

**ANNEE 2016**

N°

**IMPACT DU DELAI ENTRE LA MISE EN ŒUVRE DE LA  
CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE ET LA CHIRURGIE DANS LES  
CANCERS DU COLON STADE III SUR LA SURVIE ET LA RECIDIVE**

**THESE**

présentée

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

et soutenue publiquement le 27 septembre 2016

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Delphine HEPAKCIN

Née le 27 août 1987

à Marseille

**ANNEE 2016**

N°

**IMPACT DU DELAI ENTRE LA MISE EN ŒUVRE DE LA  
CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE ET LA CHIRURGIE DANS LES  
CANCERS DU COLON STADE III SUR LA SURVIE ET LA RECIDIVE**

**THESE**

présentée

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

et soutenue publiquement le 27 septembre 2016

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Delphine HEPAKCIN

Née le 27 août 1987

à Marseille

Année Universitaire 2016-2017  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2016

**Doyen :**

**1<sup>er</sup> Assesseur :**

**Assesseurs :**

**M. Frédéric HUET**

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

## 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.  | Laurent         | BEDENNE           | Gastroentérologie et hépatologie                  |
| M.  | Yannick         | BEJOT             | Neurologie                                        |
| M.  | Alain           | BERNARD           | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire          |
| M.  | Jean-François   | BESANCENOT        | Médecine interne                                  |
| 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                                       |
| M.  | François        | BRUNOTTE          | Biophysique et Médecine Nucléaire                 |
| 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                 |
| 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                 |
| M.  | Frédéric        | HUET              | Pédiatrie                                         |
| M.  | Pierre          | JOUANNY           | Gériatrie                                         |

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

## PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

|    |       |                |                                        |
|----|-------|----------------|----------------------------------------|
| M. | Bruno | <b>MANGOLA</b> | Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016) |
|----|-------|----------------|----------------------------------------|

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

|     |          |                     |                                         |
|-----|----------|---------------------|-----------------------------------------|
| M.  | Roger    | <b>BRENOT</b>       | (surnombre jusqu'au 31/08/2018)         |
| M.  | Philippe | <b>CAMUS</b>        | (surnombre jusqu'au 31/08/2019)         |
| Mme | Monique  | <b>DUMAS-MARION</b> | (surnombre jusqu'au 31/08/2018)         |
| M.  | Marc     | <b>FREYSZ</b>       | (surnombre jusqu'au 28/02/2017)         |
| M.  | Maurice  | <b>GIROUD</b>       | (surnombre jusqu'au 21/08/2018)         |
| M.  | Frédéric | <b>MICHEL</b>       | (surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016) |
| M.  | Pierre   | <b>TROUILLOUD</b>   | (surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017) |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

|     |                 |                  | Discipline Universitaire                       |
|-----|-----------------|------------------|------------------------------------------------|
| M.  | Sylvain         | AUDIA            | Médecine interne                               |
| Mme | Shaliha         | BECHOUA          | Biologie et médecine du développement          |
| Mme | Marie-Claude    | BRINDISI         | Nutrition                                      |
| M.  | Jean-Christophe | CHAUVET-GELINIER | Psychiatrie, psychologie médicale              |
|     |                 |                  | (Mobilité Novembre 2016 à 2017)                |
| M.  | Alexis          | DE ROUGEMONT     | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| M.  | Hervé           | DEVILLIERS       | Médecine interne                               |
| M.  | Olivier         | FACY             | Chirurgie générale                             |
| Mme | Ségolène        | GAMBERT-NICOT    | Biochimie et biologie moléculaire              |
| Mme | Françoise       | GOIRAND          | Pharmacologie fondamentale                     |
| 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                               |
|     |                 |                  | (Mobilité Novembre 2016 à 2017)                |
| M.  | Benoit          | TROJAK           | Psychiatrie d'adultes ; addictologie           |
| M.  | Paul-Mickaël    | WALKER           | Biophysique et médecine nucléaire              |

## PROFESSEURS EMERITES

|    |          |           |                            |
|----|----------|-----------|----------------------------|
| M. | Jean     | CUISENIER | (01/09/2014 au 31/08/2017) |
| M. | Jean     | FAIVRE    | (01/09/2012 au 31/08/2018) |
| M. | Philippe | GAMBERT   | (01/09/2014 au 31/08/2017) |
| M. | Patrick  | HILLON    | (01/09/2016 au 31/08/2019) |
| M. | François | MARTIN    | (01/09/2015 au 31/08/2018) |
| M. | Pierre   | POTIER    | (01/09/2015 au 31/08/2018) |

## 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

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

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

## 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 Côme LEPAGE

Membres :     Monsieur le Professeur Sylvain MANFREDI

                  Monsieur le Docteur Olivier FACY

                  Madame le Docteur Aurèlie GRIMAULT

## REMERCIEMENTS

*A notre maître, président et directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Come LEPAGE,**

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement et nous vous remercions de nous avoir fait progresser durant ces quatre ans.

Nous vous remercions d'avoir accepté de nous aider pour ce travail et espérons être digne de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

*A nos maîtres et juges,*

**Monsieur le Professeur Sylvain MANFREDI,**

Vous nous faites l'honneur de venir juger notre travail.

Merci d'avoir accepté de juger notre travail.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**Monsieur le Docteur Olivier FACY,**

Vous nous faites l'honneur de votre présence dans ce jury.

Merci d'avoir accepté de juger notre travail.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**Madame le Docteur Aurélie GRIMAULT,**

Vous nous faites l'honneur de votre présence dans ce jury.

Merci d'avoir accepté de juger notre travail.

Merci de nous avoir aidée pour notre début et notre fin d'internat dans la joie et la bonne humeur.

Soyez assurée de notre estime et de notre respect.

**A tous les médecins du service d'Hépatogastro du CHU de Dijon,**

Au Pr Hillon, au Pr Bedenne, Pr Bardou pour leurs conseils tout au long de mon cursus.

Au Dr Michiels, pour son enseignement riche en endoscopie et en MICI.

Au Dr Minello, pour m'avoir guidée tant avec les patients que dans mon parcours d'internat.

Au Dr Jouve, pour son apprentissage parfois dans la douleur.

A Alice, pour ton contact chaleureux avec les patients et même avec moi « la grognasse ».

A Florian, pour ta rigueur, ton sens clinique et pour ton côté marseillais.

A Antoine, pour ta disponibilité dans le travail et pour les pauses clopes (mais là j'arrête... bientôt...).

A Thibaut, pour ta passion des MICI et du biliaire (tu me rappelles quelqu'un).

A Samia pour m'avoir beaucoup appris, ta patience avec les boulets et autres noms d'oiseaux.

A Léa pour ta sérénité et pour m'avoir permis de découvrir l'exercice libéral.

A Mathilde pour ton aide précieuse lors de mes débuts et pour les barbecues au soleil.

**A tous mes co-internes de Gastro,**

A Nico et à Pascalette pour leurs précieux conseils (surtout Pascaline) et leur amitié.

A Caro une belle rencontre, une amitié et un véritable soutien au cours de ce dernier semestre.

A Thomas pour m'avoir fait découvrir Dijon, pour les 2 ans passés dans le même bureau et pour l'ami que tu es devenu.

A Marie, Laura, Imène j'ai adoré travailler avec vous (et ce n'est pas fini !!) et aux plus jeunes, la route est encore longue mais j'essaierai de vous accompagner comme on a pu le faire pour moi.

**A l'équipe de l'UMC, d'endoscopie et de gastro du CHU :** cadres, infirmières et secrétaires vous êtes au top.

**A l'équipe du CGFL,** pour ces 6 mois «dans le monde des Bisounours ».

**A l'équipe de radiothérapie de Mâcon,** pour m'avoir fait découvrir cette science obscure et votre gentillesse.

**Et à l'équipe de gastrologie du CH de Châlon** pour m'avoir supportée, pour votre compréhension et votre gentillesse pendant ces derniers mois d'internat.

**A toute l'équipe du registre,** pour la qualité de votre travail.

**Aux copains,**

A Camille mon bouchon, merci d'avoir toujours été là pour moi !!!!! Toi-même tu sais.

A Sihem, mon bouchon aussi, si on avait su en CP qu'on passerait nos thèses a quelques jours d'intervalle.

A Caro, Chloé, Nico, Laura, Campanestre, Benoit et tous les autres avec qui j'ai partagé mes années d'externats.

A Julien, Hugo, Doudou, Robin, Marco et toute la bande pour toutes les soirées mémorables.

A Anne So pour m'avoir mise au kite surf ;)

A Lucie pour cette coloc d'enfer et pour ta passion virale de koh lanta. Triste de ça se termine.

Aux copains de Mâcon et de Châlon pour ses semestres de détente, de soirées et de joie.

**A ma famille,**

A ma maman et mon papa merci de m'avoir toujours soutenue (et supportée aussi). Vous êtes des parents formidables.

A mes grands-parents qui ne sont plus là, j'espère que vous êtes fiers de moi.

A Carine ma grande sœur adorée.

A Stéphane mon grand frère adoré aussi.

A mes nièces chéries Chloé, Ilona et Marie.

A mes tantes et mes cousins et cousines pour les bons moments en famille, j'aimerais vous voir plus souvent !

## 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."*

## TABLE DES MATIERES

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. PREAMBULE .....                | 13 |
| 2. ARTICLE.....                   | 18 |
| 2.1. ABSTRACT .....               | 19 |
| 2.2. INTRODUCTION .....           | 20 |
| 2.3. MATERIALS AND METHODS .....  | 21 |
| 2.3.1. Patients .....             | 21 |
| 2.3.2. Studied variables .....    | 22 |
| 2.3.3. Statistical Analyses ..... | 23 |
| 2.4. RESULTS .....                | 24 |
| 2.5. DISCUSSION.....              | 26 |
| 3. FIGURES AND TABLES .....       | 29 |
| 4. REFERENCES .....               | 34 |
| 5. CONCLUSIONS.....               | 37 |

## **1. PREAMBULE**

Le cancer colorectal est un problème de santé publique important. Chaque année on dénombre plus de 40 000 nouveaux cas de cancer colorectal et 17 000 décès lui sont attribués. Il s'agit de la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme et de la 3<sup>ème</sup> chez l'homme (1). L'amélioration des techniques chirurgicales, et anesthésiques, l'introduction de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers de stade III ont permis d'améliorer le pronostic, mais celui-ci reste sombre dès que l'évolution de la maladie se fait au-delà de l'organe (2)

Ainsi, alors que la survie à 5 ans est d'au moins 90% chez les patients atteints d'un cancer colorectal de stade I, elle reste inférieure à 5 % chez les patients ayant un cancer de stade IV (métastases à distance). Plus de la moitié des patients ont un cancer de stade II ou III au moment du diagnostic. Parmi eux plus d'un tiers vont récidiver dans les 5 ans suivant la chirurgie. Les récidives sont essentiellement de type métastatique, les rechutes locorégionales étant rares dans les cancers coliques (3) L'apparition des métastases metachrones est lié à la progression cellules cancéreuses résiduelles infra cliniques (micro métastases), indétectables avec les moyens d'investigation actuel déjà présente lors de la maladie initiale et jusqu'alors contenues par le système immunitaire.

Le traitement de chimiothérapie adjuvante a pour but d'éradiquer ces éventuelles cellules tumorales résiduelles pour diminuer le risque de récidive post opératoire. Il est donc réalisé dans un but curatif, en complément d'une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète, avec des marges de section saines à l'examen anatomo-pathologique et un curage ganglionnaire comprenant au moins 12 ganglions (4).

Chez les patients opérés d'un cancer de stade III l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante est établi (5). Par contre pour les cancers ne présentant aucun envahissement ganglionnaire il n'existe aucune preuve du bien fondé d'un tel traitement. Une indication de chimiothérapie

peut cependant être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, chez les patients porteurs d'un cancer de stade II sans instabilité micro satellitaire avec des facteurs pronostic péjoratifs : tumeur T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains experts occlusion révélatrice. Des facteurs prédictifs biologiques basés entre autres sur l'analyse moléculaire des tumeurs devraient à court terme être adjoints à ces facteurs cliniques (LOH, infiltrat lymphocytaire péri-tumoral, mutation B Raf). (4)

Au cours des 15 dernières années, le développement de différents schémas de chimiothérapie a été associé à une amélioration très significative du pronostic du cancer colorectal (5). En 1989, une première publication de la Mayo Clinic et du groupe américain NCCTG (6) montre l'intérêt d'une chimiothérapie complémentaire à base de 5-FU associé à du lévamisole pendant un an avec une amélioration de la survie de 12%.

Dès la fin des années 90, le protocole LV<sub>5</sub>FU<sub>2</sub> a été montré aussi efficace et beaucoup mieux toléré, il a été depuis lors la chimiothérapie de référence pour cette indication. Enfin au début des années 2000 l'adjonction d'oxaliplatine à ce dernier protocole a montré un bénéfice significatif de l'ordre de 5% à 6 ans par rapport au LV<sub>5</sub>FU<sub>2</sub> seul (7).

Le FOLFOX pendant 6 mois est le traitement adjuvant recommandé par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) pour les patients opérés d'un cancer du côlon de stade III. Un essai thérapeutique international de phase III de désescalade thérapeutique est en cours d'analyse pour savoir si une réduction de cette chimiothérapie adjuvante à 3 mois pourrait suffire (8)

La chimiothérapie adjuvante, indiquée dans les cancers coliques de stade III est habituellement prescrite dans un délai de 4 à 8 semaines suivant la chirurgie à visée curative. Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive stipule d'ailleurs que cette chimiothérapie

doit être « commencée si possible avant le 42<sup>ème</sup> jour postopératoire ». Cependant, ce délai peut être différé en pratique clinique pour diverses raisons telles que : complications postopératoires, retard de prise en charge ou manque de compliance des patients.

Plusieurs séries hospitalières(9–13) et deux grandes méta-analyses (14,15) ont estimé qu'il y avait un bénéfice à démarrer la chimiothérapie adjuvante dans les 8 semaines après la chirurgie. Dans ces études le retard d'introduction de la chimiothérapie au-delà de 8 semaines après la chirurgie a montré une diminution significative de la survie globale mais pas d'effet sur le risque de récurrence.

Cependant ces études portant sur des populations sélectionnées présentent de nombreux biais : elles mêlent souvent les localisations coliques et rectal (ou l'indication de la chimiothérapie adjuvante n'est toujours pas démontrée), incluent souvent des stade II et sont issus de centre de référence ou la population est toujours sélectionnée. Enfin les auteurs ne s'accordent pas sur le cut-off utilisé (de 4 à 12 semaines).

Il n'y a actuellement aucune preuve que la mise en œuvre d'une chimiothérapie adjuvante très précoce (à savoir 4-6 semaines post-chirurgie) soit associée à de meilleurs résultats. Seules deux études sur des populations bien définies, l'une canadienne et l'autre néerlandaise ont permis de montrer un gain sur la survie à démarrer une chimiothérapie adjuvante dans les 8 semaines. Cependant aucune de ces études n'a montré d'intérêt à diminuer ce délai en terme de survie ou de risque de récurrence (16,17).

Les registres de population ont été défini par le Comité National des Registres comme des structures épidémiologiques réalisant l'enregistrement continu et exhaustif des cas d'une pathologie donnée et qui, à partir de cet enregistrement, effectuent seules ou en collaboration avec d'autres équipes des études visant à améliorer les connaissances concernant cette pathologie. Le premier objectif d'une telle structure est d'étudier la fréquence de ces maladies.

Mais les registres de cancers représentent un moyen privilégié pour évaluer les politiques de santé, pour réaliser des enquêtes à visée étiologique ou évaluer l'intérêt des actions de dépistage ou de prévention. L'objectif de notre étude est de décrire le délai de mise en œuvre d'une chimiothérapie adjuvante après la chirurgie curative pour un adénocarcinome colique stade III traités par chimiothérapie entre 2004 et 2012, et l'impact de ce délai sur la survie et la récurrence à partir de la base de données du registre Bourguignon des cancers qui enregistre tous les cas de cancer digestifs en Côte d'Or et en Saône et Loire depuis près de 40 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/36-cancers-systeme-digestif/37-epidemiologie-du-cancer-colorectal-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
2. Drouillard A, Bouvier A-M, Rollot F, Faivre J, Jooste V, Lepage C. Conditional net survival: Relevant prognostic information for colorectal cancer survivors. A French population-based study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. juill 2015;47(7):597- 601.
3. Bouvier A-M, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2008;44(4):522- 7.
4. Lecomte T, Andre T, Bibeau F, Boucher E, Panis Y, Laurent-Puig P, Stremsdoerfer N, Taieb J. « Cancer colorectal ». Chapitre 3. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juillet 2011.
5. Rollot F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, et al. Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis Colon Rectum*. oct 2013;56(10):1118- 24.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 8 févr 1990;322(6):352- 8.
7. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2343- 51.
8. André T, Iveson T, Labianca R, Meyerhardt JA, Souglakos I, Yoshino T, et al. The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013;9:261- 9.
9. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer*. 1 déc 2006;107(11):2581- 8.
10. Yu S, Shabihkhani M, Yang D, Thara E, Senagore A, Lenz H-J, et al. Timeliness of adjuvant chemotherapy for stage III adenocarcinoma of the colon: a measure of quality of care. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2013;12(4):275- 9.
11. Wasserman DW, Boulos M, Hopman WM, Booth CM, Goodwin R, Biagi JJ. Reasons for Delay in Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. 19 août 2014;
12. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2010;46(6):1049- 55.
13. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 8 juin 2011;305(22):2335- 42.
14. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. oct 2010;53(10):1432- 8.
15. Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, Creemers GJM, Punt CJA, van Oijen MGH, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2015;51(17):2553- 61.

## **2. ARTICLE**

**DELAYING THE INTRODUCTION OF  
ADJUVANT CHEMOTHERAPY IMPAIR  
COLORECTAL CANCER SURVIVAL. THE  
SOONER IS THE BETTER?  
A FRENCH POPULATION-BASED STUDY**

## 2.1.ABSTRACT

**Background and Aims:** efficacy of adjuvant for colon cancer chemotherapy on survival could be diminished over time. To describe the chemotherapy delay for colon cancer resected for cure, and to assess outcomes (survival and recurrence)

**METHODS:** We selected from the population-based cancer registry of Burgundy (France) 673 stage III colon adenocarcinoma between 2004 and 2012, treated by adjuvant chemotherapy. Timing of adjuvant chemotherapy was subdivided into 3 categories (< 6, 6 -8,  $\geq$  8 weeks). Multivariable regressions were performed to assess the influence of independent factors on the probability of starting treatment. Univariate and multivariate 5-year survival analyses were performed. We also investigate 5-year recurrence rate.

**RESULTS:** Median time to initiating chemotherapy was 6 weeks. Nearly 28% of cases received chemotherapy between 6 and 8 weeks and 22% after. Factors significantly associated with a delayed chemotherapy were age, having a total colectomy and having a higher charlson score. Patients treated by chemotherapy more than 8 weeks after surgical procedure had a significant lower net survival than those treated within 8 weeks, (83.2% vs. 69.0% ( $p=0.013$ )). We did not show a significant difference between patients treated before 6-week and those treated 6 to 8 weeks after surgery. The recurrence rate was not impacted by the chemotherapy delay.

**CONCLUSION:** Delayed chemotherapy after 8 weeks was associated with a decrease of 5 years survival. However recurrence rate was not impacted by the delay.

## 2.2. INTRODUCTION

Colorectal cancer is the third most frequent cancer in France. In 2012 42,000 new cases were diagnosed, and it was responsible for 17,000 deaths (1). Since the 1990s, colon cancer management has improved, leading to increased survival (2). We have shown using population-based data that there was a striking increase in 10-year survival in particular for stage III colon cancers (3), which is in agreement with the beneficial effect of adjuvant chemotherapy demonstrated in clinical trials (4–6). Adjuvant chemotherapy is now routinely recommended for all Stage III colon cancers (7). Chemotherapy can probably cure patients by treating residual micrometastatic disease. Usually this adjuvant chemotherapy should begin within two months after surgery (8). However, this treatment can be delayed by several factors (post-operative complications, compliance). Several hospital-based series and two major meta-analyses have determined that adjuvant chemotherapy should be started within 8 weeks after surgery. In these studies, delaying the initiation for more than 8 weeks after surgery significantly decreased overall survival OS but not the recurrence risk. Population-based studies using data from registries, which record all cases in a well-defined population, are the best way to assess the epidemiological characteristics, management and real prognosis. Two largest studies from the SEER (9)(Surveillance Epidemiology and End Results) database, one older study on more than 4000 stage III colon cancers and the other recent study on more than 6000 rectal cancers. Both studies found that delaying adjuvant CT resulted in a statistically significant decrease in survival. However, no study has attempted to determine what the impact in terms of survival was. The objective of this study was to describe time trends in the treatment, delay, and prognosis of colon cancer in a well-defined French population over a 34-year period.

## **2.3. MATERIALS AND METHODS**

### **2.3.1. Patients**

A population-based cancer registry records all digestive tract cancers in two administrative areas in Burgundy (France): The Côte d'Or and the Saône et Loire (1,078,864 inhabitants according to the 2009 census). Information was collected from public and private pathology laboratories, university hospitals and general hospitals, private hospital surgeons, gastroenterologists, medical oncologists, radiotherapists, administrative hospital database, general practitioners, Regional Health service database and death certificates. Since the latter are somewhat unreliable, no case was recorded through death certificates alone, but these are used to identify missing cases. The quality and completeness of the registry is certified every 4 years through an audit carried out by the National Institute for Health and Medical Research (INSERM) and the National Public Health Institute (InVS). Given the multiple sources of information we assumed that nearly all newly diagnosed cases were recorded.

Cancers were classified according to the International Classification of Diseases, 10th revision (10). Cancer extension at the time of diagnosis was classified according to the TNM classification, 1997 (11). All patients diagnosed with stage III colon adenocarcinoma between 2004 and 2012 and recorded in the registry were included in the analysis. During the study period, 5 236 colon adenocarcinomas were registered, and 1 108 were classified as stage III, 1 069 underwent curative resection, and 47 were excluded for an associated cancer. Among the 1022 patients included, 310 have not receipt chemotherapy. 6 patients were excluded because they had received pre-operative chemotherapy and also 33 other patients because delay between surgery and chemotherapy was unknown. A total 673 (80%) patients were analysed.

### **2.3.2. Studied variables**

For each case of cancer, sex, age, year at diagnosis, number of lymph nodes harvested, residence area, treatment and stage at diagnosis were recorded. Comorbidities at the time of diagnosis were listed by using the Charlson index (12). Individuals were classified into groups based on of 0, 1, or  $\geq 2$ . Colon cancer surgical procedures included right or left hemi colectomy, segmental colectomy and total colectomy. For each patient, we define the time between surgery and initiation of chemotherapy by calculating the interval in week from the date of curative surgery to the date of initiation of chemotherapy treatment and we categorized patients into 3 categories: Those for whom the interval was  $< 6$ ,  $]6-8[$ , and  $\geq 8$  weeks. Urgent surgery was defined as a resection in a patient who presented to an emergency room with bowel obstruction or perforation that necessitated an immediate operation.

Data on vital status were provided by death certificates, the National Repertory of National Person Identification (RNIPP), registrars of the place of birth or from practitioners. The life status was known for 672 cases (99,9%) at 31st December 2015. Information on recurrence was available for 98,0% of patients between 2004 and 2009 among resident patients of one of the administrative area (Côte d'Or: 500 000 Inhabitants).

### **2.3.3. Statistical Analyses**

Univariate analyses were performed. The association between categorical or quantitative data was analysed by using Chi square or Student's test for heterogeneity. The level of statistical significance was set at  $p = 0.05$  in two-sided tests. The statistical analysis was conducted in patients according to the time between surgery and initiation of chemotherapy in categories as defined.

Net survival was estimated among patients having chemotherapy. It was calculated from the date of diagnosis of primary colon cancer. Net survival is defined as the survival that would be observed if cancer was the only possible cause of death. The recently described Pohar Perme estimator has been shown to estimate unbiased net survival and thus to provide information that is not affected by deaths unrelated to the cancer (13). The expected mortality rates (necessary for this estimator) were calculated from life-tables defined by age, sex, year of diagnosis, and Department of residence (French administrative area). The National Statistics Institute provided these life-tables. We calculated net survival at the time of diagnosis using this new Pohar Perme estimator. Multivariate analyses were performed using a relative survival model. The significance of covariates was tested by the likelihood ratio test.

Analyses were carried out using Stata Statistical Software (Version 12.1, East College Station, TX, USA) and R.2.14 software (R Foundation for Statistical computing, Vienna, Austria).

## 2.4. RESULTS

Among the 673 patients receiving adjuvant chemotherapy for a stage III colon adenocarcinoma 54% were men. Median time to initiating chemotherapy was 6 weeks. The waiting time to initiating adjuvant chemotherapy is represented among figure 1. Characteristics of patient according the initiation delay of chemotherapy are described in table 1 by defined intervals. Nearly 50% (49.8%) of the cases received chemotherapy before six-weeks. The proportions of cases receiving chemotherapy between 6 and 8 weeks and after 8 weeks were respectively 27.9% and 22.2% of the cases. Time to chemotherapy was significantly longer for patients aged 75 years or more than for younger patients ( $p= 0.0006$ ). According to the surgical procedure, patient having a total colectomy were treated significantly later than hemi or segmental colectomy. Patient having a higher Charlson score had a significant longer delay to initiation of chemotherapy. Although all groups had similar extent after surgery (stage III), there was no significant differences concerning diagnosis mode, T stage, the number of invaded nodes and chemotherapy initiation delay. Compared to the shorter intervals group patient having a total colectomy were treated significantly later by chemotherapy. Following multivariable adjustments independent predictors for delay include age more than 75-years, and T stage (table 3).

Overall 5-years net survival rate was 80 % (table 2). Patients treated by chemotherapy more than 8 weeks after surgical procedure had a significant lower net survival than those treated within 8 weeks, respectively 83.2% and 69.0% ( $p= 0.013$ ). We did not show a significant difference between patient treated before 6-week and between 6 to 8 weeks. Survival was significantly associated with the patient age, and stage at diagnosis. Survival was higher among patients diagnosed within a colorectal cancer screening campaign than for

those diagnosed with symptoms or in emergency, respectively 89.7%, 64.0%, and 64.0% ( $p=0.03$ ). As there was a strong correlation between treatment and stage at diagnosis, these two variables were not included together in the multivariate survival analysis. Compared with patients treated less than 8-weeks after surgery, the excess risk of death was twice higher treated the later (IC (1.1-3.2)  $p=0.016$ ). Following multivariable adjustments, independent predictors of death included emergency surgery (1.9 IC (1.1-3.2)  $p=0.02$ ), and node stage (N2a 3.8 (IC 1.9-7.5); N2b 7.2 (IC 3.5-14.8)  $p<0.0001$ ).

The initiating delay does not impact significantly the recurrence rate (table 4).

## 2.5. DISCUSSION

This study is noteworthy in that it describes the management of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancers at a population level. Its strength was to examine, in an area with a population of over 1 million people, a series of cases recorded in a cancer registry, where almost all cases are confirmed, with complete follow-up. All data were collected in a consistent fashion regardless of the time period or place of diagnosis. This study was therefore carried out without selection bias. Another strength of this study is that it reports net survival rates using the unbiased Pohar Perme estimator of net survival (13).

We describe the management of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer at the community level. Results from this study, indicated that France stood among countries with the highest survival in Europe (14). It is widely accepted that adjuvant chemotherapy the standard of care for stage III colon cancer, after curative resection, to decrease recurrence rates and improve overall survival (15) (16)

We identified factors that influenced the probability of starting adjuvant chemotherapy beyond 8 weeks, and studied the effect of the timing of adjuvant chemotherapy on survival. We found that initiating adjuvant chemotherapy beyond 8 weeks was associated with a decrease in OS, even when relevant prognostic factors were taken into account. However, the timing of adjuvant chemotherapy had no effect on net survival rates when this was started anytime within 8 weeks of surgery. We also found that the timing of adjuvant chemotherapy had no effect on 5-years recurrence rate. The interval between resection and chemotherapy may provide opportunities for micrometastases to proliferate. Indeed the resection of the

primary tumor might lead to accelerated growth of micrometastases by stimulating neo-angiogenesis and increasing the release of circulating growth factors (17). Moreover, surgery might suppress cytotoxic T-cell and natural killer cell activity, enabling the growth of micrometastases(18) . Furthermore, drug sensitivity of tumors is related to their spontaneous mutation rate, which is a function of time (19). Finally, the effectiveness of a given chemotherapeutic regimen is inversely proportional to the tumor burden, suggesting that delaying AC initiation could be detrimental because of increasing tumor size.

This study did not highlight benefit in patients precociously treated (<6 weeks) compared to those treated between 6-8 weeks. Some studies have reported different outcomes, but have enrolled an heterogeneous population including rectal cancers (20–22) or stage II colon cancer (23) . Until now, there is no evidence that adjuvant chemotherapy is useful neither for stage II colon cancers (24) nor for rectal cancer (25). These studies are thus based and their results cannot be taken into account. In this study only stage III colon cancer were included.

This study confirms that to exceed a period of eight weeks between surgery and adjuvant chemotherapy decreased five-years survival. This is in agreement with the results from meta-analyses (26) and from population based studies (27) (28).

We don't show a difference between beginner treatment within 6 weeks versus between 6 and 8 weeks. Some studies have reported different cut off but it had a different definitions of the delay between surgery and start of chemotherapy (29), were more heterogeneous concerning the patients enrolled including rectal cancers patients (20–22) or high-risk stage II colon cancer patients (23) .

Chemotherapy delays were longer than those reported previously in hospital-based series (28). This discrepancy is not surprising. Hospital data are provided by specialised units and as such cannot be used as a reference. In the present study 22% patients received

chemotherapy more than 8 weeks after surgery. This repartition was comparable to those of other population-based studies in the Netherland (27) and in the US (9), respectively 14% and 19 %.

Almost 30% of patients were aged 75 years or more in our study. In hospital-based statistics, age at diagnosis is generally lower than in our study, suggesting that older patients are rarely seen in specialised centres (28). As expected, age, a complicated surgery and Charleson comorbidity score were the main risk factors for delaying adjuvant chemotherapy beyond 8 weeks adjuvant chemotherapy. These findings are comparable with other studies (30–32) (10,11,12). Different study found that surgical complications are independently associated with a delay in adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer. These data suggest that complications of colorectal surgery may affect both short- and long-term cancer outcomes (33). Postoperatives complications are more common in older patients, those who have undergone serious surgery, or those with more comorbidity (33).

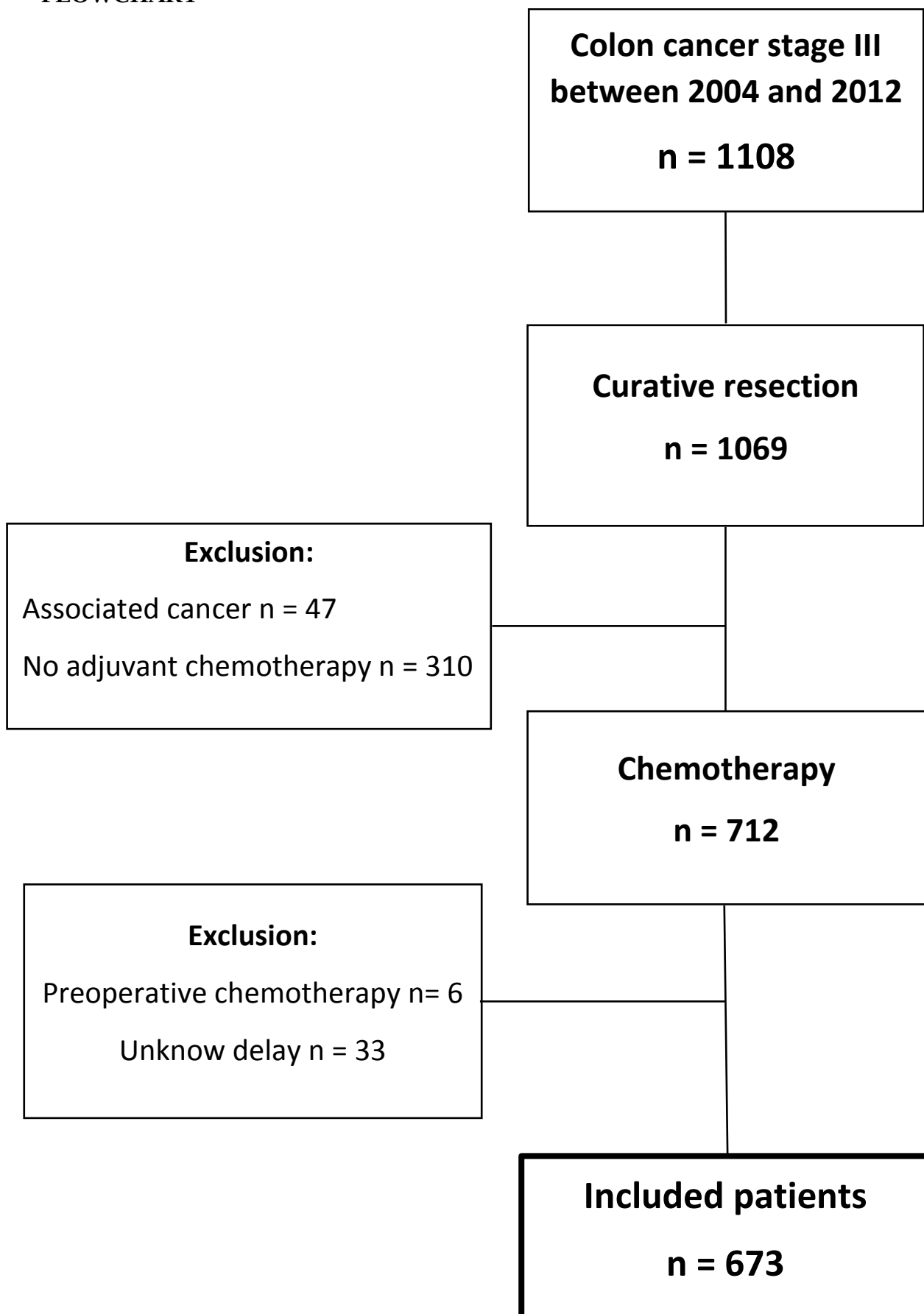
Even when those factors were taken into account, initiating adjuvant chemotherapy beyond 8 weeks was associated with poorer survival.

The recurrence rate did differ for patients treated with the most important delay in this study. It may be related to a poorer survival leaving not enough time in patients treated in the latter group. We used a net survival model that minimizes the effects of age on the estimation of survival at 5 years. However, in our study survival was not associated with the comorbidity index, but only with patient's age.

In conclusion, we confirm that the initiation of adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer within 8 weeks of surgery. Delayed administration of adjuvant chemotherapy is associated with an inferior survival. However, our data shown no impact of delay on 5-years recurrence rate.

### 3. FIGURES AND TABLES

#### FLOWCHART



**TABLE 1: Association between week to initiation of chemotherapy and patients characteris**

|                                    | N   | Week to chemotherapy |                       |                  | p-value       |
|------------------------------------|-----|----------------------|-----------------------|------------------|---------------|
|                                    |     | < 6 weeks            | ≥ 6 weeks - < 8 weeks | ≥ 8 weeks        |               |
|                                    |     | n = 335<br>% (n)     | n = 188<br>% (n)      | n = 150<br>% (n) |               |
| <b>Age</b>                         |     |                      |                       |                  |               |
| <75                                | 479 | 51.8                 | 29.9                  | 18.4             | <b>0.0006</b> |
| ≥ 75                               | 194 | 44.8                 | 23.2                  | 32               |               |
| <b>Gender</b>                      |     |                      |                       |                  |               |
| Male                               | 365 | 50.7                 | 26                    | 23.3             | 0.4658        |
| Female                             | 308 | 48.7                 | 30.2                  | 21.1             |               |
| <b>Diagnosis</b>                   |     |                      |                       |                  |               |
| Symptom                            | 409 | 50.9                 | 26.6                  | 22.5             | 0.7664        |
| Screening test                     | 127 | 52                   | 27.6                  | 20.5             |               |
| Emergency                          | 85  | 47.1                 | 27.7                  | 20               |               |
| Other                              | 51  | 41.2                 | 27.8                  | 27.5             |               |
| <b>Clinical trial</b>              |     |                      |                       |                  |               |
| Yes                                | 59  | 35.6                 | 28.8                  | 35.6             | <b>0.0207</b> |
| No                                 | 552 | 50.9                 | 28.3                  | 20.8             |               |
| <b>Stage</b>                       |     |                      |                       |                  |               |
| T1-T2                              | 98  | 48                   | 32.7                  | 19.4             | 0.4908        |
| T3-T4                              | 575 | 48                   | 27.1                  | 22.8             |               |
| <b>Type of surgery</b>             |     |                      |                       |                  |               |
| Right hemicolectomy                | 247 | 50.6                 | 27.9                  | 21.5             | <b>0.0052</b> |
| Left hemicolectomy                 | 271 | 44.7                 | 31                    | 24.4             |               |
| Segmental colectomy                | 139 | 61.9                 | 20.9                  | 17.3             |               |
| Total colectomy                    | 14  | 14.3                 | 42.9                  | 42.9             |               |
| <b>Charlson comorbidity scores</b> |     |                      |                       |                  |               |
| No                                 | 592 | 51.5                 | 26.9                  | 21.6             | <b>0,0492</b> |
| chalerton                          | 81  | 37                   | 38.8                  | 27.2             |               |
| <b>Obesity</b>                     |     |                      |                       |                  |               |
| No                                 | 605 | 50.9                 | 27.4                  | 21.6             | 0,2065        |
| Yes                                | 68  | 39.7                 | 32.3                  | 27,9             |               |
| <b>Node</b>                        |     |                      |                       |                  |               |
| N1a                                | 250 | 50.4                 | 24.8                  | 24.8             | <b>0.1627</b> |
| N1b                                | 218 | 46.3                 | 34.9                  | 18,8             |               |
| N2a                                | 128 | 50.8                 | 26.6                  | 22.7             |               |
| N2b                                | 77  | 55.8                 | 20.8                  | 23.4             |               |

**TABLE 2: Univariate and multivariate five-years**

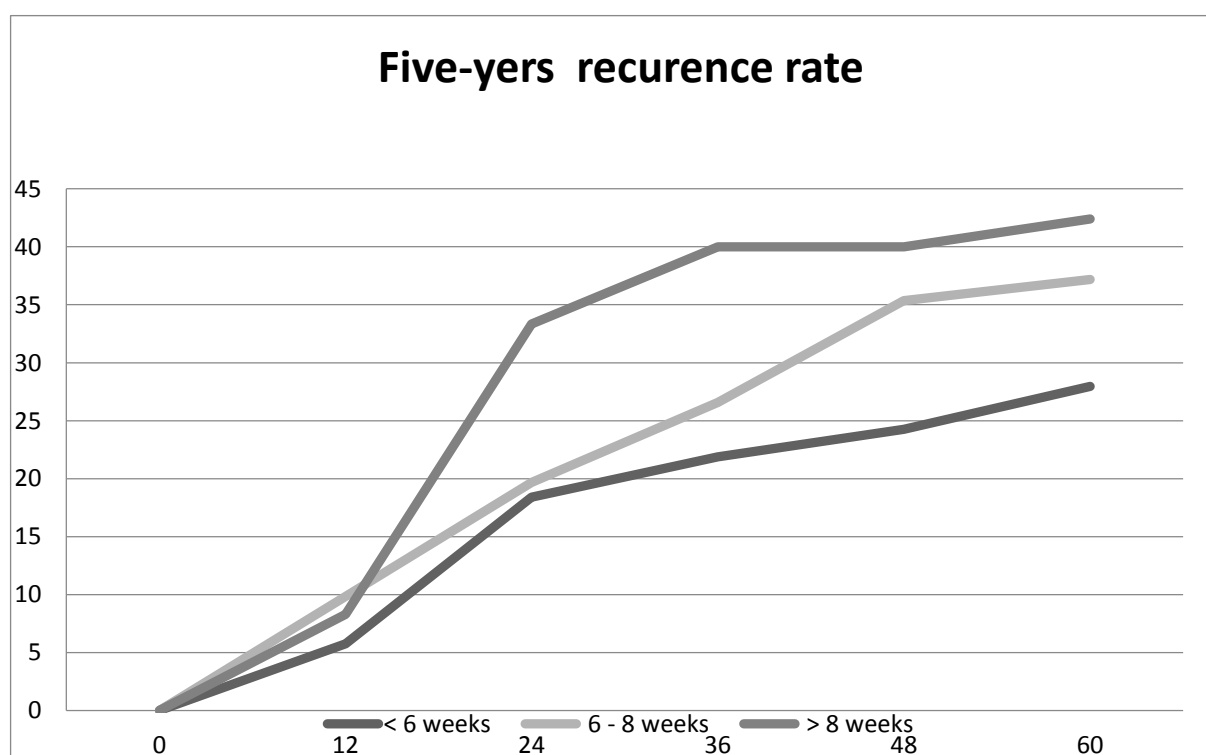
|                                    | five-year net survival |               |                  | five-years multivariate survival |             |              |
|------------------------------------|------------------------|---------------|------------------|----------------------------------|-------------|--------------|
|                                    | %                      | (95% CI)      | p-value          | HR                               | (95% CI)    | p-value      |
| <b>global</b>                      | 80.07                  | (75.82-84.33) |                  |                                  |             |              |
| <b><u>Week to chemotherapy</u></b> |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| < 6 weeks                          | 82.99                  | (77.2-88.79)  |                  | 1.43                             | (0.85-2.4)  | 0.172        |
| [6-8[ weeks                        | 83.43                  | (76.07-90.8)  |                  | 1.88                             | (1.12-3.16) | 0.018        |
| ≥ 8 weeks                          | 68.9                   | (58.51-79.29) | 0.056            |                                  |             |              |
| <b><u>Gender</u></b>               |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| Male                               | 81.24                  | (75.25-87.23) |                  | 0.8                              | (0.51-1.23) | 0.307        |
| Female                             | 78.71                  | (72.74-84.68) | 0.903            |                                  |             |              |
| <b><u>Age</u></b>                  |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| <75                                | 82.3                   | (77.94-86.67) |                  | 1.63                             | (1.02-2.6)  | <b>0.043</b> |
| ≥ 75                               | 74.74                  | (64.96-84.53) | <b>0.028</b>     |                                  |             |              |
| <b><u>Emergency</u></b>            |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| No                                 |                        |               |                  | 1.88                             | (1.1-3.22)  | <b>0.022</b> |
| Yes                                | 64.02                  | (50.02-78.02) |                  |                                  |             |              |
| <b><u>Stage</u></b>                |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| T1-T2                              | 91.35                  | 81.77-100.93) |                  | 2.21                             | (0.75-6.53) | 0.15         |
| T3-T4                              | 78.15                  | (73.47-82.82) | <b>0.023</b>     |                                  |             |              |
| <b><u>Node</u></b>                 |                        |               |                  | 1                                |             |              |
| N1a                                | 91.5                   | (85.34-97.66) |                  | 1.77                             | (0.85-3.68) | 0.125        |
| N1b                                | 83.52                  | (76.25-90.79) |                  | 3.75                             | (1.86-7.54) | 0            |
| N2a                                | 67.23                  | (56.94-77.51) | <b>&lt;0.001</b> | 7.15                             | (3.46-14.8) | 0            |
| N2b                                | 55.61                  | (42.34-68.87) |                  |                                  |             |              |
| <b><u>Obesity</u></b>              |                        |               |                  |                                  |             |              |
| No                                 | 80.41                  | (75.94-84.88) |                  |                                  |             |              |
| Yes                                | 76.42                  | (62.41-90.43) | 0.564            |                                  |             |              |
| <b><u>comorbidity score</u></b>    |                        |               |                  |                                  |             |              |
| 0, 1                               | 80.12                  | (75.7-84.54)  |                  |                                  |             |              |
| ≥ 2                                | 79.73                  | (66.04-93.41) | 0.932            |                                  |             |              |

**TABLE 3: Multivariate analysis of delay between surgery and initiation of chemotherapy**

|                                          | HR   | (95% CI)     | p-value      |
|------------------------------------------|------|--------------|--------------|
| <b><u>Age</u></b>                        |      |              |              |
| <75                                      | 1    |              |              |
| ≥ 75                                     | 2.01 | (1.31-3.08)  | <b>0.001</b> |
| <b><u>Gender</u></b>                     |      |              |              |
| Male                                     | 1    |              |              |
| Female                                   | 0.92 | (0.61-1.38)  | 0.671        |
| <b><u>Type of surgery</u></b>            |      |              |              |
| Left hemicolectomy                       | 1    |              |              |
| Right hemicolectomy                      | 0.9  | (0.59-1.36)  | 0.618        |
| Total colectomy                          | 7.24 | (1.42-36.95) | <b>0.017</b> |
| <b><u>Charlson comorbidity score</u></b> |      |              |              |
| No                                       | 1    |              |              |
| Comorbidity                              | 2.08 | (1.18-3.66)  | <b>0.011</b> |
| <b><u>Obesity</u></b>                    |      |              |              |
| No                                       | 1    |              |              |
| Yes                                      | 1.8  | (0.95-3.38)  | 0.07         |

**TABLE 4: Five-years recurrence rate**

|                             | %     | (95% CI)        | p-value |
|-----------------------------|-------|-----------------|---------|
| <u>Week to chemotherapy</u> |       |                 |         |
| <8 weeks                    | 32,43 | (0,2558-0,4055) | 0,1924  |
| ≥ 8 weeks                   | 41,26 | (0,2795-0,5783) |         |
| <u>Week to chemotherapy</u> |       |                 |         |
| < 6 weeks                   | 27,96 | (0,1969-0,3878) | 0,1511  |
| [6-8[ weeks                 | 37,17 | (0,2623-0,5083) |         |
| ≥ 8 weeks                   | 42,4  | (0,2974-0,5777) |         |



## 4. REFERENCES

1. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/36-cancers-systeme-digestif/37-epidemiologie-du-cancer-colorectal-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet Lond Engl*. 14 mars 2015;385(9972):977- 1010.
3. Rollet F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, et al. Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis Colon Rectum*. oct 2013;56(10):1118- 24.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 8 févr 1990;322(6):352- 8.
5. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1993;11(10):1879- 87.
6. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1997;15(1):246- 50.
7. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51. *Cancer Treat Rev*. déc 2004;30(8):711- 3.
8. tncd\_chap-3-cancer-colon\_2011-07-20.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd\\_chap-3-cancer-colon\\_2011-07-20.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd_chap-3-cancer-colon_2011-07-20.pdf)
9. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer*. 1 déc 2006;107(11):2581- 8.
10. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/T18.2>
11. SOBIN L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours [Internet]. 7th Edition. 2009 [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT1&dq=TNM+classification+of+malignant+tumours&ots=1UV-VUUnihV&sig=wXgqm8bpXr5ZHjBbWY\\_s9y5vLU&redir\\_esc=y#v=onepage&q=TNM%20classification%20of%20malignant%20tumours&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT1&dq=TNM+classification+of+malignant+tumours&ots=1UV-VUUnihV&sig=wXgqm8bpXr5ZHjBbWY_s9y5vLU&redir_esc=y#v=onepage&q=TNM%20classification%20of%20malignant%20tumours&f=false)

12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373- 83.
13. Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics.* mars 2012;68(1):113- 20.
14. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):23- 34.
15. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 3 juin 2004;350(23):2343- 51.
16. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2007;25(16):2198- 204.
17. Abramovitch R, Marikovsky M, Meir G, Neeman M. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. *Br J Cancer.* mars 1999;79(9-10):1392- 8.
18. Kondo E, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Seike K, Ishizuka M, et al. Preoperative natural killer cell activity as a prognostic factor for distant metastasis following surgery for colon cancer. *Dig Surg.* 2003;20(5):445- 51.
19. Michelson S, Slate D. Emergence of the drug-resistant phenotype in tumor subpopulations: a hybrid model. *J Natl Cancer Inst.* 20 sept 1989;81(18):1392- 401.
20. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 8 juin 2011;305(22):2335- 42.
21. Tevis SE, Kohnhofer BM, Stringfield S, Foley EF, Harms BA, Heise CP, et al. Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival. *Dis Colon Rectum.* déc 2013;56(12):1339- 48.
22. Day AR, Middleton G, Smith RVP, Jourdan IC, Rockall TA. Time to adjuvant chemotherapy following colorectal cancer resection is associated with an improved survival. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mai 2014;16(5):368- 72.
23. Cheung WY, Neville BA, Earle CC. Etiology of delays in the initiation of adjuvant chemotherapy and their impact on outcomes for Stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* juin 2009;52(6):1054- 63; discussion 1064.
24. teixera L. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. *J Clin Oncol [Internet].* [cité 29 mars 2016]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/49298-74>
25. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD004078.

26. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2010;46(6):1049- 55.
27. Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, Creemers GJM, Punt CJA, van Oijen MGH, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2015;51(17):2553- 61.
28. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. oct 2010;53(10):1432- 8.
29. Berglund A, Cedermark B, Glimelius B. Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2008;19(2):400- 2.
30. Yu S, Shabihkhani M, Yang D, Thara E, Senagore A, Lenz H-J, et al. Timeliness of adjuvant chemotherapy for stage III adenocarcinoma of the colon: a measure of quality of care. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2013;12(4):275- 9.
31. Zeig-Owens R, Gershman ST, Knowlton R, Jacobson JS. Survival and time interval from surgery to start of chemotherapy among colon cancer patients. *J Regist Manag*. 2009;36(2):30- 41; quiz 61- 2.
32. Wasserman DW, Boulos M, Hopman WM, Booth CM, Goodwin R, Biagi JJ. Reasons for Delay in Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. 19 août 2014;
33. Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, Banerjee M, Sonnenday C, Morris AM. Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. déc 2010;53(12):1587- 93.

## 5. CONCLUSIONS

Le cancer colorectal est le cancer digestif plus fréquent et 2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer en France. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a été démontrée dans l'augmentation de la survie à 10 ans. Elle fait maintenant partis du traitement de référence des cancers du côlon de stade III. Le Thesaurus National de Cancérologie Digestive recommande de débiter la chimiothérapie adjuvante dans les 2 mois suivant la chirurgie. Cependant aucune étude n'a testé le délai de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante. Ce traitement peut être retardé par différents facteurs liés aux patients (comorbidité, mode de présentation de la maladie, ...) ou aux traitements (anesthésie, complications chirurgicales, ...).

L'objectif de notre étude est de décrire le délai entre la chirurgie et la mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante, et d'étudier l'impact de celui-ci sur la survie et la récurrence dans une population bien définie (patients enregistrés dans le registre Bourguignon des cancers digestifs entre 2004 et 2012 pour un adénocarcinome colique stade III traités par chimiothérapie).

Une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs indépendants influençant le délai de traitement. L'analyse des taux de survie à 5 ans a été réalisée en uni et multivariée. Et les taux de récurrences à 5 ans ont été étudiés.

Sur les 673 patient inclus 49,8 % ont reçus la chimiothérapie adjuvante dans les 6 semaines suivant la chirurgie, 27,9 % l'ont reçu entre 6 et 8 semaines et 22,2 % plus de 8 semaines après la chirurgie. Le délai de traitement était significativement plus long pour les patients de plus de 75 ans, ceux ayant subi une colectomie totale, ainsi que pour les patients ayant un score de comorbidités de Charlson élevé. Le mode de diagnostic, et le stade de la maladie (T et N) n'avaient d'influence significative sur le délai de traitement.

La survie nette globale à 5 ans était de 80%. Les patients traités par chimiothérapie plus de 8 semaines après l'intervention chirurgicale ont eu une survie nette significativement inférieure à ceux traités dans les 8 semaines, respectivement 69,0% et 83,2% ( $p = 0,013$ ). Nous n'avons pas montré de différence significative de survie entre les patients traités avant 6 semaines et ceux traités entre 6 et 8 semaines. La survie était significativement plus élevée chez les patients diagnostiqués au sein d'une campagne de dépistage du cancer colorectal que chez les patients diagnostiqués avec des symptômes ou en cas d'urgence, respectivement 89,7%, 64,0% et 64,0% ( $p = 0,03$ ). Les facteurs indépendants associés à une augmentation du risque de décès étaient la chirurgie en urgence (1,9 IC (01.01 à 03.02)  $p = 0,02$ ) et le stade ganglionnaire (N2a 3,8 (IC 1/9 à 7/5); N2b 7.2 (IC 3,5 à 14,8)  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée les patients traités plus de 8 semaines après la chirurgie avaient un risque de décès deux fois plus que les autres (IC (01.01 à 03.02)  $p = 0,016$ ). Les taux de récurrence à 5 ans ne différaient pas en fonction du délai de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante.

En conclusion le retard de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante plus de 8 semaines après la chirurgie est associé à une diminution de la survie à 5 ans. Cependant nous n'avons pas mis en évidence d'impact du délai de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de récurrence.

Le Président du jury

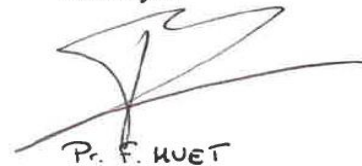


Pr. C. LEPAGE

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 29/08/16

Le Doyen



Pr. F. HUET

**TITRE DE LA THESE :**

IMPACT DU DELAI ENTRE LA MISE EN ŒUVRE DE LA CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE ET LA CHIRURGIE DANS LES CANCERS DU COLON STADE III SUR LA SURVIE ET LA RECIDIVE

**AUTEUR :** Delphine HEPAKCIN

**RESUME :**

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante pour cancers coliques stades III dépend du délai de mise en œuvre de celle-ci. L'objectif de cette étude de population est de décrire le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante, et l'impact de celui-ci sur la survie et la récursive.

Nous avons inclus 673 patients avec un adénocarcinome colique stade III traités par chimiothérapie enregistrés dans le registre Bourguignon des cancers digestifs entre 2004 et 2012. Le temps entre la chirurgie curative et l'initiation de la chimiothérapie adjuvante a été classé en 3 catégories : <6, entre 6 et 8,  $\geq 8$  semaines. Une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs indépendants influençant le délai de traitement. Le taux de survie à 5 ans a été calculé en analyse uni et multivariée.

Le temps médian introduction de la chimiothérapie adjuvante était de 6 semaines, 28% des patients inclus ont reçus de la chimiothérapie entre 6 et 8 semaines et 22% après 8 semaines. Le délai de traitement était significativement plus long pour les patients de plus de 75 ans, ceux ayant subi une colectomie totale ainsi que pour les patients ayant un score de comorbidité de charlson élevé. Le mode de diagnostic, la taille de la tumeur, le nombre de ganglion atteint n'avaient de différence significative sur le délai de traitement. Les patients traités plus de 8 semaines après la chirurgie avaient une survie à 5 ans significativement plus faible que ceux traités dans les 8 semaines après la chirurgie (83,2% vs 69,0% ( $p = 0,013$ )). Nous n'avons pas montré de différence entre les patients traités entre 6 et 8 semaines et ceux traités avant 6 semaines. Le taux de récursive n'était pas influencé par le délai de la chimiothérapie adjuvante.

En conclusion le retard de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante plus de 8 semaines après la chirurgie est associé à une diminution de la survie à 5 ans. Cependant nous n'avons pas mis en évidence d'impact du délai de mise en œuvre de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de récursive.

**MOTS-CLES :** Cancer du côlon / chimiothérapie adjuvante / survie à 5ans / délai de traitement