCR	763	• Neutro/lympho et Albumine associés à Surface et Densité
van Vugt, <i>Ann Surg Oncol</i> 2015	Péritoine CCR	206	• 1 (p=0,02)

CCR: Cancer Colon et rectum; SNAQ: short nutritonal assessment questionnaire; GFI: Groningen frailty indicator

1: seuils définis par Prado et al , 2: variable continue; 3: seuils asiatiques; seuils définis par meilleur sensibilité, 4: seuils définis par meilleur sensibilité

Muscle Squelettique / Complications Chirurgie

- Etude de cohorte sur des patients opérés pour des cancers colorectaux
Chimiothérapie Hyperthermie intra péritonéale (n=67)

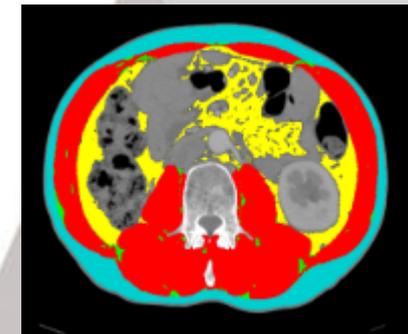
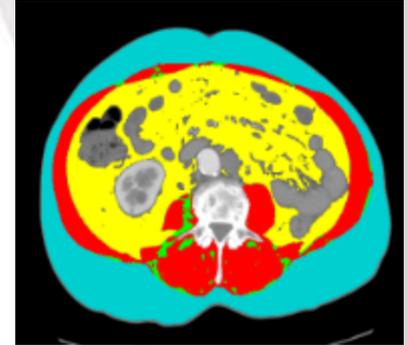
Characteristic	Toxicité Chimiothérapie				Complications post opératoires			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P
Gender		0.514				0.555		
Male	1				1			
Female	1.36 (0.55-3.37)				1.29 (0.56-3.00)			
Age at surgery, years	1.00 (0.96-1.05)	0.877			1.02 (0.98-1.06)	0.244		
Operative time, 60 min	1.21 (0.96-1.53)	0.010	1.06 (0.77-1.46)	0.724	1.62 (1.24-2.11)	<0.001	1.73 (1.22-2.44)	0.002
Estimated blood loss, 500 mL	1.75 (1.03-2.98)	0.038	1.71 (0.81-3.62)	0.160	1.64 (0.99-2.74)	0.056	0.74 (0.57-1.45)	0.576
Weight loss ≥ 8 %		0.464				0.722		
No	1				1			
Yes	1.49 (0.51-4.37)				1.21 (0.43-3.38)			
BMI		0.469				0.050		0.380
<25 kg/m ²	1				1		1	
≥25 kg/m ²	1.41 (0.56-3.57)				2.46 (1.00-6.03)		1.57 (0.57-4.32)	
Sarcopenia ^a		0.004		0.005		0.465		
No	1		1		1			
Yes	3.80 (1.51-9.53)		3.97 (1.52-10.39)		1.36 (0.60-3.10)			
Skeletal muscle density ^a , HU		0.209				0.788		
Below threshold	1				1			
Above threshold	2.06 (0.67-6.34)				0.86 (0.29-2.55)			
Visceral adipose tissue (cm ² /m ²)		0.683				0.424		
Below median value	1				1			
Above median value	1.20 (0.50-2.88)				0.72 (0.32-1.62)			
Subcutaneous adipose tissue (cm ² /m ²)		0.653				0.680		
Below median value	1				1			
Above median value	0.82 (0.33-1.99)				0.84 (0.37-1.92)			

Chemama, Raynard, Antoun, Ann Surg Oncol 2016

Analyse de la Masse Musculaire

Où en sommes nous?

- ❑ Analyse de la composition corporelle: Où en sommes nous. Exemple du Cancer Colo Rectal
 - ✓ Muscle facteur pronostique de survie. *Avant de généraliser son utilisation comme facteur pronostique il faut:*
 - Définir pour quel type de cancer, quel paramètre utilisé, (masse, densité muscle), quelles sont les valeurs seuils
 - Confronter aux paramètres habituels: perte de poids, albumine, CRP, IMC. Peu d'études ont incluses l'inflammation
 - ✓ Tolérance de la chimiothérapie: Toxicité augmentée si masse musculaire diminuée. *Toxicité n'est peut être pas le problème:*
 - Relation efficacité / toxicité
 - Immunothérapie
 - Études utilisant masse musculaire pour adapter les doses
 - ✓ Muscle facteur pronostique de complications post opératoires: masse, densité (qualité fibre).
 - Définir quel paramètre utilisé, (masse, densité muscle), quelles sont les valeurs seuils
 - Plutôt concept de « frailty » incluant fonction et surface

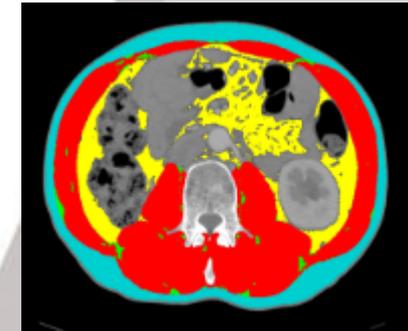
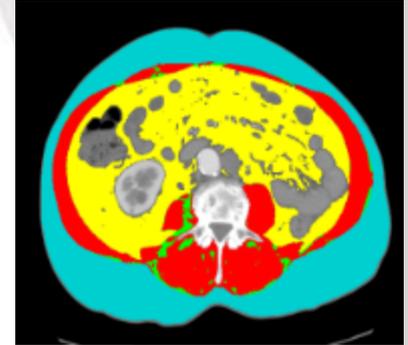


Analyse de la Masse Musculaire

Où en sommes nous?

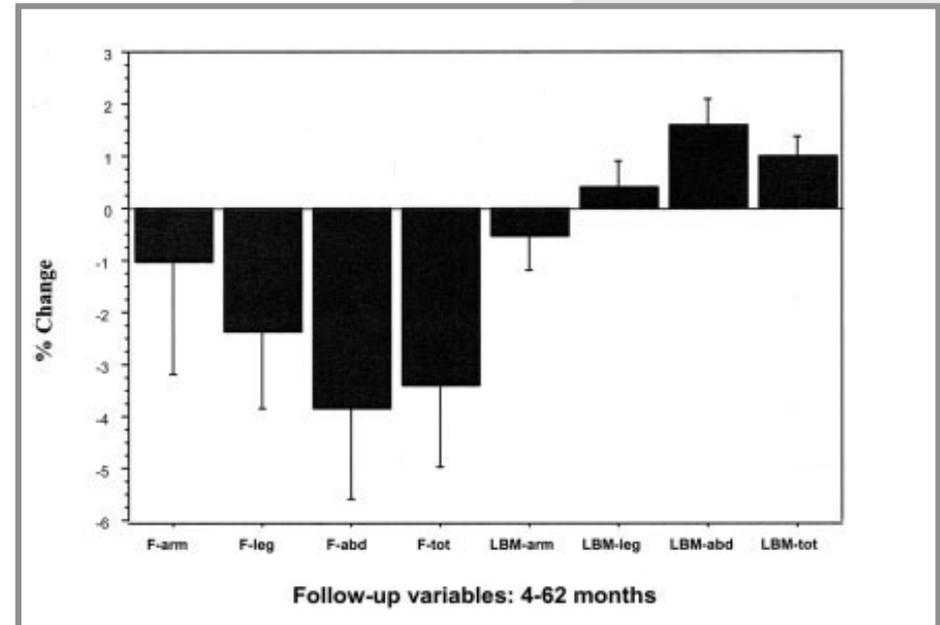
- ❑ Analyse de la composition corporelle: Où en sommes nous. Exemple du Cancer Colo Rectal
Il est temps de montrer qu'il y a un intérêt clinique

- ❑ Développement futur
 - ✓ Utilisation clinique en termes de toxicité de chimiothérapie et de groupes à risque.
 - ✓ La synthèse musculaire protéique est-elle possible en Oncologie?
 - ✓ Classification de la cachexie, moment optimal
 - ✓ Mieux comprendre les mécanismes de la cachexie



Anabolisme Musculaire Existe

- N=132 patients majorité cancers digestifs
- Suivi 4 – 62 mois



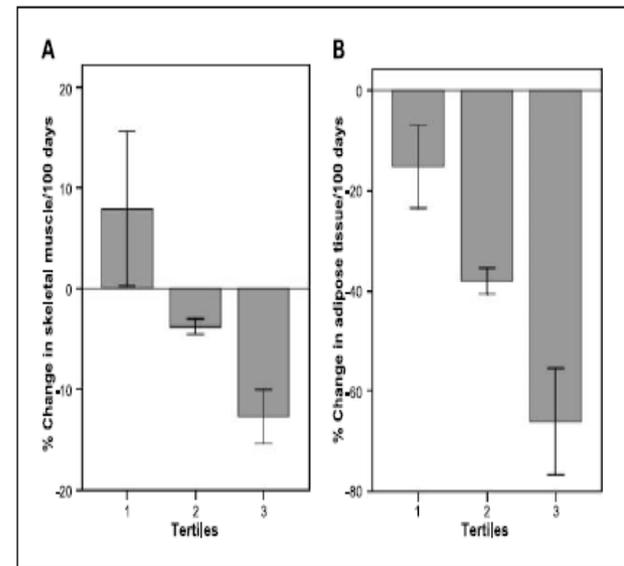
Analyse multi variée des paramètres de survie (p)

Alb.	Hb.	VS	ingesta	Masse grasse	Masse maigre	Capacités physiques max.
<0,0001	0,47	0,48	<0,0001	<0,02	0,75	0,29

Fouladiun, Cancer, 2004

Anabolisme Musculaire Existe

- ❑ Cancers Pancréas n=111
Sarcopéniques n=62 (55,9%)
- ❑ Tous les patients sauf 1 ont perdu de la masse grasse (97,6%)
- ❑ 32 /111 patients n'ont pas perdu de la masse musculaire (29%)



Modifications de la composition corporelle évolution des cancers du pancréas

	Premier TDM	Second TDM	Δ	p
Masse non grasse (kg)	44,0±9,3	41,9±8,6	-2,1±4,1	0,002
Masse grasse (kg)	21,1±6,1	16,6±4,3	-4,5±3,7	<0,0001

Tan, Fearon, Clin Cancer Res 09

Résistance Anabolisme Muscle Squelettique

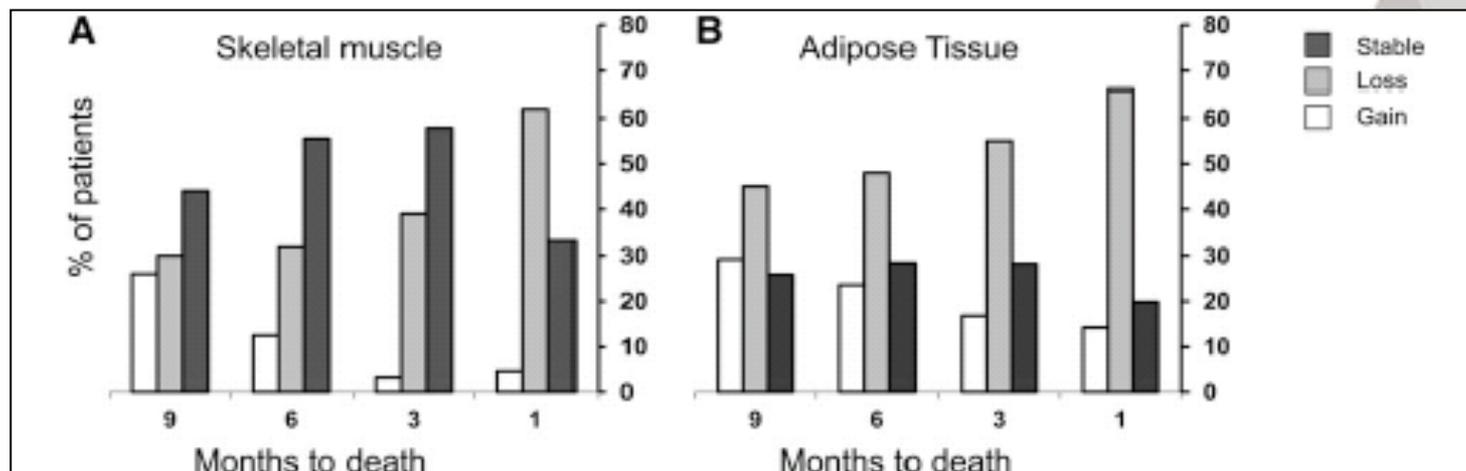
Moment Optimal

□ Poumon, colo rectum, pancréas, cholangiocarcinome n = 368

Variation composition corporelle

Pourcentage des modifications entre deux scanners

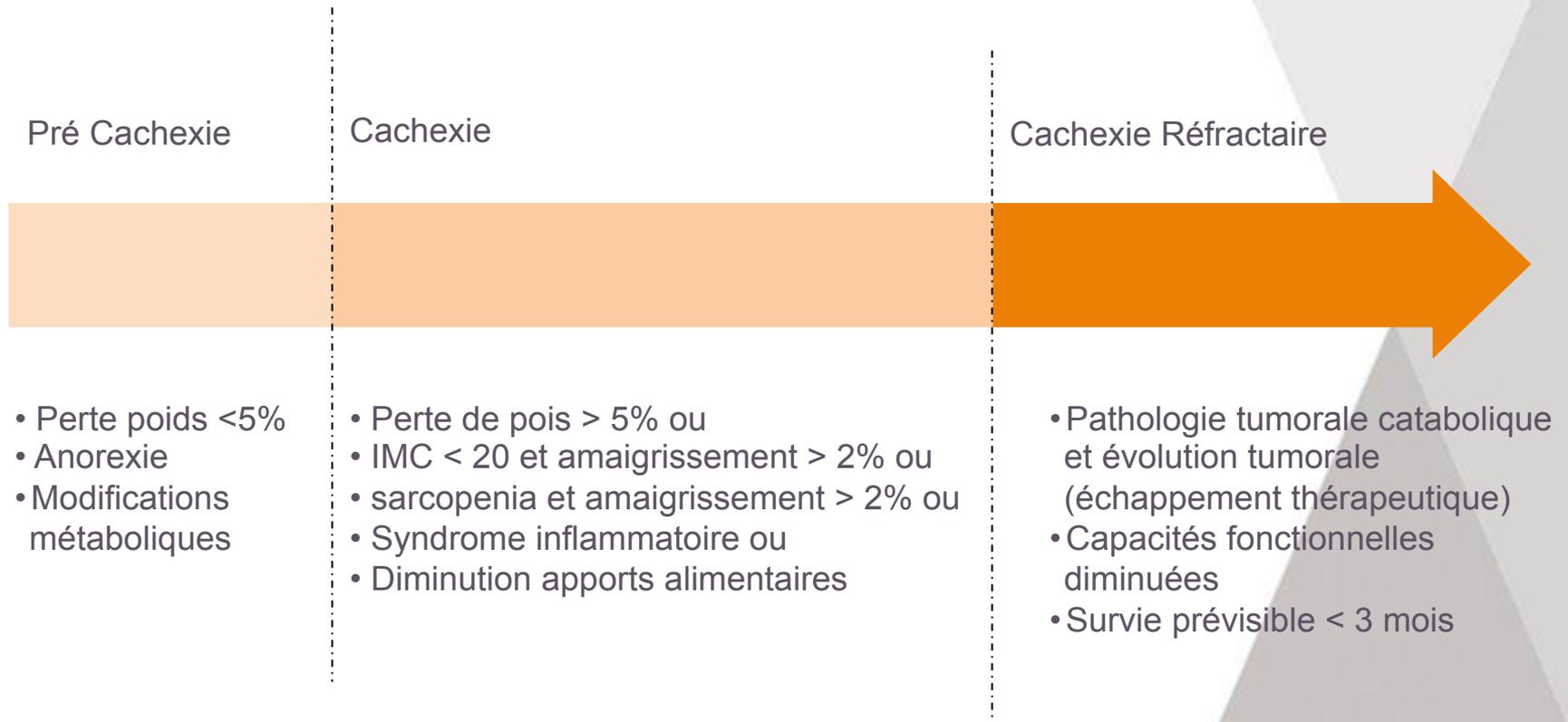
	Stable	Perte	Gain
Muscle squelettique	44,8%	39,8%	15,4%
Tissu adipeux	27,1%	48,1%	24,8%



Prado et al, Am J Clin Nutr 2013

Résistance Anabolisme Musculaire

Moment Optimal



Fearon, Lancet Oncol 2011

Résistance Anabolisme Muscle Squelettique

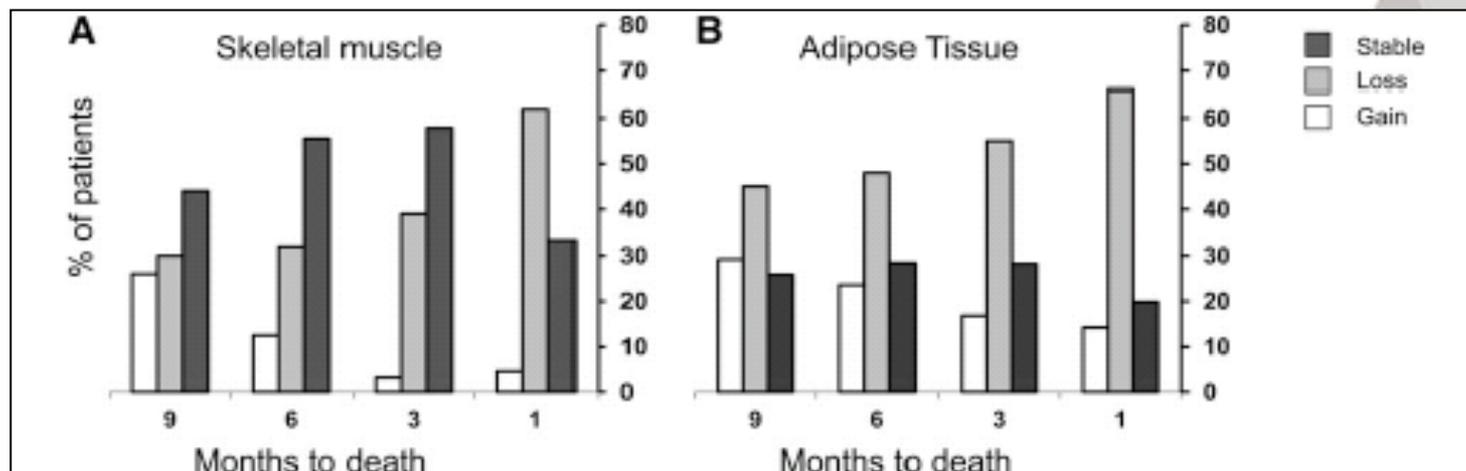
Moment Optimal

□ Poumon, colo rectum, pancréas, cholangiocarcinome n = 368

Variation composition corporelle

Pourcentage des modifications entre deux scanners

	Stable	Perte	Gain
Muscle squelettique	44,8%	39,8%	15,4%
Tissu adipeux	27,1%	48,1%	24,8%



Prado et al, Am J Clin Nutr 2013

Résistance Anabolisme Muscle Squelettique

Moment Optimal

❑ Différents types de cancer n = 8160

Demographic or Clinical Characteristic	Training Sample (n = 8,160)	
	No. of Patients	%
Cancer site		
Colorectal	1,395	17.1
Breast	227	2.8
Gastroesophageal	947	11.6
Genitourinary	300	3.7
Head and neck	997	12.2
Other cancers	285	3.5
Other GI	207	2.5
Pancreas	831	10.2
Respiratory	2,561	31.4
Unknown primary	121	1.5
Hematologic	148	1.8
Liver and intrahepatic bile ducts	141	1.7

B

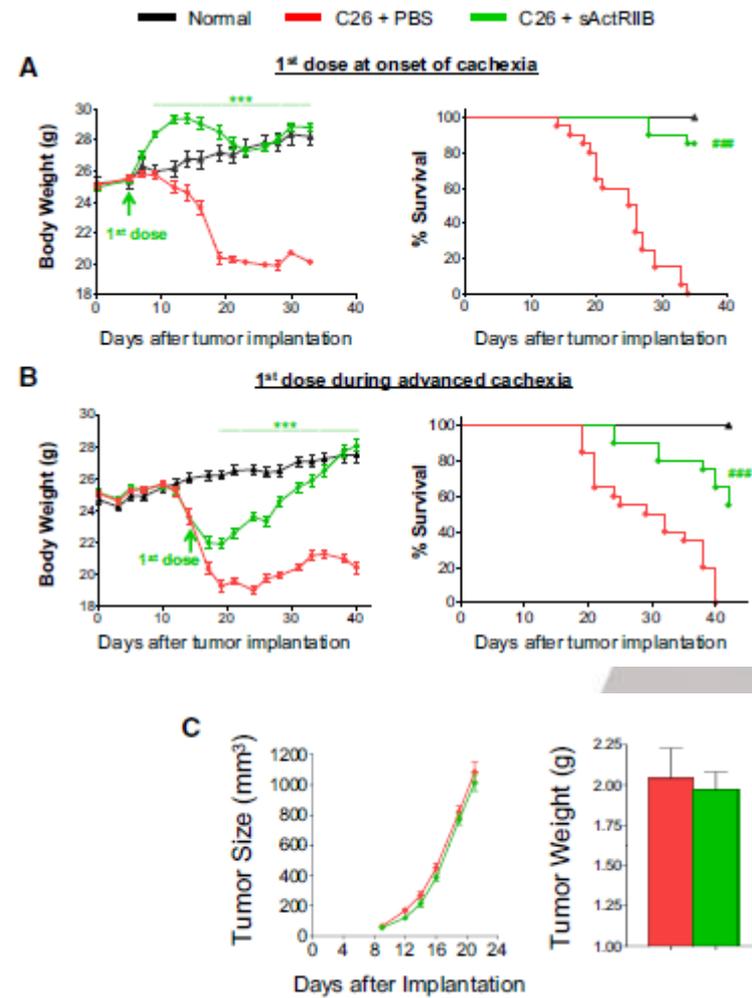
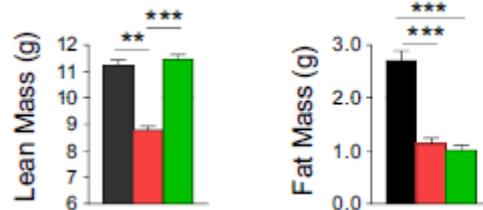
		BMI (kg/m ²)					
		28	25	22	20		
Weight Loss (%)	2.5	21.5	19.9	15.7	13.5	8.4	17.3
	6	14.2	11.9	10.5	10.6	7.8	11.3
	11	10.7	9.2	6.8	6.7	4.7	7.5
	15	8.1	8.1	6.2	5.4	4.4	6.2
		7.1	4.8	4.7	3.7	4.1	4.4
		13.1	10.2	8.1	6.1	4.7	Overall

Martin et al, JCO 2015

Résistance Anabolisme Muscle Squelettique

Moment Optimal

- Modèle animal: souris greffe de cellules cancer colon
- ActRIIB récepteur qui stimule la dégradation protéique par l'intermédiaire de la famille des ligands des TGF-Béttas: activin, myostatine, GDF 11....
- Analyse de l'administration du récepteur ActRIIB: sActRIIB

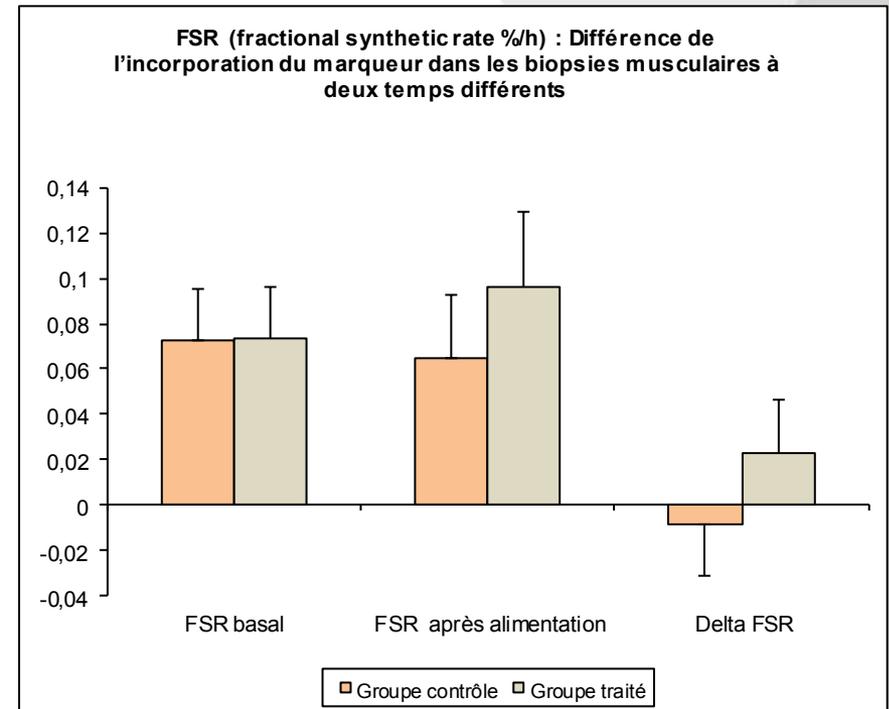


Zhou, Cell, 2010

Résistance Anabolisme Muscle Squelettique

Moment Optimal

- ❑ Vingt cinq patients suivis pour cancer: poumon (50%), colo rectum (37%)
 - IMC respectivement de $25,1 \pm 3,3$ vs $25,8 \pm 2,1$
 - perte de poids respectivement de $2,9 \pm 2,2$ % vs de $1,9 \pm 4,4$ %
 - Groupe traité vs groupe contrôle: 40 g (Leucine 4 g) vs 24 g
- ❑ Dans le groupe traité vs le groupe contrôle (moyenne \pm ET):
 - Synthèse protéique musculaire significativement plus élevée (40%) dans le groupe traité comparée au groupe contrôle ($p=0,023$)



Deutz, Clin Nutr 2011

Anabolisme Muscle / Moment Optimal

Poumon non à petites cellules n=13

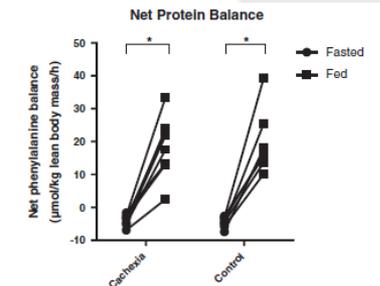
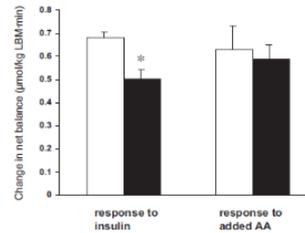
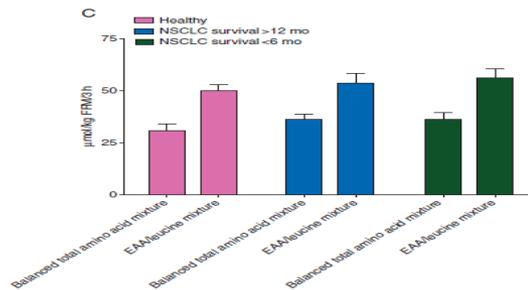
PP>5% (38%); CRP: 9.8
IMC: 26.5±1
Apports: 1944±215

Poumon non à petites cellules n=10

PP: 7.8%; CRP: 12.7
IMC: 22.0±0.9
Apports: 1891±76

Pancréas N=8

PP: 24.3%; CRP: 8.3
IMC: 20.0
Apports nd



Engelen

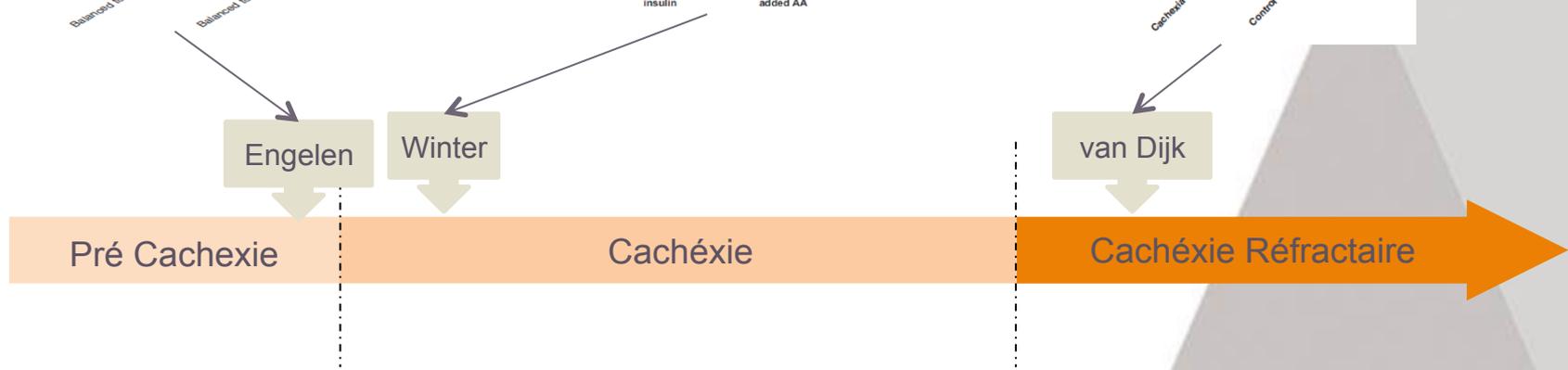
Winter

van Dijk

Pré Cachexie

Cachéxie

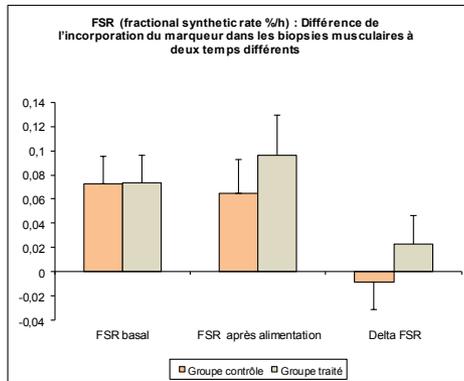
Cachéxie Réfractaire



Anabolisme Muscle / Moment Optimal

Colon Poumon n=10

PP 2,9%±2,2; CRP 28,7
IMC 25.1±3.3
Apports: nd

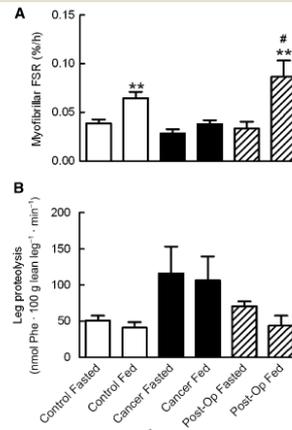


Deutz

Pré Cachexie

Colon-rectum n=13

PP nd; CRP 8.8
IMC 27.6±1.1
Apports: nd

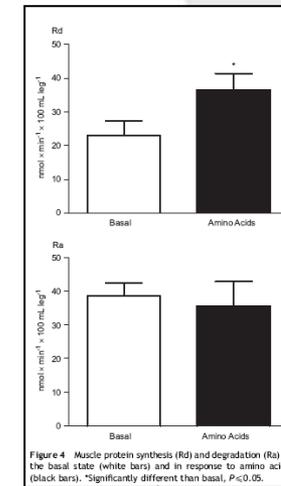


Williams

Cachéxie

Ovaire n=6

PP >10%; CRP normal
IMC 22.0±3
Apports: nd



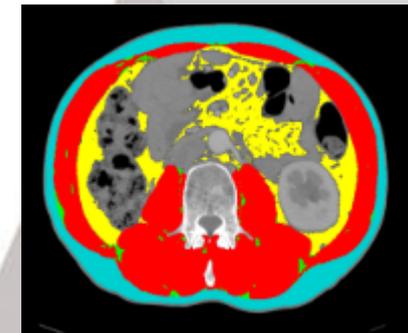
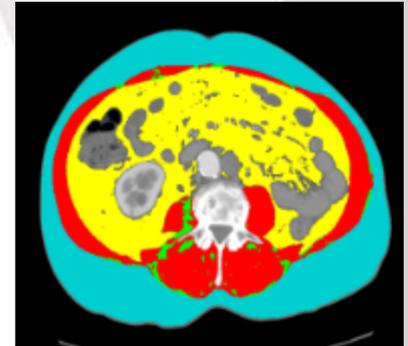
Dillon

Cachéxie Réfractaire

Analyse de la Masse Musculaire

Où en sommes nous?

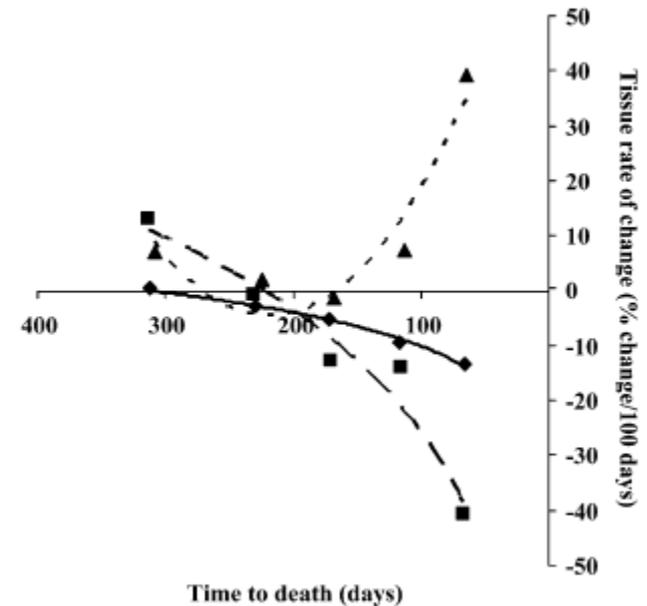
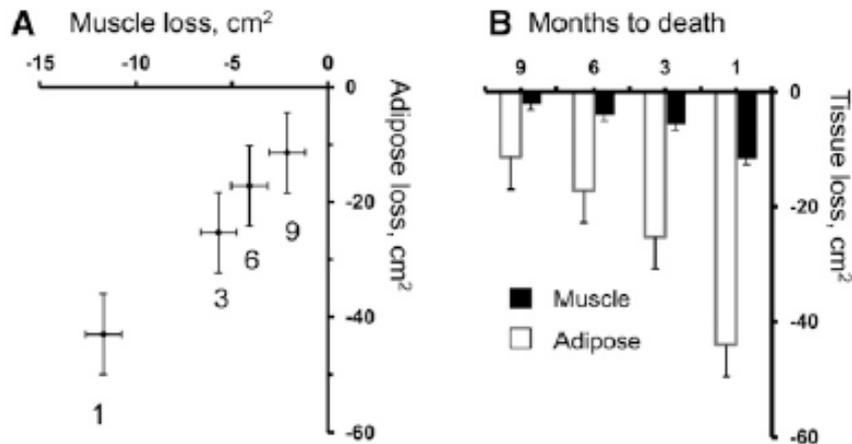
- ❑ Analyse de la composition corporelle: Où en sommes nous. Exemple du Cancer Colo Rectal
- ❑ Développement futur
 - ✓ Utilisation clinique en termes de toxicité de chimiothérapie et de groupes à risque.
 - ✓ La synthèse musculaire protéique est-elle possible en Oncologie?
 - *Masse musculaire se stabilise voire augmente (étude TDM)*
 - *Synthèse protéique musculaire par incorporation d'acides aminés marqués*
 - ✓ Classification de la cachexie, moment optimal
 - *Surement pas à la phase réfractaire, peut être au stade de pré cachexie. Encore faut-il mieux préciser le stade de pré cachexie*
 - ✓ Paramètres qui interviennent dans les modifications de la masse musculaire et du tissu adipeux



Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Evolutivité Tumorale

- Poumon, colo rectum, pancréas, cholangiocarcinome n = 368
- Perte de masse musculaire et de de tissu adipeux: valeur absolue

- Cancer du colon métastatique n=38
- Vitesse de perte de mass musculaire et du tissu adipeux en fonction du décès



Prado et al, Am J Clin Nutr 2013

Lieffers, Am J Clin Nutr 2009

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux

Syndrome Inflammatoire

Relation entre sarcopénie et paramètres clinico-pathologiques. Patients opérés d'un Cancer Colon Rectum n=763 (Stade I-III: 89%)

	Sarcopénie		Analyse Univariée			Analyse multi variée			
	non 267	oui 496	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	
Sexe									
	Homme	167	290		1				
	Femme	100	206	0,84	0,62-1,14	0,28			
Age (catégories), ans									
	<65	125	151		1		1		
	65-74	94	171	1,51	1,07-2,13)	0,20	1,56	1,09-2,23	0,016
	≥ 75	46	176	3,00	2,02-4,46	<0,001	2,49	1,63-3,79	<0,001
BMI, kg/m ²									
	BMI<25	98	183		1				
	BMI>25	173	313	0,92	0,63-1,35	0,67			
Neutrophile/lymphocytes									
	<3	152	194		1		1		
	>3	115	302	2,06	1,52-2,79	<0,001	1,78	1,29-2,45	<0,001
Albumine g/l									
	≥ 35	216	354		1		1		
	<35	41	142	2,31	1,56-3,42	<0,001	1,80	1,17-2,74	0,007

Malietzis, Ann Surg 2015

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Syndrome Inflammatoire

Relation entre sarcopénie et paramètres clinico-pathologiques. Patients opérés d'un Cancer Colon Rectum n=763 (Stade I-III: 89%) (valeurs médianes)

	Neutrophiles / Lymphocytes			Albuminémie (g/L)		
	NLR <3	NLR >3	P	Alb <35	Alb >35	P
BMI (kg/m ²)	26,73	26,23	0,060	26,45	26,46	0,490
Surface musculaire cm ² /m ²	44,27	42,07	0,002	40,24	44,17	<0,001
Densité (HU)	30,04	28,36	0,016	26,58	30,01	<0,001
Tissu adipeux péri viscéral cm ² /m ²	50,34	44,60	0,108	43,77	49,83	0,030
Tissu adipeux sous cutané cm ² /m ²	64,98	57,32	0,080	61,31	61,96	0,440

Malietzis, Ann Surg 2015

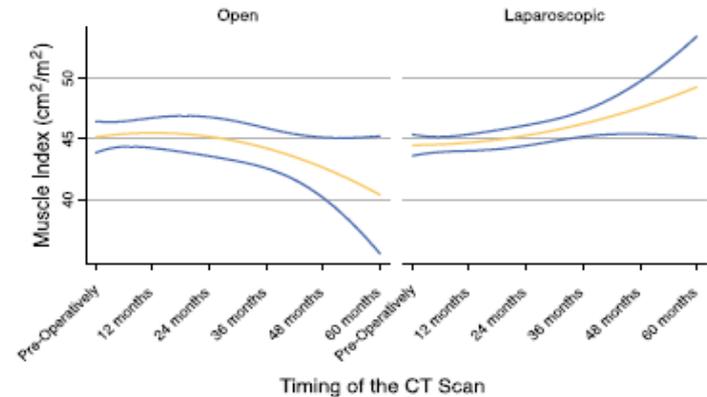
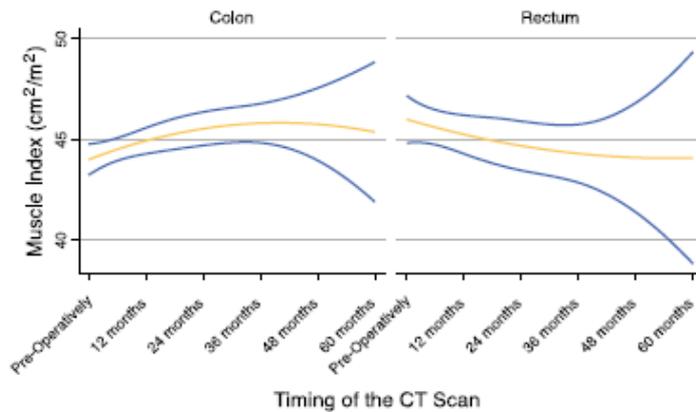
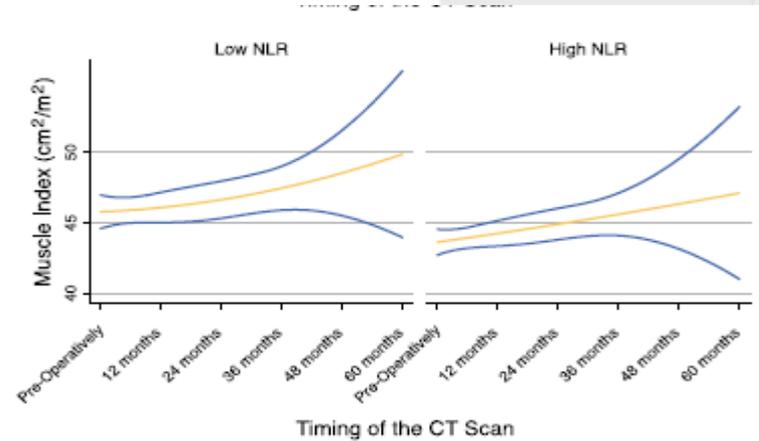
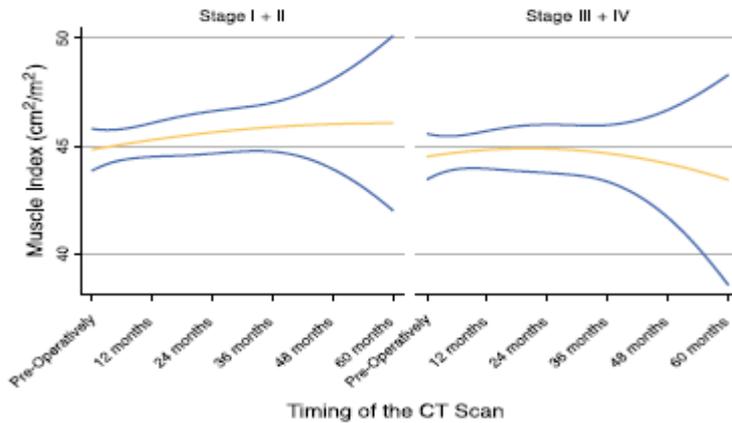
Relation entre sarcopénie et Syndrome inflammatoire. Patients opérés d'un Cancer Colon Rectum n=2470 (Stade III) . Odd Ratio présence d'une Sarcopénie

	Neutrophiles / Lymphocytes		
	NLR <3	3 < NLR < 5	5 < NLR
OR; 95% CI	1	1,35; (1,10-1,67)	1,47; (1,16-1,85)

Cespedes-Feliciano, JAMA Oncology 2017

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Paramètres Intrinsèques

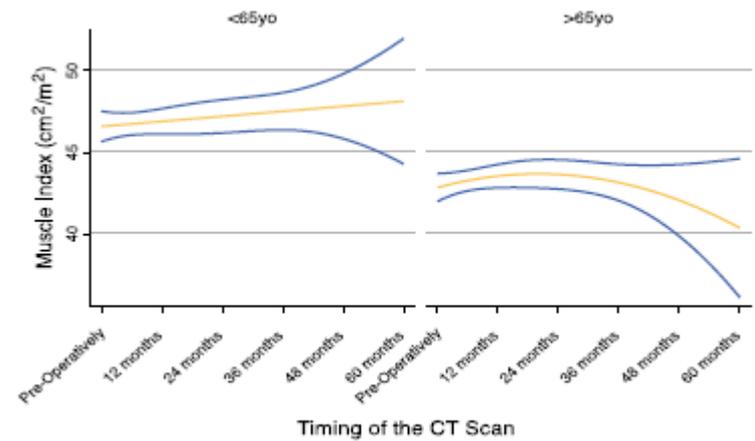
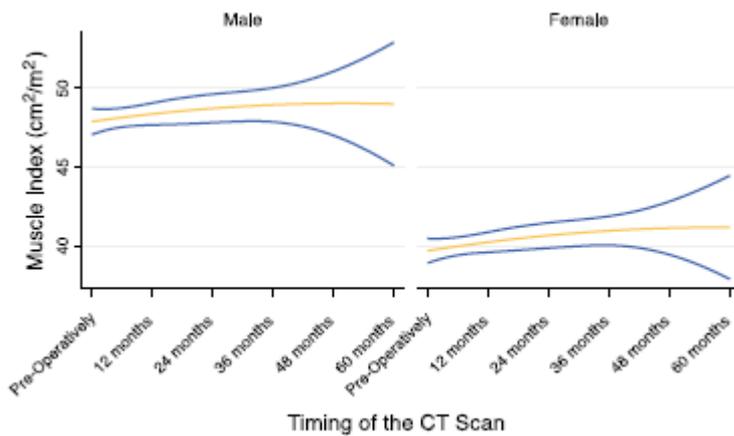
- Cancer du Colon Rectum n= 856 ; Stade I-II :58,3%, Stade III-IV: 41,7%, Traitement chirurgical
- Evolution de la surface de la masse musculaire (cm²/m²)



Malietzis, Ann Surg Oncol 2016

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Paramètres Intrinsèques

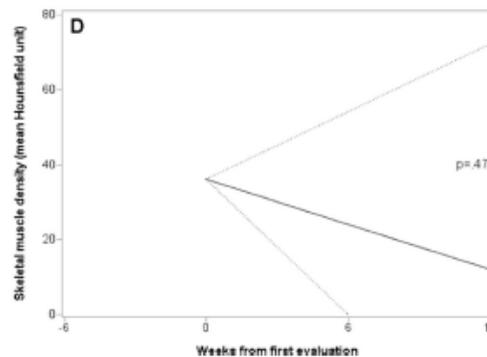
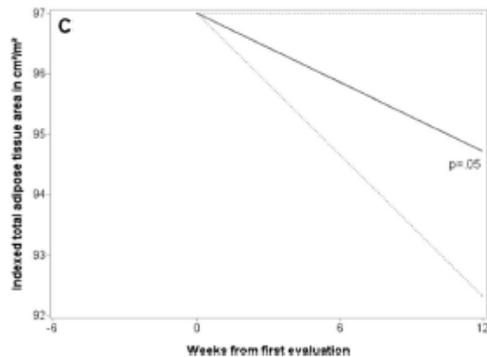
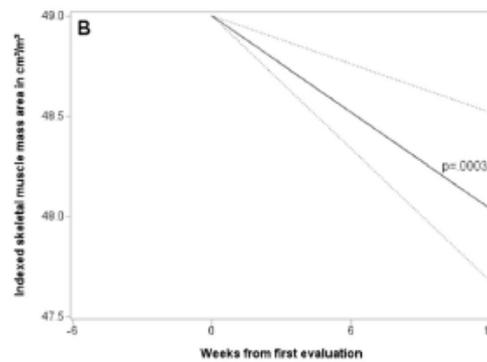
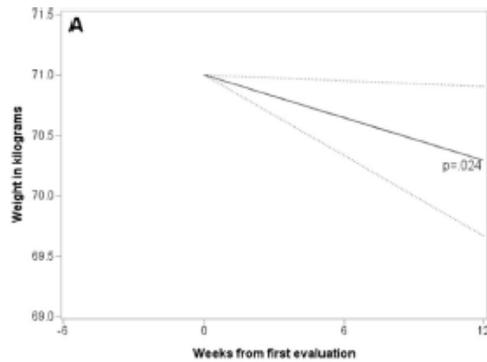
- ❑ Cancer du Colon Rectum n= 856 ; Stade I-II :58,3%, Stade III-IV: 41,7%, Traitement chirurgical
- ❑ Evolution de la surface de la masse musculaire (cm^2/m^2)



Malietzis, Ann Surg Oncol 2016

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Paramètres Intrinsèques

- ❑ Cancer du Poumon non à petites cellules n= 64 ; Stade III-IV
- ❑ Evolution du poids, de la surface de la masse musculaire (cm^2/m^2), de la surface des tissus adipeux, et de la densité musculaire.

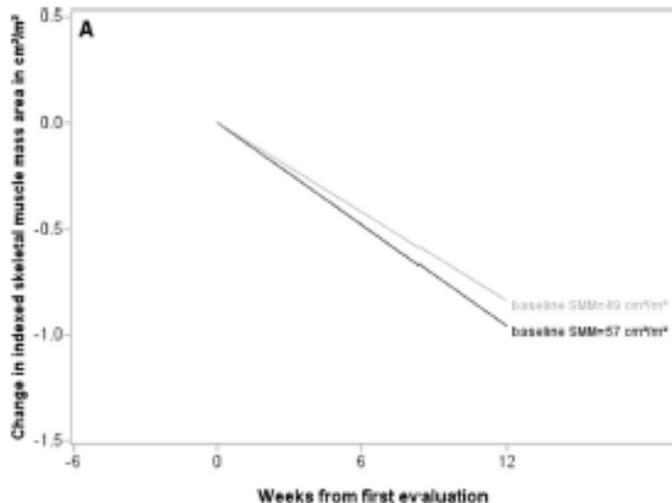


Vitesse de perte des différents tissus.
(Poids: g/semaine, tissus: $\text{mm}^2/\text{m}^2/\text{semaine}$, densité Unités Housfield/ semaine)
ME: moyenne; DS: déviations standards

	ME	DS	P
Poids	-59	25,9	0,024
Masse musculaire	-7	1,9	<0,001
Tissu adipeux péri viscéral	-10	6,0	0,15
Tissu adipeux sous cutané	-9	5,8	0,11
Tissu adipeux total	-19	9,9	0,052
Densité musculaire	-2	2,4	0,47
Masse musculaire / tissu adipeux (%)	0	0,0	0,22

Modifications Masse Musculaire Tissu adipeux Paramètres Intrinsèques

- ❑ Cancer du Poumon non à petites cellules n= 64 ; Stade III-IV
- ❑ Evolution de la surface de la masse musculaire (cm^2/m^2), en fonction de paramètres intrinsèque: âge, sexe, masse musculaire initiale
- ❑ Pas de différence dans la vitesse de perte de masse musculaire en fonction de l'âge $p=0,28$, du sexe $p=0,41$ ou bien de la perte de poids initiale $p=0,81$



Vitesse de perte de la masse musculaire en fonction des paramètres de composition corporelle ($\text{mm}^2/\text{m}^2/\text{semaine}$)

ME: moyenne; DS: déviations standards

		ME	95%IC	P
Poids initial	67	-7	-11;-3	0,08
	71	-8	-12;-4	
Indice Masse Corporelle	74	-9	-13;-5	<0,0001
	25	-8	-12;-4	
Masse musculaire	30	-10	-15;-5	0,0002
	49	-7	-11;-3	
	57	-8	-13;-4	

Atlan, Antoun, Support Care Cancer 2017

Analyse de la Masse Musculaire

Où en sommes nous?

CONCLUSION

- ❑ Analyse de la composition corporelle: Où en sommes nous. Exemple du Cancer Colo Rectal
 - Il est temps de faire la preuve que l'analyse de la masse musculaire présente un intérêt clinique

- ❑ Développement futur
 - Utilisation clinique de l'identification de groupes à risque.
 - ✓ La synthèse musculaire protéique est-elle possible en Oncologie?
 - Oui. Les études d'analyse de l'imagerie ainsi que les aa marqués le montre. Quelle dose, quand.....?
 - ✓ Classification de la cachexie, moment optimal
 - Définir la pré cachexie, la cachexie réfractaire.....
 - ✓ Paramètres qui interviennent dans les modifications de la masse musculaire et du tissu adipeux
 - Il est établi que l'évolutivité de la tumeur a un rôle majeure mais les facteurs intrinsèques sont intéressants à explorer

