

ANNEE 2018

N°

Pourquoi l'inflammation préopératoire diminue la survie des cancers colorectaux?

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23 avril 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Marine BERT
Née le 29 juin 1988
A Lyon 2e

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

ANNEE 2018

N°

Pourquoi l'inflammation préopératoire diminue la survie des cancers colorectaux?

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23 avril 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Marine BERT
Née le 29 juin 1988
A Lyon 2e

Année Universitaire 2017-2018
au 1^{er} Septembre 2017

Doyen :
Assesseurs :

M. Frédéric HUET
M. Marc MAYNADIE
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation

(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)

M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	DUMAS-MARION (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M. Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M. Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M. François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M. Jean	FAIVRE	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M. Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M. Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M. François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M. Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M. Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
--------------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Didier	CANNET	Médecine Générale
M. Gilles	MOREL	Médecine Générale
M. François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M. Clément	CHARRA	Médecine Générale
M. Rémi	DURAND	Médecine Générale
M. Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Patrick RAT

Membres :

- Monsieur le Professeur Pablo ORTEGA DEBALLON
- Monsieur le Professeur Olivier FACY
- Monsieur le Docteur Nicolas LAGOUTTE
- Madame le Docteur Axelle BOUDRANT

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Patrick Rat

Nous vous remercions pour votre enseignement plein de rigueur tant au niveau technique que clinique. Nous sommes fiers d'être votre élève. Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse, soyez en remercié.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pablo Ortega Deballon

Apprendre à vos côtés est une chance pour nous tant au niveau scientifique, qu'humain. Vos conseils sont toujours d'une aide précieuse et nous permettent à chaque fois une remise en question, nécessaire à la bonne pratique de notre activité. Nous sommes honorés que vous puissiez juger ce travail qui sans vous, n'aurait pas vu le jour.

A notre Maître et Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Olivier Facy

La chirurgie à vos côtés semble si simple. Merci pour votre enseignement qui s'est toujours fait dans la bonne humeur. Nous sommes honorés que vous puissiez juger ce travail.

A notre Maître et Jury de thèse,

Monsieur le Docteur Nicolas Lagoutte

Apprendre et évoluer à vos côtés est un réel plaisir. Vos qualités aussi bien chirurgicales qu'humaines sont extrêmement appréciables. J'espère parvenir un jour à faire aussi bien que vous. Nous sommes honorés que vous puissiez juger ce travail.

A notre Maître et Jury de thèse,

Madame le Docteur Axelle Boudrant

Vous êtes la voix de la sagesse en ce qui concerne la cancérologie. Ces six mois passés au sein de votre service m'ont permis d'appréhender une autre approche de l'oncologie et m'ont rappelé qu'il n'y a rien de mieux que de considérer le patient dans sa globalité. Nous sommes honorés que vous puissiez juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Cheynel, un immense merci pour m'avoir aidé à faire mes premiers pas en chirurgie générale et digestive. Ces deux semestres passés en votre compagnie ont été d'une grande aide et m'ont permis de mieux appréhender la chirurgie viscérale.

Au Dr Cyril Charpenay : même si l'orthopédie n'était pas ma tasse de thé, vous m'aurez fait apprécier ce semestre en votre compagnie à Paray le Monial. Un énorme merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

Au Dr Giovanni Di Giacomo : je crois que je me souviendrai toute ma vie de ma toute première semaine d'astreinte que j'ai réalisée en ta compagnie! On sait que l'on peut toujours compter sur toi et cela n'a pas de prix. De plus, tu es une véritable encyclopédie du voyage; merci pour toutes ces idées de destinations!

Aux Drs Sophie Jambet, Luigi de Magistris : ce premier semestre au CHU à vos côtés m'a permis de bien appréhender la chirurgie viscérale. Merci pour votre patience et vos bons conseils.

Aux Drs Laurent Voillat, Laurie Rambach, Juliette Bouteloup : vous aurez été persévérants en essayant de m'enseigner l'hématologie et l'oncologie. Aujourd'hui, grâce à vous, j'arrive presque à faire des diagnostics de LAM dans le service! Merci de m'avoir accueillie 6 mois dans votre service !

Au Dr Aurélie Bouvier : cette année passée à tes côtés a été une véritable aide. Merci pour ta rigueur aussi bien chirurgicale que dans la prise en charge des patients. Les semaines d'astreinte à tes côtés étaient précieuses!

Au Dr Pierre Landreau : Premier visage dijonnais que j'ai pu rencontrer à Paray... Ta gentillesse et ton calme sont de véritables atouts au bloc opératoire tout comme dans le service. C'était un plaisir de travailler à tes côtés.

Au Dr Sabine Holl : les ischémies mésentériques auront marqué nos nuits...! Merci pour tous tes conseils!

Au Dr Claire Chalumeau : quel immense plaisir de travailler à tes côtés! La chirurgie semble un jeu d'enfant avec toi et la lecture bibliographique est tellement plus agréable!

Au Dr Philippe Rousseau : merci pour tout ce que vous m'avez appris (notamment, le Bassini!) et pour la confiance que vous me portez. Travailler à vos côtés est très agréable et j'espère bien continuer en novembre!

Au Dr Alexandre Doussot : tu m'auras toujours impressionnée par tes capacités de travail! Tu es un véritable modèle de rigueur que ce soit au bloc ou en dehors. Un immense merci pour tout ce que tu m'as appris durant cette année

Au Dr Christophe Combier : à ton calme en toute circonstance et ta bonne humeur constante! A tes histoires de voyage à l'autre bout du monde qui nous faisaient voyager tout en étant d'astreinte. Ça a toujours été un plaisir d'apprendre à tes côtés! Un énorme merci Chris'!

Au Dr Baptiste Borraccino : tu auras été l'une des personnes à me faire le plus peur en début d'internat... (tu n'as qu'à voir)! Une fois la crainte passée, travailler avec toi aura toujours été un plaisir (surtout que j'ai eu la chance de ne pas passer sur la chaise de la honte)! Merci pour ton écoute et tous tes conseils.

Au Dr Nicolas Santucci : au plus grand supporter de l'OM que Dijon ait connu! Longue vie aux thyroïdes, surrénales and co...et merci de m'avoir trouvé l'un de mes plus beaux surnoms!

Au Dr Hervé Devilliers : un grand merci pour les statistiques et toutes les relectures.

A Paul et JB : mes deux bourguignons préférés sans qui ces premiers semestres au CHU auraient pu être compliqués...! Et pourtant je sais à quel point il a été difficile pour vous d'accueillir une lyonnaise! A nos DIU aux quatre coins de la France! Un énorme merci à vous deux!

A Alex Pouhin Pouhin : tu auras été le co-interne qui m'aura le plus supportée... Respect! C'était un plaisir de passer ces semestres avec toi et tes fresubins! Même si je suis un peu déçue que l'on ne soit pas co-chef dans le futur, je te souhaite plein de réussite en vasculaire

A Estelle et nos soirées potins marseillaises... Vivement la prochaine semaine de DIU! A **Nathan**, mon petit externe qui est devenu grand! A **Marine**, et à nos cochons strasbourgeois! Vous avez une promo de choc. Vivement les prochains semestres où l'on travaillera ensemble!

A Fawaz : à ton «okay», à toutes nos petites pauses «voyages» qui ont permis de rendre plus «épicés» ces semestres!

A Melkart : quel plaisir les semaines où tu étais au CHU avec nous! On peut toujours compter sur toi et cela n'a pas de prix! A quand notre petit voyage au Liban?

A mes urologues préférés, Benjamin et Florian et compagnons de DESC d'onco, avec qui il a été très agréable de passer ces semestres dijonnais et de sillonner les villes de France en quête des fameux diplômes de cancéro!

A David : ce semestre d'été chalonnais aura été mouvementé grâce à toutes tes histoires...plein de bonnes choses à toi, le Dr des poussins!

A Malik : mon «petit poulin» comme tu l'as si bien dit! La plus grosse déception de ce semestre : le fait que tu n'aies pas fait de droit au remord! Amuse toi bien quand même en ophtalmo!

A Salomé : ma seule co-interne gynéco qui arrive à diagnostiquer des anisocories et à avoir IRM et EEG dans la foulée!

A **Mickael** et **Axel**, continuez bien votre assistanat. A **Antoine, Anthony, Chloé, Lisa et Thomas** pour ces semestres où vous étiez un peu plus loin dans ce long couloir! A **Fiona, Joséphine** et **David** avec qui je l'espère, j'aurai l'occasion de travailler plus tard.

A tous les infirmiers, aides-soignants et secrétaires des services et des blocs opératoires Dijonnais, Chalonnais et Parodiens. Travailler en votre compagnie est un plaisir quotidien. Sans votre aide et votre bienveillance, ces 9 semestres ne seraient pas passés aussi rapidement. Un énorme merci à vous tous!

A mes amis ; aux «non médecins» qui ont réussi à me faire garder les pieds sur terre et avec qui il est possible de discuter sans parler de médecine. C'est toujours un immense plaisir de se retrouver et ce, depuis parfois plus de 25 ans maintenant! Aux «médecins» et plus particulièrement à la meilleure des sous-colles et à la meilleure des sous-conf! J'ai hâte que l'on monte notre super «hôpital du bonheur» où l'on travaillera tous ensemble!

A ma famille, qui a réussi à me supporter pendant toutes ces années lyonnaises et bourguignonnes! Plus particulièrement, à maman et Alain qui ont tout donné pour que j'aie une mise en pratique à chaque semestre! Un immense merci car c'est grâce à vous si je fais ce que je souhaitais! A Arnaud, qui est assez tenace pour m'avoir supportée ces 5 ans d'internat, malgré mon mauvais caractère des semaines d'astreinte (et les libres je l'avoue aussi)! Merci pour ton aide dans la réalisation de ce petit mémoire de fin d'études. A papa, Marick' et Marich', la garde rapprochée qui est toujours là quand on a besoin d'elle! A tous mes oncles et tantes et mes cousins et cousines. A la famille Courvallain.

A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées (car sinon il y aurait plus de remerciements que de thèse) et qui font ou ont fait partie de ma petite vie!

TABLES DES MATIERES

PREAMBULE.....	13
ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION	16
MATERIALS AND METHODS	17
RESULTS.....	19
DISCUSSION	20
CONCLUSIONS	22
BIBLIOGRAPHIE.....	23
ANNEXES.....	27

PREAMBULE

Dans les cancers colorectaux, étant la pathologie tumorale digestive la plus fréquente, nous savons que l'inflammation, pouvant être évaluée par le score pronostique modifié de Glasgow ou le score d'inflammation systémique, est liée au pronostic et à l'apparition d'infections postopératoires.

Cette étude visait à comprendre la relation entre l'inflammation préopératoire et le pronostic du cancer colorectal et à déterminer si l'impact de l'inflammation sur le pronostic du cancer était lié à un risque accru d'infection postopératoire ou était indépendant de celui-ci.

Pour cela, les patients ayant subi une chirurgie pour cancer colorectal entre novembre 2011 et avril 2014 ont été inclus dans une base de données prospective (IMACORS). La protéine C réactive préopératoire a été recueillie pour chaque patient. Les patients ont été suivis selon les directives nationales françaises. Les caractéristiques cliniques ont été comparées en fonction de la CRP en utilisant les tests Chi-carré et Mann-Whitney. La survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) ont été comparées par les courbes de Kaplan Meier, puis une régression logistique a été appliquée pour effectuer une analyse multivariée des prédicteurs de la SG et de la SSR.

Au total, 254 patients ont été inclus. L'âge médian était de 68 ans. Le suivi médian était de 41,8 mois. La médiane de la CRP préopératoire était de 5 mg / L. La CRP préopératoire était significativement associée au statut N. La CRP était significativement plus élevée chez les patients atteints de cancer du côlon et chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant. L'analyse multivariée a révélé que la CRP préopératoire est un facteur pronostique indépendant de la SG et de la SSR.

On peut donc conclure que l'inflammation préopératoire mesurée par la CRP est indépendamment liée à la survie globale et sans récurrence du cancer colorectal. Ainsi, à stade tumoral similaire et à complications postopératoires similaires, la survie est directement influencée par l'inflammation préopératoire. Par conséquent, l'amélioration du pronostic des patients atteints de cancers colorectaux pourrait passer par des actions anti-inflammatoires. Toutes les mesures visant la réduction de la réponse inflammatoire (corticoïdes, statines, AINS, protocole ERAS...) sont donc des perspectives qui méritent d'être évaluées.

ABREVIATIONS

- **CRP** : protéine C réactive
- **DFS** : disease free survival, **SSR** : survie sans récidence
- **GPS** : Score pronostic de Glasgow
- **HR** : Hazard Ratio
- **IQR** : interquartile
- **mGPS** : Score pronostic de Glasgow modifié
- **OS** : overall survival, **SG** : survie globale
- **SIS** : score d'inflammation systémique
- **Statut TNM** (tumor, noodes, metastasis) : statut tumoral, ganglionnaire et métastatique

Why does inflammation decrease survival of colorectal cancer? A prospective cohort

Marine Bert¹, Hervé Devilliers^{2,3}, David Orry⁴, Patrick Rat^{1,5}, Olivier Facy^{1,5}, Pablo Ortega-Deballon^{1,5}

¹ Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital and School of Medicine, Dijon, France

² INSERM CIC-EC 1432 Clinical Investigation – Clinical epidemiology unit, Dijon university Hospital, France

³ Department of internal medicine and systemic disease, Dijon university hospital, France

⁴ Department of Surgical Oncology. “Georges-François Leclerc” Anticancer Center, Dijon, France

⁵ INSERM Unit 1231 “Locoregional therapy in surgical oncology”, Dijon, France

The IMACORS study was funded by the Groupement de Coopération Sanitaire Grand-Est, France

Corresponding author:

Pr P Ortega-Deballon

Service de Chirurgie Digestive et Cancérologique

CHU Dijon Bourgogne

14, rue Paul Gaffarel

21079 Dijon cedex

Fax : +333 80 29 35 91

e-mail : pablo.ortega-deballon@chu-dijon.fr

INTRODUCTION

Colorectal cancer represents 20% of all cancers and is the most frequent digestive malignancy. It is the fourth cause of cancer-related death in the world ¹. Its 5-year overall survival in case of non-metastatic disease is about 60% and 55% for colon and rectal cancer, respectively².

It is well established that inflammation is related to the onset of several cancers^{3, 4}. For example, there is a link between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer⁵, as well as between the chronic inflammatory response induced by asbestos and the onset of mesothelioma⁶. Inflammation is also related to the prognosis of cancer ⁷⁻¹⁰. Namely, recent studies have shown that inflammatory activity is related to the risk of developing colorectal cancer and to its prognosis although the mechanistic is not clearly elucidated ¹¹⁻¹³.

Several authors have shown that inflammation is also related to the onset of postoperative infections¹⁴⁻¹⁶. Moreover, the onset of postoperative complications has an impact in cancer prognosis itself¹⁷⁻¹⁸. The mechanisms of these interactions are yet to be fully understood but it has been shown inflammation leads to an impaired immune response that could explain both a less effective response of the host to the neoplasm and an increased susceptibility to postoperative infections^{19, 20}.

Inflammatory activity can be detected and measured in several ways: higher levels of C-reactive protein, decreased neutrophil-to-lymphocyte or lymphocyte-to-monocyte ratio in peripheral blood and decreased albuminemia; but also using composite scores including clinical and biologic data, as the modified Glasgow Prognostic score (mGPS) and the systemic inflammation score (SIS)²¹⁻²⁶. All of them have been found to predict the onset of postoperative infections and correlate with a worse cancer prognosis.

Thus, preoperative inflammation is related to colorectal cancer prognosis and to the onset of postoperative infections. But the last is also related to cancer prognosis itself. Is this an independent relationship and each factor has its own impact on prognosis or any of them is only an indirect measure of the other one? The aim of this study was to understand the relationship between preoperative inflammation and the prognosis of colorectal cancer, and specifically to elucidate whether the impact of inflammation on cancer prognosis was related to an increased risk of surgical infection or independent of it.

MATERIALS AND METHODS

Population

From November 2011 to April 2014, patients who underwent elective colorectal cancer surgery with anastomosis in the Departments of Digestive Surgery of the University Hospitals of Dijon and the “Georges-François Leclerc Anticancer Center” in Dijon were included in a prospective database (IMACORS: Inflammatory MARKers after COloRectal Surgery²⁷). Among patients included in the database, those satisfying the inclusion criteria were selected.

Inclusion and exclusion criteria

Patients were eligible for the study if they met all the following criteria: age 18 years or older, an elective colorectal resection for cancer, preoperative values of CRP and albuminemia available. All patients had a standard preoperative cancer staging work-up including a thoraco-abdominal CT scan. Patients with a previous ongoing infection or operated on in an emergency setting, those with double cancer or with suspected peritoneal carcinomatosis were excluded. Before inclusion, written informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the regional ethics committee CPP Est 1.

Recorded data

The patients’ clinical characteristics (including sex, age and comorbidities), results of preoperative blood tests and pathology findings (primary tumor site, neoadjuvant treatment, site of metastases, presence of microvascular invasion at pathology, American Joint Committee on Cancer (AJCC) and Union for International Cancer Control (UICC) TNM stage following its 8th edition²⁸) were collected from medical reports.

Patients were followed up according to the French national guidelines in digestive surgical oncology (Thésaurus National de Cancérologie Digestive TNCD). Data regarding cancer survival and status were obtained from medical records; queries were sent to the family physician or a contact made by phone with the patient and his/her family whenever necessary.

Overall survival (OS) was defined as the time from surgery to death from any cause or censored at the date of the last follow-up. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from surgery to recurrence or progression of cancer or censored at the date of the last follow-up. A cut-off of

preoperative CRP of 5 mg/L was chosen for the analysis of its prognostic ability as it was the value considered as normal by our laboratory.

Statistical analysis

Demographic values were described using either medians or means, followed respectively by the interquartile range (IQR) or standard deviation (SD), according to the distribution, or percentages, when appropriate.

Clinical characteristics at baseline were compared according to CRP using Chi-squared and Mann-Whitney test.

OS and DFS were analyzed according to the Kaplan-Meier method and log-rank test were used to compare survival curves according to clinical characteristics and CRP value. Hazard ratio was computed using Cox model.

Finally, the Cox proportional hazards regression model was applied to perform univariate and multivariate analyses of predictors of OS and DFS, separately. We applied a backward manual procedure after including in the model all variables significantly associated with OS and DFS in bivariate analysis. Statistical analyzes were performed with SAS 9.4 (Cary, NC, USA), p-values < 0.05 were considered as significant

RESULTS

Patients' characteristics

After checking the inclusion and exclusion criteria from the IMACORS cohort 254 patients were included (155 men and 99 women). The mean age was 68 years old (range: 23-92 years old). The main characteristics of patients and pathologic findings are presented in Table 1.

C-reactive protein levels in the cohort

The overall median (IQR) preoperative CRP was 5 mg/L (IQR: 3-15 mg/L). The maximum preoperative CRP was 129 mg/L. CRP values according to the localization of the tumor, neoadjuvant treatment, staging and pathology findings are shown in Table 2. Preoperative CRP was significantly associated with N status. CRP was significantly higher among patients with colonic cancer as compared to rectal cancer, and those who did not receive a neoadjuvant treatment.

Predictors of survival

The mean OS and DFS of the entire cohort were 51.2 months and 44.3 months, respectively. The mean of follow-up was 41.8 months. At 60 months of follow-up, the DFS was 56%. The Kaplan-Meier curves of survival according to the preoperative values of CRP are shown in Figure 1.

OS and DFS in relation with patient's characteristics are summarized in Table 3. In the univariate analysis, TNM status and anastomotic leakage affected OS (HR=1.6 [1.2-2.2], $p=0.006$ for T status; HR=1.4 [1-2], $p=0.07$ for N status; HR=4 [2.3-7.1], $p<0.0001$ for M status; and HR=2.2 [1.2-4.3], $p=0.01$ for anastomotic leakage), but only TNM status affected DFS. For both, OS and DFS, preoperative CRP was a predictive factor (HR= 2.4 [1.3-4.1], $p=0.002$ and HR=1.8 [1.2-2.8], $p=0.004$, respectively). After adjusting with the Cox model on the potentially confounding factors, the multivariate analysis yielded preoperative CRP and the presence of synchronous metastatic disease as the only two independent predictors of OS and DFS. Regarding preoperative CRP, HR=2.3 [1.3-4.3], $p=0.006$ for OS and HR=1.8 [1.2-2.9], $p=0.01$ for DFS. Neoadjuvant treatment was an independent predictor of DFS but not of OS (HR=1.8 [1.1-3.1], $p=0.03$ for the DFS).

DISCUSSION

Our results confirm that preoperative inflammation measured by CRP is independently related with overall and disease-free survival after colorectal cancer surgery and show that this relationship is independent of the onset of postoperative complications. This excludes the hypothesis that the negative effect of preoperative inflammation is exerted through an increase in the frequency of intra-abdominal infection and its subsequent impact in cancer prognosis^{14-18,29}. Inflammation is also related to the tumor staging. Thus, at equal tumor stages and with similar postoperative complications, survival is directly influenced by preoperative inflammation.

We found significantly higher CRP levels in more advanced diseases. This was the case for all the T, N and M status. This is consistent with several previous studies showing the relationship between inflammatory activity and colorectal cancer prognosis^{26, 30}. Amazingly, CRP levels were higher in colon cancer as compared to rectal cancer. This can probably be explained by the fact that neoadjuvant treatment was related itself with lower levels of CRP and administered currently only in rectal cancer patients. The benefit of neoadjuvant therapy on the inflammatory response may reflect tumor downsizing but raises also the hypothesis of a direct anti-inflammatory effect.

It has been shown that the onset of anastomotic leakage increases the risk of local recurrence in colorectal cancer and that postoperative infections negatively affect cancer survival^{17,31}. This could be explained by the inflammatory storm induced by intra-abdominal infection. By this way, circulating cancer cells mobilized in the perioperative period could jeopardize the host immune response more easily and affect survival. In fact the negative prognostic impact of postoperative infection has been shown in several malignancies³². However, some authors have argued that an increased postoperative inflammatory response had no impact on cancer prognosis³⁰.

Elevated preoperative values of CRP in cancer patient may be related to other causes than the neoplasm-induced immune response. For example, obesity carries an increased inflammatory activity (measured by increased production of CRP and leptin and decreased adiponectin), associated with insulin resistance and thus a higher risk of infection and cancer survival^{26,33,34}. Seemingly, patients with cancer have frequently hypoalbuminemia resulting from a compound of anorexia, malnutrition and systemic inflammation. Hypoalbuminemia is a predictor of postoperative morbidity in colorectal cancers but also of cancer survival³⁵. Consistently, the benefit of preoperative immunonutrition on the risk of postoperative infections in gastrointestinal cancers has well been established. And one of the main physiologic effects of immunonutrition is its anti-inflammatory effect³⁶⁻³⁸. Also, preoperative corticosteroids have shown a beneficial effect on postoperative morbidity. Corticosteroids significantly reduced preoperative CRP but also the risk of infection^{39,40}. A similar

potential effect has been suggested for other drugs carrying an anti-inflammatory effect, such as NSAIDs⁴¹ and statins. In our results, we observed that patients having undergone neoadjuvant therapy, namely patients with rectal cancer, had lower levels of CRP. It would be interesting to assess whether all these perioperative therapies modulating the inflammatory response (e.g. immunonutrition, NSAID, corticosteroids, enhanced recovery protocols⁴², etc) in order to decrease postoperative complications also carry a direct positive impact on cancer prognosis.

This was a prospective study and no patient was lost for the follow-up in the entire cohort. However, our study has some limits and does not provide an answer to several questions. Our database was conceived to evaluate inflammatory markers as early predictors of postoperative infection. Thus, some factors having an influence on cancer survival may have not been included in our analysis. Moreover, our study was centered on preoperative CRP as a single measure of the inflammatory activity because it is considered an accurate marker of inflammation and currently used in the clinics. But it can give us only a partial view about inflammation. Other authors prefer the use of a composite score including CRP, albuminemia or ratios between different populations of white-blood cells²⁶. Inflammation is a complex physiologic process with many mediators and cytokines involved. Exploring the molecular and cellular mechanisms of the relationship between systemic inflammation, impaired immune response, increased risk of surgical infection and decreased cancer survival was beyond the scope of this work. Actually, we realize pro-inflammatory factors have a negative impact in the outcomes of colorectal cancer and anti-inflammatory factors have a protective effect. However, inflammatory response is physiologic and starts the healing process. Until what limit should it be suppressed? Further studies are warranted to assess the impact of perioperative therapies modulating the inflammatory response on the onset of surgical complications and cancer prognosis.

We conclude that preoperative inflammation is an independent prognostic factor of colorectal cancer overall and disease-free survival. This effect is not mediated by the inflammation-induced increase in postoperative morbidity and its impact on cancer outcomes. Thus, any action directed to control preoperative inflammation would be likely to improve both, the postoperative course and colorectal cancer prognosis.

CONCLUSIONS



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



THESE SOUTENUE PAR Madame Marine BERT

CONCLUSIONS

Cette étude conclut que l'inflammation préopératoire est un facteur pronostique indépendant de la survie globale et de la survie sans récurrence des cancers colorectaux. Les résultats montrent que cet effet n'est pas dû à une augmentation de la morbidité post-opératoire induite par l'inflammation. Ainsi, toute action visant à contrôler l'inflammation préopératoire pourrait avoir une action directe sur le pronostic des cancers colorectaux.

Le Président du jury,

Pr. RAT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 24 MAI 2018
Le Doyen

Pr. F HUET

BIBLIOGRAPHIE

- ¹- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.
- ²- American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta, Ga : American Cancer Society; 2014.
- ³- Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-99.
- ⁴- Duvillard L, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Scherrer ML, Manton G, Delhorme JB, et al. A case-control study of pre-operative levels of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other potential inflammatory markers in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 912.
- ⁵- Correa P, Piazuela B. *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 59-64.
- ⁶- Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, Elmishad AG, Chen Y, Liu Z, et al. TNF-alpha inhibits asbestos induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 10397-10402.
- ⁷- Roxburgh CS1, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149-163.
- ⁸- Otowa Y, Nakamura T, Yamamoto M, Kanaji S, Matsuda Y, Oshikiri T, et al. C-reactive protein to albumin ratio is a prognostic factor for patients with cStage II/III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-5.
- ⁹- Tomita M, Ayabe T, Maeda R, Nakamura K. Combination of advanced lung cancer inflammation index and C-reactive protein is a prognostic factor in patients with operable non-small cell lung cancer. *World J Oncol* 2017; 8: 175-179.
- ¹⁰- Liu Y, Chen S, Zheng C, Ding M, Zhang L, Wang L, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017; 21: 171- 285.
- ¹¹- De Lerma Barbaro A, Perletti G, Bonapace IM, Monti E. Inflammatory cues acting on the adult intestinal stem cells and the early onset of cancer. *Int J Oncol* 2014; 45: 959-68.7.
- ¹²- Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, Ortega-Deballon P, Lakkis Z, Delhorme JB, et al. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 192-201.

- ¹³- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol H* 2012; 10: 639-45.
- ¹⁴- Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2009; 100: 1236-1239.
- ¹⁵- Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 808-814.
- ¹⁶- Ortega-Deballon P, Magistris L De, Paquette B, Orry D, Facy O, Giacomo G di, et al. Preoperative inflammation increases the risk of infection after elective colorectal surgery: results from a prospective cohort. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1611-1617.
- ¹⁷- Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 253: 890-899.
- ¹⁸- Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 2559-2566.
- ¹⁹- Nozoe T, Matsumita T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 263-266.
- ²⁰- Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2005; 92: 651-4.
- ²¹- Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Colorectal cancer, systemic inflammation, and outcome: staging the tumor and staging the host. *Ann Surg* 2016; 263: 326-36.
- ²²- Nozoe T, Mori E, Takahashi I, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator of colorectal carcinoma. *Surg Today* 2008; 38: 597-602.
- ²³- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow inflammation outcome study. *Brit J Cancer* 2011; 104: 726-734.
- ²⁴- Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2007 Dec; 246: 1047-51.
- ²⁵- Nozoe T, Matono R, Ijichi H, Ohga T, et al. Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Int Surg* 2014; 99: 512-517.

- ²⁶- Suzuki Y, Okabayashi K, MD, Hasegawa H, et al. Comparison of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2018; 267: 527-531.
- ²⁷- Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study. *Ann Surg* 2016; 263: 961-6.
- ²⁸- Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of Malignant Tumors. 8th Edition of the UICC 2016; www.uicc.org.
- ²⁹- Frasson M, Flor-Lorente B, Rodriguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg* 2015; 262: 321-330.
- ³⁰- Crozier JE¹, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, et al. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Brit J Surg* 2007; 94: 1028-32.
- ³¹- Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg* 2015; 261: 497-505.
- ³²- Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. The impact of severe anastomotic leak on long-term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 2015; 262: 972-980.
- ³³- Richards CH¹, Leitch EF, Horgan PG, Anderson JH, McKee RF, McMillan DC. The relationship between patient physiology, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2010; 103: 1356-61.
- ³⁴- Ortega-Deballon P, Duvillard L, Scherrer M-L, Deguelte-Lardi re S, Bourredjem A, Petit JM, et al. Preoperative adipocytokines as a predictor of surgical infection after colorectal surgery: a prospective survey. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 23-29.
- ³⁵- Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J* 2015; 14: 91.
- ³⁶- Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 1060-1068.
- ³⁷- Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009; 33: 1815-21.

- ³⁸- Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery: a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2798-806.
- ³⁹- Stephen T, McSorley, Paul G, Horgan, Donald C, McMillan. The impact of preoperative corticosteroids on the systemic inflammatory response and postoperative complications following surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hemat* 2016; 101: 139-50.
- ⁴⁰- Chapman SJ, Glasbey J, Kelly M, Khatri C, Nepogodiev D, Fitzgerald JE, et al. Impact of postoperative non steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *Brit J Surg* 2014; 101: 1413-1423.
- ⁴¹- Park JH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CS. The impact of anti-inflammatory agents on the outcome of patients with colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 68-77.
- ⁴²- Gustafsson, Oppelstrup, Thorell, Nygren, Ljungqvist. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg* 2016; 40: 1741-7.

ANNEXES

Figure 1. Overall survival (a) and disease-free survival (b) according to preoperative CRP. The adjustment of HR was made for stage, neoadjuvant treatment and the onset of anastomotic leakage

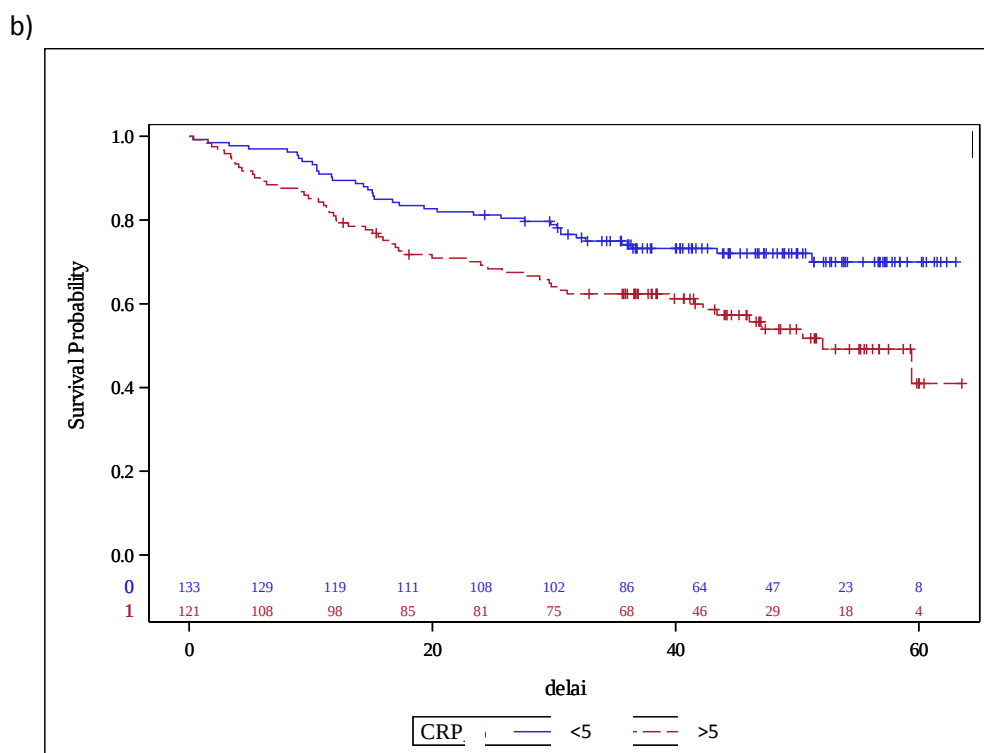
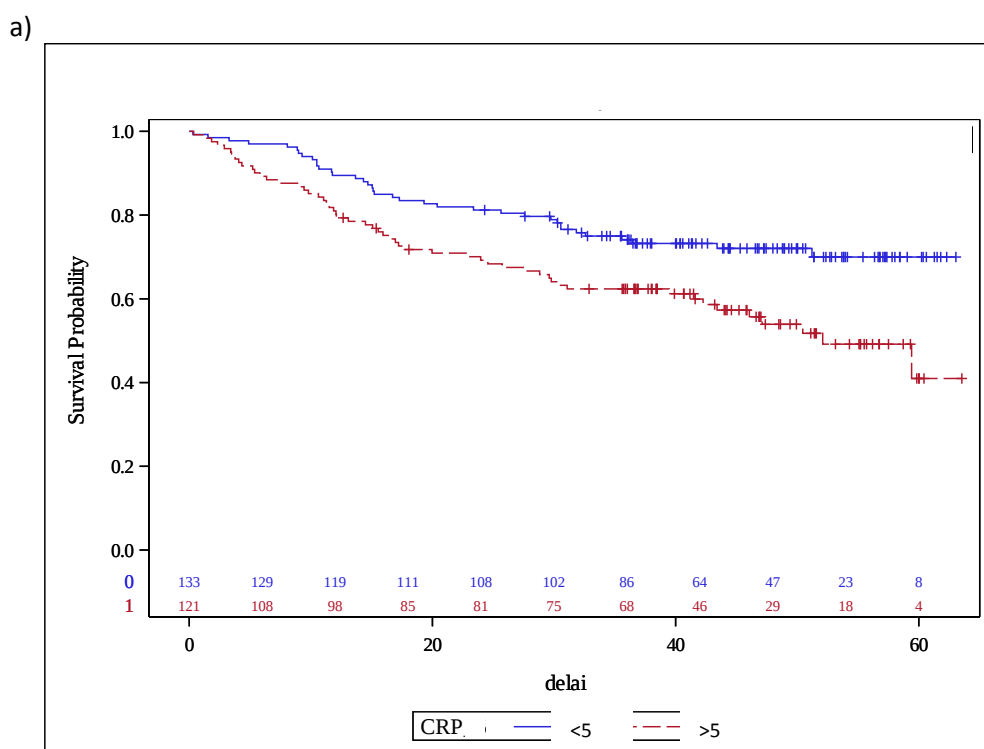


Table 1. Characteristics of patients and tumors

Characteristics		Effective N=254	Percentages %
Sex	Male	155	61
	Female	99	39
Age	<65 ans	94	37
	65-74 ans	72	28
	>=75 ans	88	35
Localisation	Colon	189	74
	Rectum	65	26
Neoadjuvant treatment	no	187	74
	yes	67	26
	Chemotherapy	57	22
	Radiotherapy	47	19
Preoperative metastases	no	221	87
	yes	33	13
	Hepatic	27	11
	Pulmonary	8	3
	Carcinomatosis	8	1

Table 2. Preoperative CRP levels according to site of cancer, neoadjuvant treatment and pathology findings.

Characteristics		Preoperative CRP Median (IQR)	p-value*
Localisation	Colon	7 (3-19)	0,0001
	Rectum	3 (3-7)	
Age	<70 years old	4 (3-12)	0,04
	>70 years old	6 (3-27)	
Sexe	Man	5 (3-14)	0,3
	Woman	5 (3-18)	
Neoadjuvant treatment	No	7 (9-17)	0,0004
	Yes	3 (3-8)	
Chemotherapy	No	6 (3-18)	0,001
	Yes	3 (3-9)	
Radiotherapy	No	6 (3-18)	0,0002
	Yes	3 (3-6)	
Preoperative metastasis	No	5 (3-14)	0,5
	Yes	6 (3-20)	
Hepatic	No	5 (3-14)	0,9
	Yes	5 (3-19)	
Pulmonary	No	5 (3-15)	0,1
	Yes	12 (3-67)	
Carcinomatosis	No	5 (3-15)	0,7
	Yes	22 (3-42)	
T	T0	3 (3-3)	<0,0001
	T1	3 (3-6)	
	T2	4 (3-10)	
	T3	7 (3-16)	
	T4	15 (5-40)	
N	N0	3 (3-11)	0,0003
	N1	6 (3-17)	
	N2	10 (4-37)	
Stage	0	3 (3-3)	<0,0001
	1	3 (3-7)	
	2a	6 (3-14)	
	2b	21 (9-37)	
	2c	12 (3-21)	
	3a	4 (3-10)	
	3b	9 (3-21)	
	3c	25 (7-54)	
	4a	5 (3-13)	
	4b	4 (3-42)	
Microvascular invasion	Absence	4 (3-12)	0,007
	Presence	8 (3-34)	
Anastomotic leakage	No	5 (3-15)	0,8
	Yes	5 (3-13)	

*Mann-Whitney test

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of Factors Influencing Recurrence-Free Survival and Overall Survival.

		Univariate HR (95%IC)	P-value	Multivariate HR (95%IC)	P-value
Preoperative CRP	OS	2,4 (1,3-4,1)	0,002	2,3 (1,3-4,3)	0,006
	DFS	1,8 (1,2-2,8)	0,004	1,8 (1,2-2,9)	0,01
Neoadjuvant treatment	OS	1,6 (0,9-2,7)	0,1	NS	NS
	DFS	1,7 (1,1-2,6)	0,01	1,8 (1,1-3,1)	0,03
T	OS	1,6 (1,2-2,2)	0,006	NS	0,09
	DFS	1,4 (1,1-1,8)	0,008	NS	0,4
N	OS	1,4 (1-2)	0,07	NS	NS
	DFS	1,9 (1,2-2)	0,001	NS	NS
Preoperative metastases	OS	4 (2,3-7,1)	<0,0001	3,3 (1,7-6,4)	0,0007
	DFS	3,9 (2,5-6,2)	<0,0001	2,6 (1,5-4,6)	0,0003
Microvascular invasion	OS	1,3 (0,7-2,3)	0,4	NS	NS
	DFS	1,5 (0,9-2,2)	0,08	NS	NS
Anastomotic leakage	OS	2,2 (1,2-4,3)	0,01	1,7 (0,9-3,4)	0,1
	DFS	1,5 (0,8-2,6)	0,2	NS	NS
Localisation (rectum vs colon)	OS	1.15	0.6	NS	NS
	DFS	1.48	0.06	NS	NS

TITRE DE LA THESE : POURQUOI L'INFLAMMATION PREOPERATOIRE DIMINUE LA SURVIE DES CANCERS COLORECTAUX?

AUTEURS : MARINE BERT, HERVE DEVILLIERS, DAVID ORRY, PATRICK RAT, OLIVIER FACY, PABLO ORTEGA DEBALLON

RESUME :

CONTEXTE: DANS LES CANCERS COLORECTAUX, NOUS SAVONS QUE L'INFLAMMATION, POUVANT ETRE EVALUEE PAR LE SCORE PRONOSTIC MODIFIE DE GLASGOW OU LE SCORE D'INFLAMMATION SYSTEMIQUE, EST LIEE AU PRONOSTIC ET A L'APPARITION D'INFECTIONS POSTOPERATOIRES.

OBJECTIF: CETTE ETUDE VISAIT A COMPRENDRE LA RELATION ENTRE L'INFLAMMATION PREOPERATOIRE ET LE PRONOSTIC DU CANCER COLORECTAL ET A DETERMINER SI L'IMPACT DE L'INFLAMMATION SUR LE PRONOSTIC DU CANCER ETAIT LIE A UN RISQUE ACCRU D'INFECTION POSTOPERATOIRE OU ETAIT INDEPENDANT DE CELUI-CI.

METHODES: LES PATIENTS AYANT SUBI UNE CHIRURGIE POUR CANCER COLORECTAL ENTRE NOVEMBRE 2011 ET AVRIL 2014 ONT ETE INCLUS DANS UNE BASE DE DONNEES PROSPECTIVE (IMACORS). LA PROTEINE C REACTIVE PREOPERATOIRE A ETE RECUEILLIE POUR CHAQUE PATIENT. LES PATIENTS ONT ETE SUIVIS SELON LES DIRECTIVES NATIONALES FRANÇAISES. LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ONT ETE COMPAREES EN FONCTION DE LA CRP EN UTILISANT LES TESTS CHI-CARRE ET MANN-WHITNEY. LA SURVIE GLOBALE (SG) ET LA SURVIE SANS RECIDIVE (SSR) ONT ETE COMPAREES PAR LES COURBES DE KAPLAN MEIER, PUIS UNE REGRESSION LOGISTIQUE A ETE APPLIQUEE POUR EFFECTUER UNE ANALYSE MULTIVARIEE DES PREDICTEURS DE LA SG ET DE LA SSR.

RESULTATS: 254 PATIENTS ONT ETE INCLUS. L'AGE MEDIAN ETAIT DE 68 ANS. LE SUIVI MEDIAN ETAIT DE 41,8 MOIS. LA MEDIANE DE LA CRP PREOPERATOIRE ETAIT DE 5 MG / L. LA CRP PREOPERATOIRE ETAIT SIGNIFICATIVEMENT ASSOCIEE AU STATUT N. LA CRP ETAIT SIGNIFICATIVEMENT PLUS ELEVEE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU COLON ET CHEZ LES PATIENTS QUI N'ONT PAS REÇU DE TRAITEMENT NEOADJUVANT. L'ANALYSE MULTIVARIEE A REVELE QUE LA CRP PREOPERATOIRE EST UN FACTEUR PRONOSTIC INDEPENDANT DE LA SG ET DE LA SSR (HR = 2,34 (1,26-4,31), $p = 0,006$ ET HR = 1,83 (1,15-2,90) $p = 0,01$, RESPECTIVEMENT).

CONCLUSION: L'INFLAMMATION PREOPERATOIRE MESUREE PAR LA CRP EST INDEPENDAMMENT LIEE A LA SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE DU CANCER COLORECTAL.

MOTS-CLES : CANCER COLORECTAL, INFLAMMATION PREOPERATOIRE, SURVIE