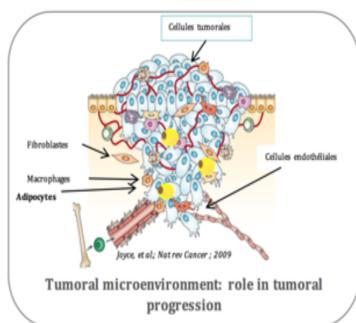


Contexte

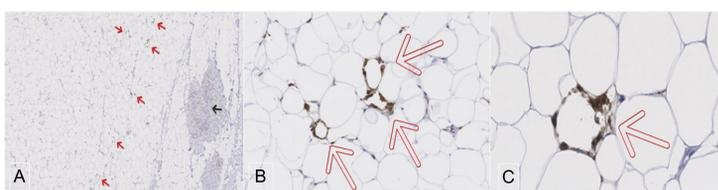
L'obésité est un facteur de survenue des cancers du sein en post-ménopause et affecte négativement le pronostic indépendamment du statut ménopausique. Des études pré-cliniques ont montré que le tissu adipeux mammaire (TAM) jouait un rôle dans la progression tumorale via un mécanisme paracrine pouvant être amplifié dans l'obésité. Très peu d'études se sont intéressés au dysfonctionnement du TAM.

Objectifs

Déterminer i) si le TAM péri-tumoral de patientes en surpoids/ obèses présentait une hypertrophie adipocytaire et une inflammation caractérisée par des macrophages entourant des adipocytes nécrotiques (crown-like structures, CLS), ii) les mesures anthropométriques les plus adaptées pour prédire la présence des CLS et iii) l'association entre ces CLS et des marqueurs sériques du syndrome métabolique.



Parekh N et al, Annu Rev Nutr, 2012



Crown-like structures (CLS) in breast adipose tissue. Slides with whole tumor were stained with CD68 antibody. After scanning slides, density of CLS in surrounding fat tissue was scored. One hallmark of obesity-associated inflammation is the recruitment of macrophages into adipose tissue, where they form characteristic CLS around apoptotic adipocytes. CLS can be isolated (A x25, red arrow: CLS, black arrow: tumor) or grouped (B, x150). In C, a 300x magnification of CLS within hypertrophied adipose tissue (adipocyte diameter mean = 82.09µm) in an obese patient (BMI=30 kg/m²).

Méthode

Cent sept patientes, de 25 à 75 ans, ayant un cancer du sein de stade I/II, ont été incluses dans une étude norvégienne prospective (EBBA-II). La répartition du tissu adipeux a été mesurée par des méthodes anthropométriques (indice de masse corporelle (IMC), ratio circonférence taille/hanche (WHR)) et d'imagerie (Dexascann (DXA)). Pour chaque patiente, un bilan lipidique et la CRP ont été prélevés. Chaque tumeur a été analysée suivant les critères histo-pronostiques habituels et l'analyse du TAM a compris le calcul de la taille des adipocytes et la densité des CLS (CLS/cm²).

References

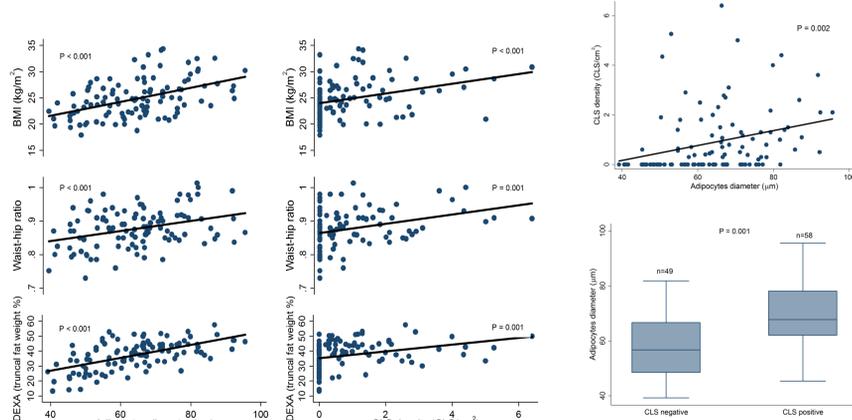
1. Chan DSM et al. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2014 Oct;25(10):1901-14. 2. Dirat B et al. Cancer Res. 2011 Apr 1;71(7):2455-65. 3. Bochet L et al. Cancer Res. 2013 Sep 15;73(18):5657-68. 4. Iyengar NM et al. Cancer Prev Res (Phila). 2015 May;8(5):349-58. 5. Subbaramaiah K et al. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Mar;4(3):329-46.

Resultats

Table 1 : Caractéristiques cliniques et pathologiques de la population générale et après stratification par le BMI (normo-pondéral versus surpoids/obèse).

Characteristics	Total	BMI		P-value
	(n=107) ^a	<25 kg/m ² (n=62) ^a	≥25 kg/m ² (n=45) ^a	
	Mean (SD) / % (n)	Mean (SD) / % (n)	Mean (SD) / % (n)	
Age at diagnosis, years	55.2 (8.17)	53.7 (7.8)	57.2 (8.3)	0.025
Number of children	1.59 (1.18)	1.55 (1.18)	1.64 (1.19)	0.680
Postmenopausal	70.1 (75)	62.9 (39)	80.0 (36)	0.057
Serum biomarkers				
Cholesterol, mmol/L	5.61 (0.96)	5.42 (0.91)	5.88 (0.96)	0.014
HDL-cholesterol, mmol/L	1.88 (0.55)	1.98 (0.49)	1.74 (0.59)	0.026
LDL-cholesterol, mmol/L	3.38 (0.91)	3.18 (0.86)	3.66 (0.90)	0.007
Triglycerides, mmol/L	1.07 (0.53)	0.85 (0.35)	1.36 (0.60)	<0.001
CRP, mg/L †	0.80 (2.10)	0.00 (1.23)	1.80 (2.60)	<0.001
Medications				
Hormone users, %	29.9 (32)	32.3 (20)	26.7 (12)	0.530
Statin users, %	4.67 (5)	4.84 (3)	4.44 (2)	0.820
NSAID users, %	41.1 (44)	40.3 (25)	42.2 (19)	0.840
Surgical treatment				
Conservative surgery, %	71.0 (76)	59.7 (37)	86.7 (39)	0.003
Mastectomy, %	29.0 (31)	40.3 (25)	13.3 (6)	
Right breast, %	43.0(46)	38.7 (24)	48.9 (22)	
Bilateral, %	1.90 (2)	0	4.44 (2)	0.111
Fat tissue surrounding tumor				
CLS density, CLS/cm ² †	0.30 (1.30)	0.00 (0.66)	1.03 (2.00)	<0.001
Adipocyte diameter, µm	64.3 (12.9)	60.4 (11.9)	69.7 (12.4)	<0.001

Les patientes étaient âgées en moyenne de 55 ans et ont eu dans **71%** des cas, une **chirurgie conservatrice du sein**. Une association positive a été retrouvée entre le BMI/ WHR/DXA, la taille des adipocytes et la présence des CLS. **Le calcul de l'odds ratio pour la présence des CLS était de 3.2 (95%CI 1.28 - 8.15) pour les patientes en surpoids et de 6.9 (95%CI 1.35-35.0) pour les patientes obèses comparé aux patientes normopondérales.** L'augmentation modérée de la taille des adipocytes chez les patientes obèses/surpoids (60.4µm vs 69.7µm, p<0.001) suggère une sensibilité importante des adipocytes mammaires à la nécrose lors de l'hypertrophie, qui initie ensuite un processus inflammatoire. Le BMI est un facteur prédictif de la présence de CLS chez les femmes ménopausées alors qu'en préménopause, le pourcentage de la masse grasse du tronc pourrait être plus adapté. La présence de CLS est associée à des marqueurs du syndrome métabolique tels que le ratio Triglycéride/HDL-Cholestérol et la CRP.



Distribution of CLS density (top panel) or adipocyte diameter (bottom panel), stratified in lean versus overweight/obese patients, as measured either by BMI (left panel) or WHR (right panel). The P-values are obtained from tests of equal medians

Existence of a relationship between CLS density and adipocyte size. (a) Scatter plot and linear relationship of CLS density and adipocyte diameter. The P-value is obtained from a test of no linear association. (b) Boxplot that shows the distribution of adipocytes diameter, stratified by presence of CLS.

Conclusion

Le TAM péri-tumoral est le siège d'une inflammation locale représentée par l'hypertrophie des adipocytes et les CLS chez les patientes obèses mais aussi en surpoids. En plus des effets systémiques, l'inflammation locale du TAM pourrait jouer un rôle important dans la progression tumorale expliquant le pronostic défavorable observé chez ces patientes. Des études ultérieures seront nécessaires pour évaluer si la présence de CLS est un facteur pronostique négatif ce qui pourrait à terme conduire à proposer des stratégies thérapeutiques spécifiques chez ce sous-groupe de patientes.