



**HAL**  
open science

# Impact du cancer sur la mortalité à court terme après chirurgie cardiaque

Hadrien Portefaix

► **To cite this version:**

Hadrien Portefaix. Impact du cancer sur la mortalité à court terme après chirurgie cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03185099

**HAL Id: dumas-03185099**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03185099>**

Submitted on 30 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°195

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact du cancer sur la mortalité à court terme  
après chirurgie cardiaque

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 octobre 2019

Par

***Hadrien PORTEFAIX***

Né le 6 mai 1989 à Le Mans (72)

Dirigée par le Docteur Sophie Provenchère, PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Montravers, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Dan Longrois, PU-PH

M. Le Professeur Bernard Lung, PU-PH

Mme. Le Docteur Sophie Provenchère, PH

## **Remerciements**

### **Au Président du Jury, Monsieur le Professeur Philippe Montravers,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de m'accorder votre confiance au sein du département d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôpital Bichat, je vous en remercie.

### **Au Directeur de Thèse, Madame le Docteur Sophie Provenchère,**

Votre accompagnement dans ce travail fut un honneur et un plaisir. Être interne à vos côtés a été une source d'enrichissement et travailler avec vous le sera encore plus.

### **Au membre du Jury, Monsieur le Professeur Dan Longrois,**

Vous avez été à l'origine de ce travail, soyez assuré de ma reconnaissance pour vos conseils et votre aide lors de son élaboration. Votre enseignement au lit du malade a été également particulièrement marquant au cours de ce semestre d'interne à l'hôpital Bichat.

### **Au membre du Jury, Monsieur le Professeur Bernard lung,**

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse et d'y apporter votre expertise cardiologique, je vous en suis reconnaissant. J'espère avoir l'opportunité d'apprendre à vos côtés lors des années à venir.

### **À Messieurs les Docteurs Grégory Papin et Elie Kantor,**

Depuis les staffs chocolatés au sud du périphérique jusqu'à ce projet de thèse qui vous doit beaucoup, en passant par de riches expériences culinaires et Cho La Pass, votre engagement à mes côtés et votre soutien au cours de mon internat a été sans faille, merci.

À mes parents qui depuis toujours et surtout pendant ces années d'études m'ont apporté leur confiance infaillible et le meilleur des soutiens en toutes circonstances.

À ma sœur Hélène qui a partagé mon enfance, ma jeunesse et m'accompagne si bien dans la vie ainsi qu'à Fred, Pablo et Alix pour tant de bonheur.

À mes grands-parents, Robert qui aurait tant voulu être là, Étienne qui a vu son petit prince devenir grand et Angèle pour sa tendresse dans ma jeunesse.

Au reste de la famille, Lionel, Régine, Sylvie, Bernard, Chloé, Léa, Arsène et Violette pour le bonheur qu'on partage à chacune de ces rencontres.

Aux médecins qui m'ont formé pendant cet internat, David Lobo pour ton aide précieuse dans ce mémoire de DES et l'ensemble de la réanimation chirurgicale de Mondor pour ce stage si marquant ; Marie Pierre Dilly, les anesthésistes de Bichat et l'équipe du 7<sup>e</sup> ouest qui ont su me donner envie de les rejoindre ; Jeff Guezennec pour la maîtrise du Babyfoot, les équipes médicales du bloc Husson Mourier, de la réanimation chirurgicale et du réveil de la Pitié, Alia et Myriam pour avoir démystifié la pédiatrie, les médecins de la réanimation médicale Chastre, l'équipe de Bicêtre et enfin le centre médical Ménilmontant de la BSPP pour l'expérience inoubliable ; et également à toutes les équipes paramédicales qui les ont entourés.

À Keke, Guilhouz et Jean-Rock mes trois plus fidèles co-internes et maintenant amis proches.

À la bande du Vulgaris Médical (Matthieu, Simon-Pierre, Fabrice, les Capitaines Papin et Kantor déjà sus-cités) qui a su transformer le TUSAR en une formation continue très carnée.

À mes anciens co-internes et futurs confrères pour l'entraide, l'émulation et tous ces moments forts partagés au bloc, en réa, en salle de garde ou autour d'un café et surtout d'une bière, Rudy, Dodu, Steph Pons, Sophie, Nils, Camille, P'ti Dopff, Rozi, Mellano, Fiona, Bergis, Marie, Fanny, PA Ouillic, Guillaume, Lucie, Sacha, Nassim, Paul...

À Brecheteau, Buk, L'hirondel, Aymeric et Antoine avec qui j'ai tant partagé pendant ces années de fac à Angers ou l'autre bout du monde et qui resteront toujours si proches pour ça.

A Seb, depuis le lycée jusqu'à l'internat en passant par cette coloc en P1, on se sera toujours suivi dans la camaraderie.

À mes amis, si importants pour tout ce qu'on partage et qu'on a partagé, Pierre depuis le lycée jusqu'à la Cabeza Australe, Mehdi, Alexandre, Arnaud (merci pour la relecture), Raph, Quentin, Matthieu, Papa Perdreau, l'enfant Roi, Jeff, Victor, Max, Paulin, Ben, Guigui, JB, Chien, Coco, Graz...

À Jonathan Lehacaut et Yolande Costa de Beauregard du CIC-EC Bichat, qui ont permis la réalisation de ce travail.

Aux régulateurs du SAMU qui m'ont laissé du temps à la caserne pour finir cette thèse, aux soldats du feu qui ont géré mes TNM douteux pour retourner travailler, aux ambulanciers et infirmiers de la BSPP pour les moments de détente, aux Doors, Donovan, The Modern Lovers, Eric Legnini, le label Giegling pour les interludes musicaux et aux saumons.

## Titre de la thèse en français

**Impact du cancer sur la mortalité à court terme après chirurgie cardiaque**

## Titre de la thèse en anglais

**Outcome after cardiac surgery in patients with cancer: an observational study**

## Résumé en français

**Introduction.** L'objectif était d'analyser l'association entre un antécédent de néoplasie et la mortalité à J90 après chirurgie cardiaque avec CEC. **Matériel et méthodes.** Nous avons réalisé une étude monocentrique observationnelle à partir d'une base de données institutionnelle prospective. L'antécédent de cancer était identifié en préopératoire et les données liées au cancer étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers d'hospitalisation. La mortalité à J90 était comparée entre les patients avec ou sans antécédent de cancer en utilisant un modèle de Cox univarié puis ajustée par un modèle de Cox multivarié. **Résultats.** Entre 2005 et 2017, 12143 patients ont été admis pour une chirurgie cardiaque avec CEC dont 39% (n=4681) de pontages aorto-coronariens. L'EuroSCORE II médian était de 3,1 [1,5-6,4]. Au total, 930 patients (7,7%) avaient un antécédent de néoplasie dont 469 (50%) diagnostiquée moins de 5 ans avant la chirurgie ; 103 (11%) étaient atteints d'une hémopathie et 825 (89%) d'un cancer solide. La mortalité à J90 était significativement plus élevée chez les patients porteurs de néoplasie : 94/930 (10%) contre 814/11203 (7%) (HR = 1,34 [1,08-1,66], p<0,01). Après ajustement, un antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité à J90 (aHR = 1,12 [0,90-1,39] p=0,33). **Conclusion.** Les patients avec un antécédent de cancer avaient une mortalité à J90 plus élevée mais il n'y avait pas de différence après ajustement. D'après nos résultats, un antécédent de néoplasie isolé ne devrait pas être une contre-indication à une chirurgie cardiaque. L'impact d'un cancer sur la mortalité à long terme après chirurgie cardiaque nécessite d'autres investigations.

## Résumé en anglais

**Objective.** The aim of this study was to analyze the association between a history of cancer and 90-day mortality following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Material and methods.** An observational monocentric study with data collected from a prospective institutional database was conducted. History of cancer was preoperatively identified, and relevant information was retrospectively collected from medical records. Ninety-day survival of patients with and without cancer was compared using a univariate Cox model and then adjusted using a multivariable Cox model. **Results.** Between 2005 and 2017, 12143 patients underwent cardiac surgery with CPB including 4681 (39%) isolated coronary artery bypass surgery. Median EuroSCORE II was 3.1 [IQR:1.5-6.4]. Nine hundred thirty patients (7.7%) had a diagnosis of cancer out of which 469 (50%) were diagnosed  $\leq$  5 years before the index surgery; 103 (11%) patients had hemopathy and 825 (89%) solid cancers. The 90-day mortality was significantly higher among patients with cancer: 94/930 (10%) vs 814/11203 (7%) (HR = 1.34 [1.08-1.66], p<0.01). After adjustment, a diagnosis of cancer was not associated with 90-day mortality (aHR = 1.12 [0.90-1.39] p=0.33). **Conclusions.** After cardiac surgery with CPB, patients with a history of cancer had a higher unadjusted 90-day mortality rate but after adjustment there was no longer association between cancer and 90-day mortality. Based on our results a history of cancer should not be a contraindication for cardiac surgery with CPB. The effect of cancer on long-term mortality after cardiac surgery requires further research.

## Mots clés en français

**Tumeurs, Procédure de chirurgie cardiaque, Circulation extra corporelle, Analyse de survie, Mortalité, Base de données, Pontage aortocoronarien, Implantation de valve prothétique cardiaque**

## Mots clés en anglais

**Neoplasms, Cardiac surgical procedures, Cardiopulmonary bypass, Survival analysis, Mortality, Database, Coronary artery bypass, Heart valve prosthesis implantation**

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>212</b>
<b>LES PATHOLOGIES CANCEREUSES .....</b>	<b>212</b>
ÉPIDEMIOLOGIE .....	212
<b>TOXICITE CARDIAQUE DES TRAITEMENTS ANTI-CANCEREUX.....</b>	<b>313</b>
ONCO-CARDIOLOGIE .....	313
CHIMIOETHERAPIES CLASSIQUES.....	313
<b>RADIODETHERAPIE .....</b>	<b>313</b>
<b>THERAPIES MOLECULAIRES CIBLEES.....</b>	<b>414</b>
<b>CANCER ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE .....</b>	<b>515</b>
<b>CANCER ET CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.....</b>	<b>616</b>
IMMUNODEPRESSION LIEE A LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE ET PROGRESSION TUMORALE.....	616
CEC ET REPOSE IMMUNITAIRE.....	616
PRONOSTIC POST OPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE DES MALADES ATTEINTS DE NEOPLASIE .....	818
<b>HYPOTHESES ET OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>919</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>1121</b>
<b>DESIGN DE L'ETUDE ET POPULATION .....</b>	<b>1121</b>
<b>DONNEES ET SUIVI .....</b>	<b>1121</b>
DONNEES PROSPECTIVES DE LA BASE DE DONNEES .....	1121
DONNEES LIEES A LA MALADIE NEOPLASIQUE .....	1121
CRITERE DE JUGEMENT .....	1222
<b>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>1222</b>
<b>ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>1323</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>1424</b>
<b>ANALYSE DESCRIPTIVE .....</b>	<b>1424</b>
<b>ANALYSE UNIVARIEE.....</b>	<b>1828</b>
<b>ANALYSE MULTIVARIEE .....</b>	<b>2030</b>
<b>PERFORMANCES DE L'EUROSCORE II.....</b>	<b>2131</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>2232</b>
<b>PRINCIPAUX RESULTATS ET FORCES DE L'ETUDE.....</b>	<b>2232</b>

<b>DONNEES DE LA LITTERATURE.....</b>	<b><u>2333</u></b>
<b>LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....</b>	<b><u>2737</u></b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b><u>2939</u></b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b><u>3040</u></b>
<b>ANNEXE 1 : DONNEES PROSPECTIVES ISSUES DE LA BASE DE DONNEES INSTITUTIONNELLE .....</b>	<b><u>3949</u></b>
<b>ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES CANCERS .....</b>	<b><u>4151</u></b>
<b>ANNEXE 3 : AVIS CEERB .....</b>	<b><u>4252</u></b>
<b>ANNEXE 4 : DECLARATION CNIL .....</b>	<b><u>4353</u></b>
<b>ANNEXE 5 : STATUT VITAL A J90 SELON LE TYPE DE CANCER.....</b>	<b><u>4454</u></b>
<b>ANNEXE 6 : DISCRIMINATION DE L'EUROSCORE II SUR LA MORTALITE A J30.....</b>	<b><u>4555</u></b>

## Table des illustrations

<b>Figure 1.</b> Facteurs de risque partagés cancers et pathologie cardiovasculaire.....	<u>515</u>
<b>Figure 2.</b> Diagramme de flux.....	<u>1424</u>
<b>Figure 3.</b> Courbes de survie selon l'antécédent de néoplasie .....	<u>1828</u>
<b>Figure 4.</b> Courbes de survie selon le délai entre diagnostic de néoplasie et chirurgie .....	<u>1828</u>
<b>Figure 5.</b> Courbes ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J90 dans le groupe absence d'antécédent de néoplasie.....	<u>2131</u>
<b>Figure 6.</b> Courbes ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J90 dans le groupe antécédent de néoplasie .....	<u>2131</u>

## Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique	Hb : Hémoglobine
HER2 : Human epidermal growth factor receptor-2	MDRD : Modification of diet in renal disease
VEGF : Vascular endothelial growth factor	LA : Leucémie aiguë
PAC : Pontage aorto coronarien	LNH : Lymphome non hodgkinien
CEC : Circulation extra corporelle	LLC : Leucémie lymphoïde chronique
TNF : Tumor necrosis factor	LMC : Leucémie myéloïde chronique
IL : Interleukine	J90 : 90 <sup>e</sup> jour
TGF : Transforming growth factor	CIC-EC : Centre d'investigation clinique module épidémiologie clinique
TH : t-Helper	CEERB : Comité d'évaluation des projets de recherche biomédicale
EuroSCORE : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation	CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche
STS score : Society of Thoracic Surgeons score	CNIL : Commission nationale informatique et liberté
MASS II : Medicine, Angioplasty, or Surgery Study	IQR : Écart interquartile
BMI : Body mass index	DM : Donnée manquante
HTA : Hypertension artérielle	HR : Hazard ratio
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive	IC95% : Intervalle de confiance à 95%
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	HRa : Hazard ratio ajusté
IRC : Insuffisance rénale chronique	ROC : Receiver operating characteristic
PAPS : Pressions artérielle pulmonaire systolique	AUC : Aire sous la courbe
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche	J30 : 30 <sup>e</sup> jour
	TAVI : Transcatheter aortic valve implantation

# Introduction

---

Les maladies cardiovasculaires et les cancers sont respectivement les première et deuxième causes de mortalité dans les pays développés et représentent un problème de santé publique majeur.<sup>1</sup> La prévalence élevée de ces deux maladies, les complications des thérapies anti-cancéreuses et le partage des facteurs de risque sont responsables d'une association fréquente entre histoire néoplasique et pathologie cardio-vasculaire. Une situation spécifique se présente lorsque la pathologie cardio-vasculaire relève d'une indication de chirurgie cardiaque.

## Les pathologies cancéreuses

### Épidémiologie

En France, le rapport national de l'Institut du Cancer rapporte une incidence de 382 000 nouveaux cas par an et 157 400 décès par an liés au cancer. Le cancer de la prostate reste le premier cancer chez l'homme et le cancer du sein le premier chez la femme. L'incidence est restée stable entre 1990 et 2018 chez l'homme et a progressé de 1,1% par an chez la femme, principalement en raison de l'augmentation du cancer du poumon.<sup>2</sup> Aux États-Unis, la probabilité cumulée au cours d'une vie de développer un cancer est de 42,1% chez l'homme et de 37,6% chez la femme.<sup>1</sup>

L'évolution des thérapies anti-cancéreuses, avec notamment l'immunothérapie, a permis d'améliorer le pronostic des maladies néoplasiques avec un taux de survie à 5 ans de 69% tout site confondu.<sup>1</sup> L'incidence élevée, le diagnostic précoce, l'amélioration du pronostic des cancers et le vieillissement de la population sont à l'origine d'une augmentation de la population de survivants du cancer, qui atteint 13,7 millions d'individus aux États-Unis.<sup>3</sup>

# Toxicité cardiaque des traitements anti-cancéreux

## Onco-cardiologie

Les malades atteints d'une néoplasie nécessitent différents protocoles thérapeutiques selon le stade de la maladie : chimiothérapies cytotoxiques, radiothérapie, thérapies moléculaires ciblées et anticorps ciblés. La cardiotoxicité de ces différentes thérapies est en partie responsable des nombreux événements cardiovasculaires qui surviennent chez les survivants du cancer dont l'hypertension, la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies, la maladie thrombo-embolique veineuse ou les arythmies. L'importance de la population de survivants du cancer et leur taux de survie élevé à 5 ans ont concouru à l'émergence d'une discipline relativement récente et d'intérêt croissant, l'onco-cardiologie.<sup>4-8</sup>

## Chimiothérapies classiques

La cardiotoxicité des anthracyclines, avec la survenue d'insuffisance cardiaque, a été rapportée pour la première fois dans les années 1970 et reste la plus étudiée avec un effet dose dépendant.<sup>8-10</sup> Les mécanismes de cette toxicité sont connus, il s'agit d'une cardiomyopathie de type 1 liée à une toxicité directe avec destruction des cardiomyocytes et un effet à long terme.<sup>6-8</sup> D'autres molécules anti-cancéreuses classiques comme le 5-fluoroacile, les sels de platine ou la gemcitabine sont associées à la survenue d'une cardiopathie ischémique via des mécanismes de vasospasme, vascularite et thromboses.<sup>4,8</sup>

## Radiothérapie

La radiothérapie est fréquemment utilisée dans le traitement initial, concernant jusqu'à 35% des cancers.<sup>8</sup> Les effets cardiovasculaires de la radiothérapie thoracique se précisent, même s'ils étaient en partie connus depuis les années 1960.<sup>8,11,12</sup> L'existence de cohortes de patients avec des cancers de bon pronostic, notamment dans la maladie de Hodgkin et les cancers du sein, a permis un suivi à long terme des effets de la radiothérapie.<sup>13-16</sup> Malgré l'amélioration des techniques et la limitation actuelle de l'exposition, il existe des effets secondaires dose-

dépendants de la radiothérapie thoracique entraînant cardiopathie ischémique, valvulopathies et insuffisance cardiaque.<sup>8</sup>

La radiothérapie est associée à une coronaropathie, atteignant en particulier les ostia, avec un risque élevé de syndrome coronarien aigu. Après irradiation pour une maladie de Hodgkin, le risque cumulé de coronaropathie est de 20% tout au long du suivi. Dans le cancer du sein, l'irradiation thoracique augmente le risque d'évènement coronaire majeur de 7,4% par gray dès les premières années post exposition et ce risque persiste jusqu'à 30 ans.<sup>15,17</sup>

La survenue de valvulopathie après radiothérapie pour maladie de Hodgkin a une incidence cumulée de 2 à 37% et 0,5 à 42% après cancer du sein selon les études.<sup>18</sup> Le délai de survenue est parfois supérieur à 10 ans. Les autopsies de malades ont montré des fibroses valvulaires diffuses ou focales, des épaisissements et des calcifications des valves résultants d'une augmentation des fibrogenic growth factors et des osteogenics factors.<sup>18</sup> Les malades présentant à la fois une régurgitation valvulaire et une immunosuppression liée à la maladie cancéreuse ou aux traitements sont particulièrement à risque d'endocardite infectieuse.<sup>4</sup>

## Thérapies moléculaires ciblées

De nombreuses thérapies ciblées se sont développées pour le traitement des cancers et en ont modifié le pronostic mais restent associées à un sur-risque d'évènements cardiovasculaires.<sup>6</sup>

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur kinase HER2 qui a transformé le pronostic des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positives, a été associé à la survenue d'insuffisance cardiaque, le plus souvent transitoire, classée en cardiomyopathie de type 2. Elle est liée à une sidération des cardiomyocytes, par opposition à la cardiomyopathie de type 1 des anthracyclines.<sup>4,5</sup>

Les inhibiteurs du signal VEGF, impliqués dans la néoangiogénèse, ont été développés pour le traitement de nombreux cancers mais ont été associés à un risque d'évènements thrombotiques et notamment coronariens ainsi qu'à la survenue d'insuffisance cardiaque.<sup>5,8</sup>

Des nouveaux inhibiteurs multi-cibles des tyrosines kinases, développés pour pallier aux résistances à l'imatinib qui a considérablement amélioré le pronostic de la leucémie myéloïde

chronique, ont été également associés à la survenue d'événements cardiovasculaires coronariens.<sup>5,19</sup>

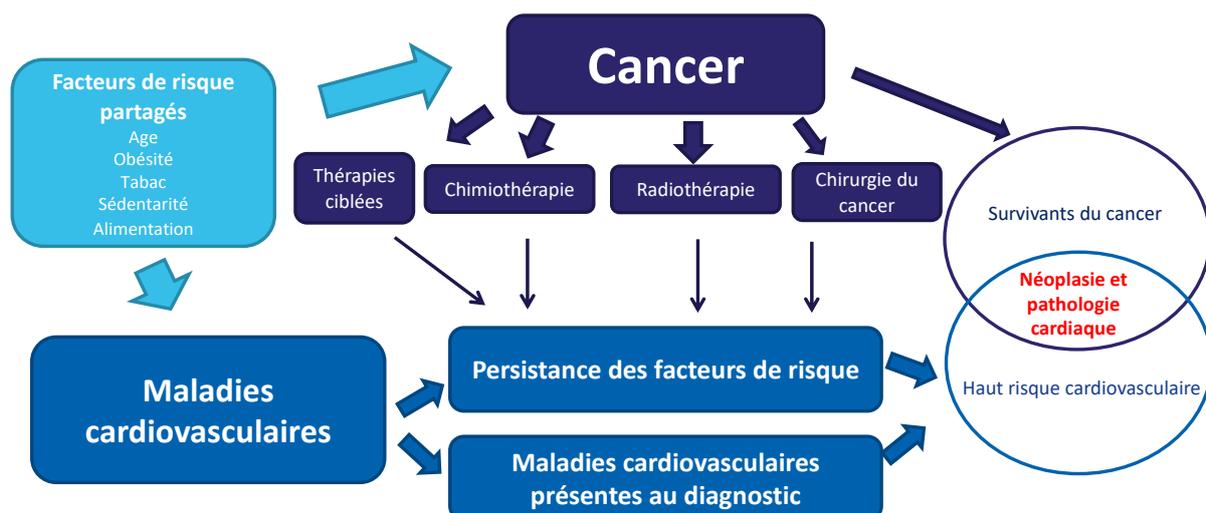
## Cancer et risque cardio-vasculaire

En plus de la cardiotoxicité des différents traitements en onco-hématologie, il existe un certain nombre de facteurs de risque qui sont partagés entre les maladies cardio-vasculaires et les cancers.

Il s'agit du tabagisme, de l'obésité, du régime alimentaire et de la sédentarité qui sont des problèmes de santé publique dans les pays développés.<sup>20</sup> Le dernier facteur de risque partagé est l'âge et prend un rôle prépondérant en raison du vieillissement de la population.<sup>21</sup>

Les malades atteints du cancer sont donc une population avec un haut risque cardio-vasculaire, persistant tout au long de leur prise en charge.<sup>20,22,23</sup> La présence de ces facteurs de risque a pour conséquence une majoration de la susceptibilité à la cardiotoxicité des différents traitements du cancer conduisant à une limitation de l'agressivité du traitement anti-cancéreux, en terme de doses cumulées et de choix de molécules.<sup>20</sup> Cette relation est présentée dans la figure 1.

**Figure 1.** Facteurs de risque partagés cancers et pathologie cardiovasculaire



*D'après Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. Can J Cardiol 2016;32:900-7.*

Le risque cardio-vasculaire prend une place prépondérante dans le pronostic des survivants du cancer.<sup>23</sup> Dans les cancers de « bon pronostic », notamment dans le cancer de la prostate après prostatectomie, la mortalité cardio-vasculaire est plus importante à long terme que la mortalité liée au cancer.<sup>24</sup>

L'augmentation de la population de survivants du cancer associée au vieillissement de la population générale implique que le nombre de patients atteints d'une néoplasie active ou d'un antécédent de néoplasie associé à une pathologie cardio-vasculaire relevant d'un traitement chirurgical sera probablement en augmentation.

## Cancer et chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle

### Immunodépression liée à la circulation extra-corporelle et progression tumorale

La circulation extra-corporelle (CEC) pourrait avoir un impact sur la dissémination et la progression tumorale par ses effets pro inflammatoires et immunosuppresseurs. La néo angiogenèse et l'immunosuppression cellulaire jouent en effet un rôle majeur dans la croissance tumorale, l'infiltration et la métastase des cellules cancéreuses.<sup>25</sup>

### CEC et réponse immunitaire

En plus de la réponse inflammatoire systémique liée au traumatisme chirurgical, à la transfusion, au saignement et à l'hypothermie, la CEC est responsable d'une réponse immunitaire spécifique liée à trois mécanismes :

- 1 L'ischémie reperfusion cardiaque liée au clamage aortique et à la cardioplégie entraîne la production par le cardiomyocyte de cytokines pro et anti inflammatoires ;
- 2 L'ischémie mésentérique, liée au débit non pulsatile de la CEC et à l'hémodilution, altère la barrière intestinale et a pour conséquence une élévation du taux d'endotoxine ;
- 3 Le contact direct avec la surface des circuits de CEC entraîne une activation du complément, de la cascade de coagulation et des plaquettes.<sup>26</sup>

Les études comparant la réponse immunitaire pour pontages aorto-coronarien (PAC) avec ou sans CEC montrent des résultats contradictoires.<sup>25,27-31</sup>

La chirurgie cardiaque avec CEC entraîne des modifications du taux de cytokines pro inflammatoires (IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ ) mais aussi des cytokines anti inflammatoires (IL10, TGF $\beta$ ). L'ensemble de ces modifications fait intervenir notamment la voie du facteur de transmission NF $\kappa$ B.<sup>25,32</sup> Elle entraîne également une modification de l'immunité cellulaire qui affecte les lymphocytes T-helper (TH) avec un déséquilibre entre la voie pro-inflammatoire TH1 qui est diminuée et la voie anti-inflammatoire TH2 qui est peu modifiée voire augmentée. Ce déséquilibre est appelé TH1/TH2 shift.<sup>33-36</sup>

#### *CEC et prolifération tumorale in vitro*

La modification relative de l'équilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires pourrait être responsable d'un certain degré d'immunosuppression et favoriser la progression tumorale. En 2011, Yamamoto *et al.* ont montré dans une étude *in vitro* sur 22 malades que le sérum de patients en post opératoire de chirurgie cardiaque pourrait augmenter significativement la progression de cellules tumorales, un effet d'autant plus marqué lorsqu'il s'agissait d'une intervention sous CEC comparée à une intervention à cœur battant.<sup>37</sup>

#### *CEC et progression tumorale in vivo*

L'étude MASS II publiée en 2004 est une étude randomisée sur 611 malades avec une coronaropathie chronique pluri tronculaire comparant le traitement médical, la revascularisation percutanée et la revascularisation chirurgicale par PAC.<sup>38</sup> Le suivi à 10 ans retrouvait un risque plus faible d'évènements cardio-vasculaires à long terme dans le groupe PAC.<sup>39</sup> Une analyse en post-hoc de l'étude a étudié la mortalité non cardiaque des patients. Les patients pris en charge par une revascularisation chirurgicale avaient une mortalité cardiaque plus faible mais une mortalité non cardiaque plus élevée à long terme, en particulier liée au cancer. Cette étude interroge sur le risque progression tumorale liée à la chirurgie cardiaque mais le risque compétitif des deux résultats rend l'interprétation difficile.<sup>40</sup>

Une seconde étude réalisée sur une large cohorte rétrospective retrouvait un sur-risque de présenter un mélanome ou un cancer du poumon à long terme après revascularisation par

PAC avec CEC versus chirurgie à cœur battant. Cependant, la différence n'était pas significative pour le risque de survenue de cancer tout type confondu.<sup>41</sup>

## Pronostic post opératoire de chirurgie cardiaque des malades atteints de néoplasie

### *Scores de risque et antécédent de néoplasie*

Pour évaluer le risque chirurgical, des scores de risque comme l'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) ou le Society of Thoracic Surgeons (STS) score ont été développés et validés pour estimer la mortalité post opératoire ou à 30 jours mais l'antécédent de néoplasie ne faisait pas partie des variables étudiées pour la création des scores.<sup>42-45</sup> Dans la population étudiée ayant permis l'identification des items de l'EuroSCORE I, plus ancien, 0.6% des patients seulement présentaient une néoplasie.<sup>46</sup>

### *Chirurgie cardiaque avec CEC et antécédent de néoplasie*

Malgré l'importance probable de cette population de malades avec une histoire néoplasique pris en charge en chirurgie cardiaque et les préoccupations concernant l'impact de la CEC, peu de données de qualité sont disponibles sur le pronostic post opératoire des malades. Les données descriptives sont issues principalement d'études rétrospectives, sur de petits effectifs, sans groupe contrôle ou sans ajustement.

La mortalité hospitalière post opératoire atteignait 7,1% dans certaines séries ; il n'y avait pas de différence lorsque les malades avec un antécédent de cancer étaient comparés à un groupe contrôle de malades pris en charge en chirurgie cardiaque sans histoire néoplasique.<sup>47-52</sup> Les malades avec un antécédent de cancer pourraient cependant présenter un taux de complication post opératoire plus élevé après chirurgie cardiaque avec une augmentation du risque de transfusion, de ré-intubation, de pneumopathie, de septicémie, d'arythmies et de complications des anticoagulants.<sup>48,53</sup>

### *Chirurgie cardiaque avec CEC et antécédent d'hémopathie*

Parmi les néoplasies, le groupe spécifique des hémopathies malignes pourrait avoir une surmortalité post opératoire par rapport aux cancers solides.<sup>47</sup> Elles sont associées à une

modification de la viscosité sanguine, des troubles de la coagulation, une immunodépression et une insuffisance médullaire pouvant expliquer un pronostic plus défavorable.<sup>54</sup> Les études s'intéressant spécifiquement aux hémopathies prises en charge en chirurgie cardiaque retrouvaient une mortalité hospitalière d'environ 4%.<sup>54-58</sup> Dans la seule étude avec un groupe contrôle, la mortalité hospitalière était comparable dans les deux groupes.<sup>57</sup> La morbidité post opératoire était plus élevée avec 50 à 60% de complications et une augmentation des infections, des complications pulmonaires, hémorragiques et de la transfusion.<sup>54-59</sup>

### *Chirurgie cardiaque avec CEC et antécédent de radiothérapie*

L'antécédent d'exposition à une radiothérapie thoracique pourrait également être associé à des suites défavorables après chirurgie cardiaque.<sup>60-64</sup> Le pronostic à long terme était particulièrement défavorable avec de 37% à 47% de décès lors du suivi et un délai médian de 2 ans.<sup>60,62</sup> Ceci pourrait en partie être expliqué par un taux élevé de procédures combinées (jusqu'à 64%), la radiothérapie entraînant des sténoses coronaires proximales et des valvulopathies ainsi que par l'existence d'adhérences rendant la dissection chirurgicale plus complexe et majorant le risque de saignement.<sup>59,60</sup>

## Hypothèses et objectif de l'étude

L'indication d'une chirurgie cardiaque chez un patient avec un antécédent de néoplasie est une situation fréquente du fait d'une prévalence élevée des maladies cardio-vasculaires et des cancers.

La morbi-mortalité après chirurgie cardiaque de ces patients pourrait être plus élevée en raison du vieillissement de la population, de la toxicité cardiaque des différentes thérapies anti-cancéreuses, des facteurs de risque partagés des maladies cardio-vasculaires et des cancers ainsi que de l'impact de la CEC sur la maladie cancéreuse avec le risque de progression tumorale.

Le pronostic de ces patients confrontés à une chirurgie majeure est donc un enjeu important de santé publique, tant sur le plan médico-économique qu'éthique pour affiner l'information donnée aux patients et à leurs proches sur les risques de la chirurgie cardiaque avec CEC et les

éventuelles alternatives offertes par la cardiologie interventionnelle pour la prise en charge des valvulopathies et dont l'essor est constant.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'association entre une histoire néoplasique et la mortalité ajustée au 90<sup>e</sup> jour (J90) après chirurgie cardiaque avec CEC.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'analyser :

- 1 L'association entre l'histoire néoplasique et la mortalité à J90 après ajustement selon le délai entre diagnostic de cancer et la chirurgie cardiaque sous CEC
- 2 L'association entre histoire néoplasique et mortalité à J90 en fonction du type de néoplasie (cancer solide ou hémopathie maligne)
- 3 La discrimination de l'EuroSCORE II sur la population spécifique des malades avec antécédent de néoplasie.

# Matériel et Méthodes

---

## Design de l'étude et population

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective à partir d'une base de données prospective chez des patients adultes opérés en chirurgie cardiaque avec CEC, de manière programmée ou urgente dans notre institution entre 2005 et 2017.

Les critères d'exclusion étaient : l'âge inférieur à 18 ans, la transplantation cardiaque et une seconde admission.

## Données et suivi

### Données prospectives de la base de données

Depuis 2005, les données individuelles péri opératoires sont saisies dans une base de données institutionnelle prospective (CardioBase) par les praticiens en charge des patients et des assistants de recherche clinique formés (CIC-EC, INSERM Centre d'Investigation Clinique 1425).<sup>65</sup>

Les données démographiques, les antécédents médicaux, les paramètres échographiques et biologiques préopératoires ainsi que les données concernant la chirurgie étaient recueillis de manière prospective dans la base de données institutionnelle au cours de la prise en charge des malades. (**Annexe 1**)

Le risque de mortalité était évalué par l'EuroSCORE II, calculé à partir des valeurs préopératoires.

### Données liées à la maladie néoplasique

L'antécédent de cancer et d'une radiothérapie thoracique étaient renseignés prospectivement dans la base de données institutionnelle avec les antécédents médicaux.

Pour tous les malades avec un antécédent de cancer, les données concernant l'histoire néoplasique ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux individuels et des bases informatiques institutionnelles : type de néoplasie (organe atteint), année du diagnostic de néoplasie, présence de métastases, traitement par chimiothérapie dans les 6 mois avant la chirurgie et antécédent de radiothérapie.

Les néoplasies ont été classées selon l'organe atteint. **(Annexe 2)** Les cancers solides ont été différenciés des hémopathies dans deux sous-groupes distincts, les deux étant associés à processus évolutifs très différents. Les malades avec un antécédent de cancer étaient également classés en deux sous-groupes selon le délai entre le diagnostic de néoplasie et la prise en charge en chirurgie cardiaque : délai diagnostique  $\leq 5$  ans (néoplasie active) ou  $> 5$  ans (néoplasie en rémission). Le délai de 5 ans était celui retenu dans la base de données institutionnelle, il permet un recul suffisant sur la maladie cancéreuse et est celui habituellement utilisé pour exprimer la survie en oncologie.<sup>66</sup>

### Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité à J90.

## Considérations éthiques et réglementaires

Le projet CardioBase a obtenu l'accord du CEERB Paris Nord (Comité d'Évaluation des Projets de Recherche Biomédicale Paris Nord ; IRB 00006477). **(Annexe 3)** Le projet sera mis en conformité avec la loi Jardé dans les délais réglementaires (5 ans).

Les patients étaient pris en charge dans les conditions habituelles de l'exercice médical, recevaient une note d'information sur la collecte des données péri-opératoires, et avaient la possibilité de s'opposer au recueil des données les concernant.

La base de données est hébergée sur un serveur institutionnel de l'hôpital Bichat. Le traitement des données informatiques a fait l'objet d'une déclaration à la CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé) et a été approuvé par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL : 1865399 v0). **(Annexe 4)** La cohorte a été déclarée sur ClinicalTrials.gov, (NCT03393169).<sup>67</sup>

## Analyse statistique

Les données étaient exprimées en effectif et pourcentage (%) pour les variables qualitatives et en médiane et interquartiles (IQR) pour les variables quantitatives. Les données manquantes quantitatives étaient imputées à la médiane lorsqu'elles étaient inférieures à 10% de l'effectif. Les caractéristiques préopératoires et chirurgicales des patients en fonction de la présence d'une néoplasie, étaient comparées à l'aide des tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et du Chi2 (ou du test de Fisher, si nécessaire) pour les variables qualitatives.

Une analyse univariée des facteurs associés à la mortalité à J90 a été réalisée à partir d'un modèle de Cox avec estimation du hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les courbes de survie à J90 ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier en fonction de la présence de néoplasie et du stade évolutif, et comparées par un test du log Rank.

L'association entre antécédent de néoplasie et mortalité J90 était étudiée par un modèle de Cox multivarié ajusté sur les variables significativement associées à la mortalité en analyse univariée avec un seuil  $p < 0,10$ . Le résultat était présenté sous forme d'HR ajusté (HRa) et son IC95%. Les variables d'intérêt liées au statut néoplasique étaient forcées dans le modèle multivarié en cas d'association non significative en analyse univariée, en tant que variable d'exposition d'intérêt. L'association entre la mortalité à J90 et l'histoire néoplasique a été explorée grâce à 2 autres modèles multivariés utilisant soit le délai entre le diagnostic de cancer et la prise en charge chirurgicale (borne utilisée : 5 ans) ; soit le type de néoplasie (cancer solide ou hémopathie maligne) comme variable d'ajustement principale ; complétés par les variables pré opératoires sus mentionnées. Aucune stratégie d'ajustement n'a été appliquée pour la gestion des comparaisons multiples.

Les performances diagnostiques (discrimination) de l'EuroSCORE 2 ont été évaluées par le calcul des courbes ROC (Receiver operating characteristic) avec calcul des aires sous la courbe (AUC) dans la population générale et dans la population porteuse d'une néoplasie.

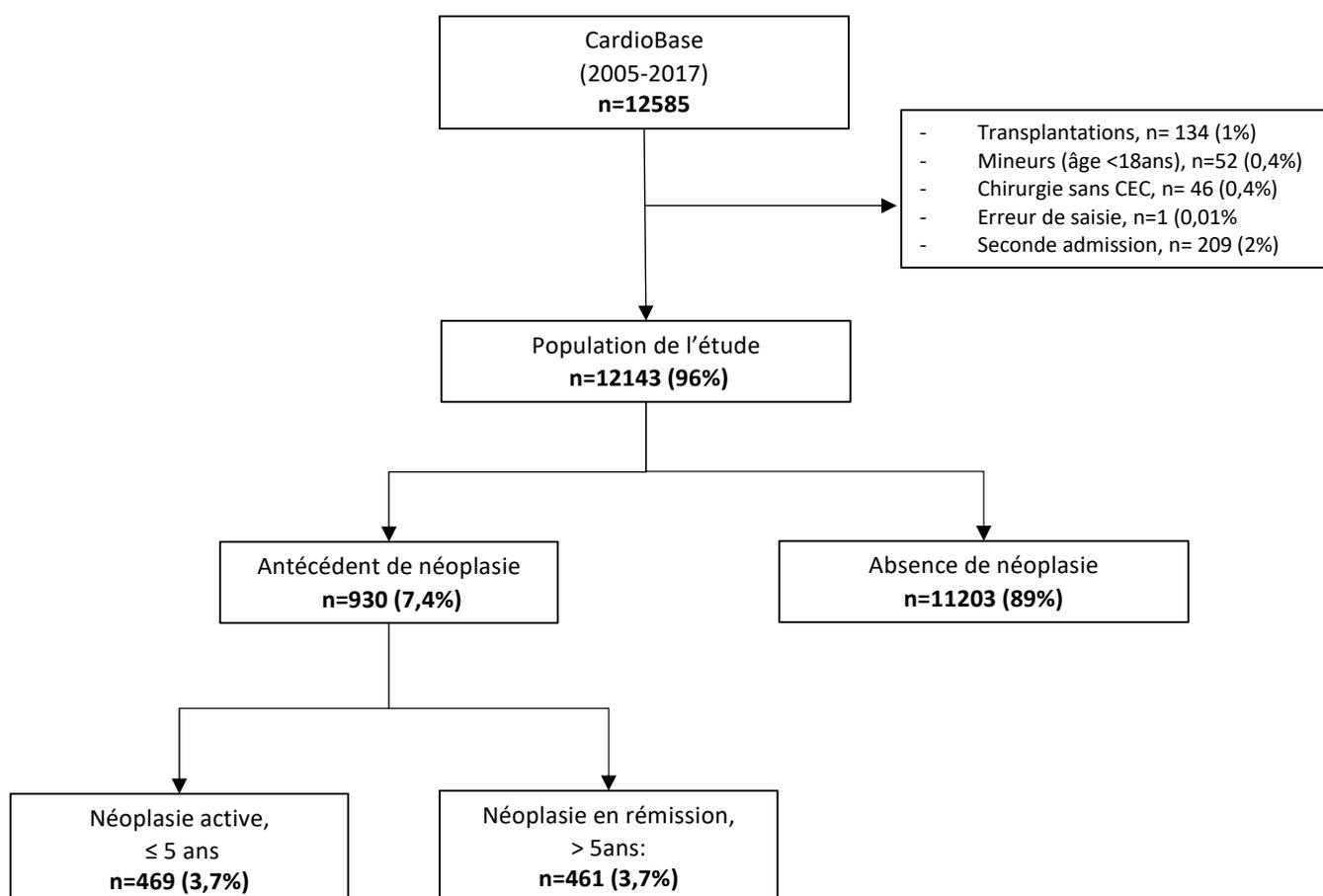
Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS 9.4 ©, USA.

# Résultats

## Analyse descriptive

Entre 2005 et 2017, 12585 patients ont été opérés à l'hôpital Bichat. Après application des critères d'exclusion, 12143 malades ont été inclus dans l'étude. Un antécédent de néoplasie était présent chez 930 patients (8%). La néoplasie était en rémission chez 461 malades (50%) et active chez 469 malades (50%). (**Figure 2**)

**Figure 2.** Diagramme de flux



Les caractéristiques préopératoires de la population générale, ainsi que des deux groupes (absence de néoplasie et antécédent de néoplasie), sont présentées dans le **Tableau 1**. La population de l'étude était composée de 8296 hommes (68%) avec un âge médian de 66 ans [56-74]. Quatre mille six cent quatre-vingt et un patients ont bénéficié d'un PAC isolé (39%), 3832 d'une procédure unique hors PAC (32%) et 3612 de procédures multiples (30%). La chirurgie était urgente pour 616 malades (5%) et 366 malades (3%) étaient en état critique. L'EuroSCORE II médian était de 3,1 [1,5-6,4]. La durée médiane de CEC était de 58 minutes [46-83].

Parmi les patients avec un antécédent de néoplasie, 825 (89%) avaient un cancer atteignant un organe solide et 103 (11%) avaient une hémopathie maligne. Les cancers solides les plus représentés étaient les cancers du sein : 187 malades (20%), de la prostate : 186 malades (20%) et les cancers colorectaux : 113 malades (12%). Parmi les hémopathies, il y avait 62 hémopathies chroniques (7%) regroupant les leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies myéloïdes chroniques, myélomes multiples et 41 hémopathies agressives (4%) regroupant leucémies aiguës, lymphome non hodgkinien et maladie de Hodgkin. Un antécédent de radiothérapie thoracique était présent chez 204 malades (22%), 41 malades (4%) avaient été traités par chimiothérapie dans les 6 mois précédent la chirurgie et 50 malades (5%) présentaient des métastases. (**Tableau 2**)

La mortalité à J30 était de 6% (n=741/12143) et la mortalité à J90 était de 7% (n=908/12143). (**Tableau 3**)

**Tableau 1.** Caractéristiques de la population de l'étude (n=12143)

Variable	Effectif total n= 12143	DM	Absence de néoplasie n= 11213 (92%)	Antécédent de néoplasie n= 930 (8%)	P*
<b>Données démographiques</b>					
Age (Années)	66 [56-74]	0	65 [55-74]	72 [65-78]	<0.01
Sexe masculin	8296 (68%)	0	7713 (69%)	583 (63%)	<0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 [23.5-29.4]	144 (12%)	26.2 [23.6-29.4]	25.7 [23.4-28.7]	<0.01
<b>Antécédents</b>					
Tabagisme actif	1195 (10%)	0	1138 (10%)	57 (6%)	<0.01
HTA	7130 (59%)	0	6520 (58%)	610 (66%)	<0.01
Diabète	3266 (27%)	0	3034 (27%)	232 (25%)	0.16
Dyslipidémie	6193 (51%)	0	5697 (51%)	496 (53%)	0.14
BPCO	1039 (9%)	0	932 (8%)	107 (12%)	<0.01
AOMI	1538 (13%)	0	1396 (12%)	142 (15%)	0.01
<b>Paraclinique</b>					
Hb (g/dl)	12 [10.8-13.2]	1035 (8%)	12 [11-13.1]	11.7 [10.2-12.6]	<0.01
MDRD (ml/min/m <sup>3</sup> )	74.9 [59.1-90.8]	249 (2%)	74.9 [60-90.7]	68.8 [53.4-85.4]	<0.01
FEVG %		293 (2%)			0.15
- ≤20	49 (0%)	.	47 (0%)	2 (0%)	.
- ]20-30]	251 (2%)	.	233 (2%)	18 (2%)	.
- ]30-50]	1871 (16%)	.	1703 (15%)	168 (18%)	.
- ≥50	9679 (82%)	.	8962 (80%)	717 (77%)	.
PAPS (mmHg)		3965 (24%)			0.01
- 30-55 mmHg	3517 (43%)	.	3219 (29%)	298 (32%)	.
- <30 mmHg	3634 (44%)	.	7058 (63%)	541 (58%)	.
- >55 mmHg	1027 (13%)	.	936 (8%)	91 (10%)	.
<b>EuroSCORE II</b>	3.1 [1.5-6.4]	0	2.9 [1.5-6.2]	4.8 [2.3-8.6]	<0.01
<b>Procédure chirurgicale</b>					
Chirurgie urgente	616 (5%)	0	569 (5%)	47 (5%)	0.98
État critique	366 (3%)	0	326 (3%)	40 (4%)	0.02
Année chirurgie	2012 [2008-2014]	0	2012 [2008-2014]	2011 [2008-2014]	0.03
Procédure chirurgicale		18 (0,01%)			<0.01
- PAC isolé	4681 (39%)	.	4383 (39%)	298 (32%)	.
- Procédure unique hors PAC	3832 (32%)	.	3532 (31%)	318 (34%)	.
- 2 Procédures	2527 (21%)	.	2296 (20%)	231 (25%)	.
- 3 Procédures	1085 (9%)	.	1002 (9%)	83 (9%)	.
Antécédent de chirurgie cardiaque		0			0.32
- Première chirurgie	11004 (91%)	.	10149 (91%)	855 (92%)	.
- Redux	900 (7%)	.	839 (7%)	61 (7%)	.
- Tridux ou plus	239 (2%)	.	225 (2%)	14 (2%)	.
Endocardite aiguë	501 (4%)	0	444 (4%)	57 (6%)	<0.01
Durée de CEC (min)	58 [46-83]	351 (3%)	58 [46-81]	60 [46-83]	0.26
Transfusion per opératoire	3813 (31%)	0	3374 (30%)	439 (47%)	<0.01

Résultats présentés en effectifs (%) ou médiane [IQR] ; \* test du Chi2 ou Mann-Whitney ; DM : données manquantes, BMI : Body mass index, HTA : hypertension artérielle, BCPO : bronchopneumopathie chronique obstructive, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Hb : hémoglobine, MDRD : clairance de la créatinine selon modified diet renal disease, FEVG : fraction ejection du ventricule gauche, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, EuroSCORE : European System for Cardiac Risk Evaluation, PAC : pontage aorto coronarien, CEC : circulation extracorporelle

**Tableau 2.** Caractéristiques de la maladie cancéreuse des patients avec un antécédent de néoplasie, (n=930).

Variable	Effectif (n=930)
<b>Délai entre diagnostic de cancer et chirurgie cardiaque</b>	
- ≤ 5 ans : néoplasie active	469 (50%)
- > 5 ans : néoplasie en rémission	461 (50%)
<b>Type de cancer</b>	
<i>Cancer solide</i>	825 (89%)
- Sein	187 (20%)
- Prostate	186 (20%)
- Colo-rectal	113 (12%)
- Rein-Voies urinaires	77 (8%)
- Hépatique et voies biliaires	55 (6%)
- Poumon	49 (5%)
- Cutané	47 (5%)
- Utérus-Ovaires	44 (5%)
- Œsophage et estomac	19 (2%)
- Grêle endocrine	12 (1%)
- Autres	36 (4%)
<i>Hémopathie maligne</i>	103 (11%)
- Chronique : LLC-LMC-Myélome	62 (7%)
- Agressive : LA-LNH-Hodgkin	41 (4%)
<b>Histoire de la maladie</b>	
Antécédent de radiothérapie thoracique	204 (22%)
Chimiothérapie dans les 6 derniers mois	41 (4%)
Présence de métastases	50 (5%)

LLC : Leucémie lymphoïde chronique, LMC : Leucémie myéloïde chronique, LA : Leucémie aiguë, LNH : Lymphome non Hodgkinien

**Tableau 3.** Mortalité à J30 et J90 sur l'effectif total et selon l'antécédent de néoplasie

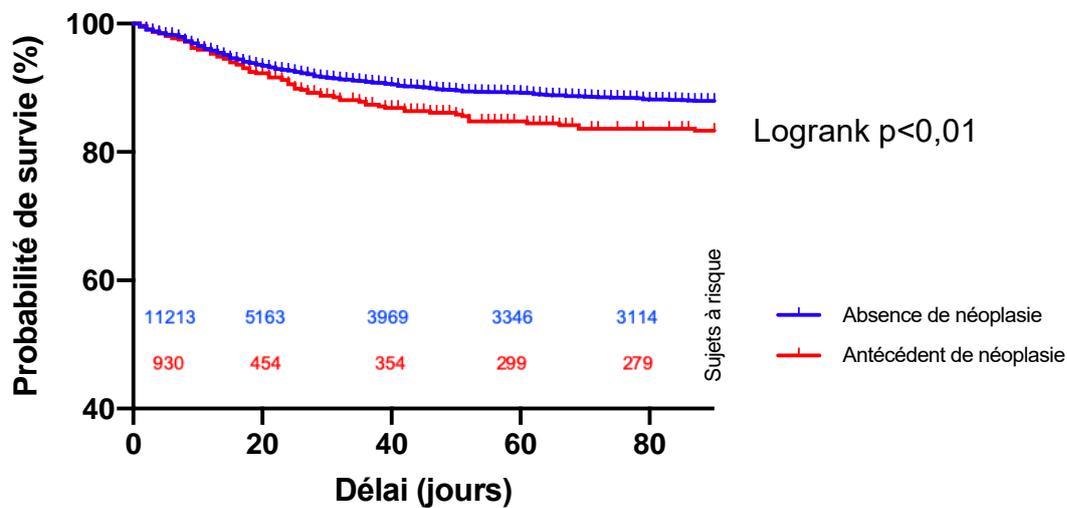
Variable	Effectif total	Absence de néoplasie	Antécédent de néoplasie	P*
	n= 12143	n= 11213 (92%)	n= 930 (8%)	
Mortalité à J30	741 (6%)	668 (6%)	73 (8%)	0.02
Mortalité à J90	908 (7%)	814 (7%)	94 (10%)	<0.01

J30 : 30<sup>e</sup> jour, J90 : 90<sup>e</sup> jour ; \* test du Chi2

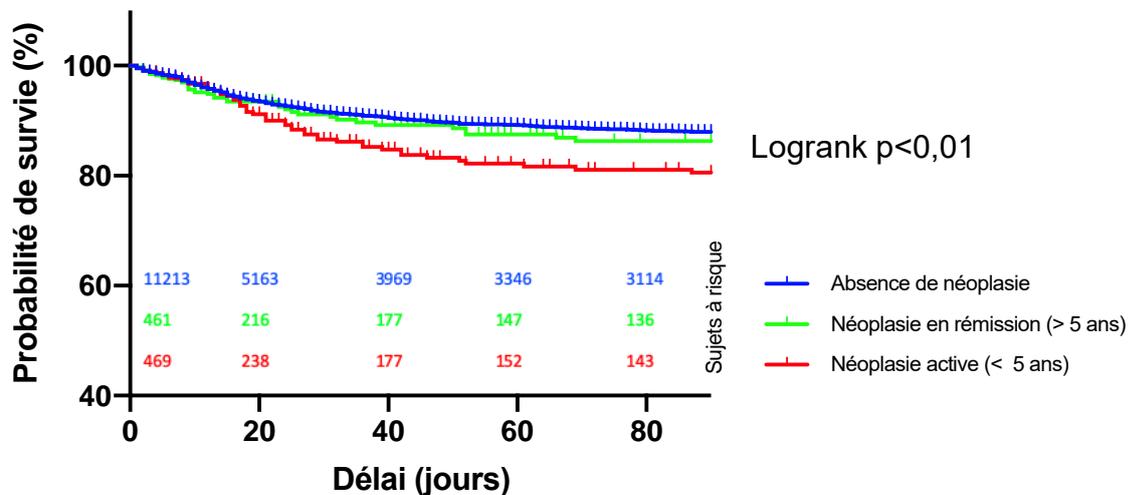
## Analyse univariée

La mortalité à J90 selon la méthode de Kaplan Meier était significativement plus élevée dans le groupe néoplasie par rapport au groupe absence de néoplasie 94/930 (10%) vs 814/11203 (7%), HR 1,34 [1,08-1,66],  $p < 0,01$ . Un antécédent de cancer actif était associé à une surmortalité à J90, 54 patients/469 (6%) HR 1,51 [1,14-1,98],  $p < 0,01$  alors qu'une néoplasie en rémission ne l'était pas, 40 patients/471 (4%) HR 1,17 [0,85-1,6]. (**Figure 3 et 4**)

**Figure 3.** Courbes de survie selon l'antécédent de néoplasie



**Figure 4.** Courbes de survie selon le délai entre diagnostic de néoplasie et chirurgie



Les facteurs de risque de mortalité à J90 liés à l'histoire néoplasique, aux données démographiques et au risque chirurgical en analyse univariée sont présentés dans le **Tableau 4**. La mortalité selon le type de cancer et les données oncologique est présentée en **Annexe 5**.

**Tableau 4.** Facteurs de risque de mortalité à J90 en analyse univariée dans l'ensemble de la population incluse.

Variable	Effectif total (n=12143)	Vivant J90 (n= 11235)	Décès J90 (n= 908)	HR univarié	P *
<b>Histoire néoplasique</b>					
Absence de néoplasie	11213 (92%)	10399 (93%)	814 (90%)	1	
Antécédent de néoplasie	930 (8%)	836 (7%)	94 (10%)	1.34 (1.08-1.66)	<0.01
Néoplasie active (≤5ans)	469 (4%)	415 (4%)	54 (6%)	1.51 (1.14-1.98)	<0.01
Néoplasie en rémission (>5ans)	461 (4%)	421 (4%)	40 (4%)	1.17 (0.85-1.6)	0.34
Cancer solide	825 (7%)	742 (7%)	83 (9%)	1.34 (1.07-1.68)	0.01
Hémopathie	105 (1%)	94 (1%)	11 (1%)	1.33 (0.74-2.42)	0.34
Antécédent de radiothérapie thoracique	204 (2%)	186 (2%)	18% (2%)	1,12 (0.7-1.78)	0.65
<b>Données démographiques</b>					
Age (Années)	66 [56-74]	66 [56-74]	68 [58-76]	1.01 (1.01-1.02)	<0.01
Sexe masculin	8296 (68%)	7724 (69%)	572 (63%)	0.88 (0.77-1)	0.06
<b>Antécédents</b>					
Diabète	3266 (27%)	3019 (27%)	247 (27%)	1.04 (0.9-1.21)	0.57
BPCO	1039 (9%)	932 (8%)	107 (12%)	1.32 (1.08-1.62)	<0.01
IRC (MDRD <30ml/min/m <sup>2</sup> )	483 (4%)	379 (3%)	104 (11%)	2.7 (2.2-3.32)	<0.01
FEVG < 30%	300 (2%)	256 (2%)	44 (5%)	1.8 (1.33-2.44)	<0.01
PAPS > 55mmHg	1027 (8%)	900 (8%)	127 (14%)	1.51 (1.25-1.82)	<0.01
<b>Procédure chirurgicale</b>					
Année de chirurgie < 2012	6043 (50%)	5616 (50%)	427 (47%)	0.9 (0.79-1.02)	0.11
Antécédent de chirurgie cardiaque	1139 (9%)	955 (9%)	184 (20%)	1.93 (1.64-2.28)	<0.01
Endocardite aiguë	501 (4%)	399 (4%)	102 (11%)	2.38 (1.93-2.92)	<0.01
Urgence	616 (5%)	506 (5%)	110 (12%)	2.3 (1.89-2.81)	<0.01
Type de procédure					
- PAC isolé	4681 (39%)	4449 (40%)	232 (26%)	1	
- Procédure unique hors PAC	3850 (32%)	3551 (32%)	299 (33%)	1.24 (1.04-1.47)	0.01
- 2 Procédures	2527 (21%)	2277 (20%)	250 (28%)	1.49 (1.24-1.78)	<0.01
- ≥ 3 Procédures	1085 (9%)	958 (9%)	127 (14%)	1.59 (1.28-1.97)	<0.01
Durée de CEC	58 [46-82]	58 [46-80]	75 [56-119]	1.01 (1.01-1.01)	<0.01
Transfusion per opératoire	3813 (31%)	3326 (30%)	487 (54%)	2.24 (1.97-2.55)	<0.01

Valeurs exprimées en effectifs (%) ou médiane [IQR] ; \* modèle de Cox univarié censuré à 90 jours ; BCPO : bronchopneumopathie chronique obstructive, IRC : insuffisance rénale chronique, MDRD : clairance de la créatinine selon modifed diet renal disease, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, PAC : pontage aorto coronarien, CEC : circulation extracorporelle

## Analyse multivariée

Après ajustement par un modèle de Cox multivarié, l'antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité à J90 HRa=1,12 [0,90-1,39], p=0,33. L'âge, l'insuffisance rénale chronique, la FEVG < 30%, l'endocardite aiguë, l'urgence, les procédures multiples, la durée de CEC et la transfusion per opératoire étaient associés à la mortalité à J90, (**Tableau 5**).

Il n'y avait pas non plus de différence de mortalité à J90 après ajustement dans les sous-groupes de patients porteurs d'une néoplasie en rémission (délai > 5 ans) HRa=1,00 [0,73-1,38], p= 1,00 et néoplasie active (délai ≤ 5 ans) HRa=1,22 [0,92-1,61], p=0,16 ; ou selon le type de néoplasie : organe solide HRa=1,12 [0,89-1,40], p=0,35 ou hémopathie HRa=1,12 [0,62-1,40], p=0,72.

**Tableau 5.** Association entre antécédent de néoplasie et mortalité à J90 après ajustement

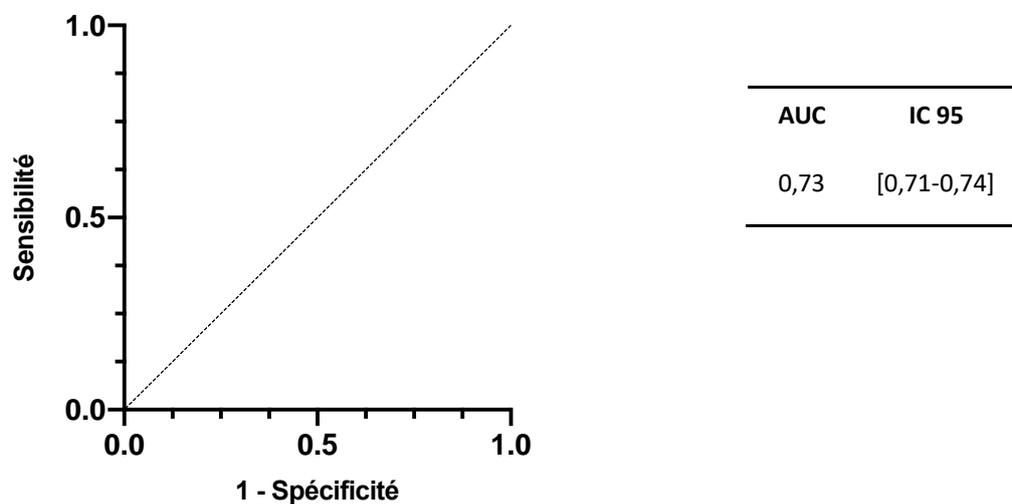
Variable	HRa	IC95	p*
<b>Histoire néoplasique</b>			
Antécédent de néoplasie	1,12	[0,90-1,39]	0,33
Néoplasie active (≤ 5 ans)	1,22	[0,92-1,61]	0,16
Néoplasie en rémission (> 5 ans)	1,00	[0,73-1,38]	1,00
Cancer solide	1,12	[0,89-1,40]	0,35
Hémopathie	1,12	[0,62-2,03]	0,72
<b>Données démographiques et antécédents</b>			
Age (Années)	1,02	[1,01-1,02]	<0,01
Sexe masculin	0,94	[0,82-1,09]	0,43
BPCO	1,15	[0,94-1,42]	0,17
IRC (MDRD < 30ml/min/m <sup>2</sup> )	2,01	[1,62-2,48]	<0,01
FEVG < 30%	1,80	[1,32-2,45]	<0,01
PAPS > 55 mmHg	1,05	[0,86-1,28]	0,65
<b>Procédure chirurgicale</b>			
Antécédent de chirurgie cardiaque	1,13	[0,93-1,36]	0,22
Endocardite aiguë	1,34	[1,07-1,69]	0,01
Procédure urgente	1,72	[1,40-2,12]	<0,01
Type de procédure			
- Procédure unique hors PAC	0,92	[0,76-1,10]	0,34
- 2 procédures	0,93	[0,76-1,13]	0,44
- ≥ 3 procédures	0,68	[0,53-0,89]	<0,001
Durée de CEC (min)	1,01	[1,01-1,01]	<0,01
Transfusion per opératoire	1,44	[1,24-1,67]	<0,01

p\* modèle de Cox multivarié censuré à J90 ; BCPO : bronchopneumopathie chronique obstructive, IRC : insuffisance rénale chronique, MDRD : clairance de la créatinine selon modified diet renal disease, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, PAC : pontage aorto coronarien, CEC : circulation extracorporelle

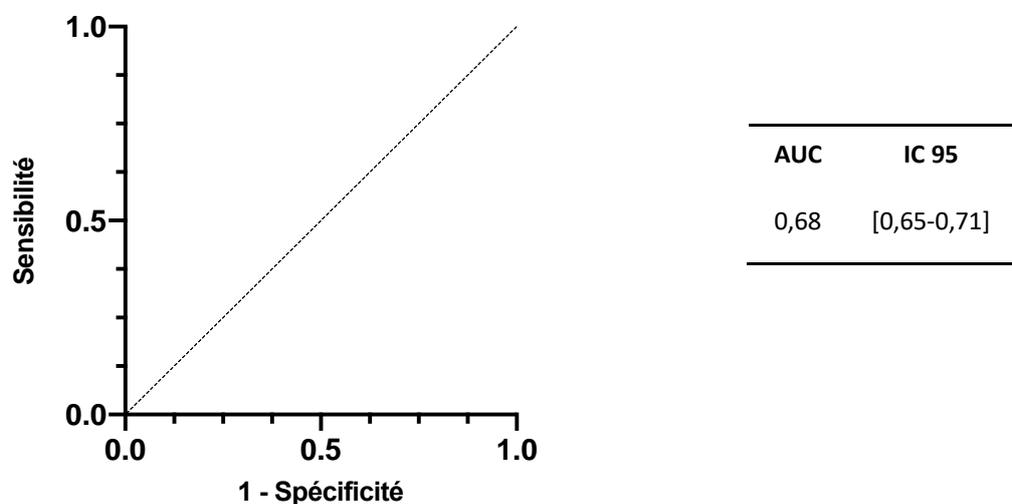
## Performances de l'EuroSCORE II

L'aire sous la courbe de l'EuroSCORE II était de 0,73 [0,71-0,74] dans le groupe pas d'antécédent de néoplasie et de 0,68 [0,65-0,71] dans le groupe antécédent de néoplasie pour la mortalité à J90. (**Figure 5 et 6**) La courbe ROC pour la mortalité à J30 est présentée en **Annexe 6**.

**Figure 5.** Courbes ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J90 dans le groupe absence d'antécédent de néoplasie



**Figure 6.** Courbes ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J90 dans le groupe antécédent de néoplasie



# Discussion

---

## Principaux résultats et forces de l'étude

Après analyse des 12143 patients inclus prospectivement dans notre centre, 930 malades avec un antécédent de néoplasie ont été pris en charge pour une chirurgie cardiaque avec CEC sur une période de 12 ans. Après ajustement sur les données démographiques pré opératoires, les antécédents et la procédure chirurgicale, l'antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité à 90 jours, y compris dans le cas d'une néoplasie active ( $\leq 5$  ans) ou d'une hémopathie maligne.

Dans ce travail, nous présentons le plus grand collectif de malades avec un antécédent de néoplasie pris en charge en chirurgie cardiaque avec CEC. La plus importante série comportait jusqu'à présent 241 malades avec antécédent de néoplasie opérés entre 2001 et 2012.<sup>68</sup> La base de données prospective de notre institution (CardioBase) a permis l'analyse d'un grand nombre de paramètres avec peu de données manquantes. Il s'agit d'une étude monocentrique dans un centre expert de recours avec un nombre élevé de procédures (nombre de procédures/an).

Nous avons construit une analyse multivariée pour étudier l'impact de l'antécédent de néoplasie sur le pronostic post opératoire, après ajustement sur les facteurs confondants. Nous avons ajusté sur des variables pré opératoires permettant d'informer les malades et de discuter du choix des différentes stratégies : chirurgie conventionnelle versus cardiologie interventionnelle.

Les variables associées à la mortalité à J90 après ajustement étaient l'âge, l'insuffisance rénale chronique, la FEVG altérée  $< 30\%$ , l'endocardite aiguë, les procédures urgentes, les procédures multiples, la durée de CEC et la transfusion peropératoire.

L'impact de la transfusion a déjà été largement étudié en chirurgie cardiaque. Elle est associée à une augmentation de la morbidité, notamment des infections post opératoires, et une augmentation de la mortalité post opératoire.<sup>69,70</sup> L'impact négatif de la transfusion est

principalement lié à l'immuno-modulation dont elle est responsable.<sup>71,72</sup> La transfusion est également associée à un mauvais pronostic et à une augmentation des récurrences de cancer en cas de chirurgie non cardiaque.<sup>73,74</sup> L'utilisation d'une stratégie restrictive de transfusion, dont la sécurité est démontrée, doit rester une priorité en chirurgie cardiaque, en particulier dans un contexte d'antécédent de néoplasie.<sup>75,76</sup>

## Données de la littérature

Grâce aux progrès des thérapies anti-cancéreuses, le pronostic des patients atteints d'une néoplasie s'est amélioré et la prise en charge à long terme, notamment cardio-vasculaire, de ces patients devient essentielle. Les patients avec antécédent de cancer représentaient 7% de notre population de chirurgie cardiaque. La proportion de malades avec un antécédent de cancer était plus faible dans les séries précédentes. Nardi *et al.* rapportaient une série de 241 malades avec antécédent de néoplasie soit 3,4% de l'effectif total, dans la série de Chan *et al.* les 83 malades avec antécédent de néoplasie représentaient 1,9% de l'effectif total.<sup>48,68</sup> Comme dans notre travail, les précédentes études ne retrouvaient pas de surmortalité post opératoire à court terme en cas d'antécédent de néoplasie. Les taux de mortalité hospitalière étaient compris entre 4 et 7,2%, leurs résultats sont présentés dans le **tableau 6**.<sup>47,48,50,51</sup> Notre étude a confirmé sur un large effectif de malades qu'après ajustement, l'antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité à 90 jours.

L'accès à la chirurgie cardiaque de ces patients paraît totalement licite car le pronostic à long terme des survivants du cancer semble lié autant au risque cardio-vasculaire qu'au risque néoplasique.<sup>77</sup> L'antécédent de néoplasie ne devrait pas être une contre-indication à la chirurgie cardiaque dès lors que l'espérance de vie attendue sur le plan oncologique paraît acceptable.

**Tableau 6.** Synthèse des résultats des précédentes études sur antécédent de néoplasie et chirurgie cardiaque

Étude	Période d'inclusion	Effectif	Mortalité hospitalière (%)		p
			Groupe néoplasie	Groupe contrôle	
Nardi <i>et al.</i> <sup>69</sup>	2001-2012	241	5,8%	Non	.
Chan <i>et al.</i> <sup>78</sup>	2002-2009	83	7,2%	3,7%	0,2
Kucukarslan <i>et al.</i> <sup>50</sup>	1997-2006	48	4%	4%	NS
Carrascal <i>et al.</i> <sup>79</sup>	2003-2007	89	4,5%	5,4%	.

Dans notre étude le critère « actif » était défini par un intervalle entre diagnostic de cancer et chirurgie cardiaque inférieur ou égal à 5 ans, la survie à 5 ans étant le délai habituellement utilisé pour exprimer le taux de survie des cancers.<sup>1,66,80</sup> Deux études ont montré que le délai entre diagnostic de cancer et chirurgie cardiaque était un facteur influençant le pronostic post opératoire, en particulier lorsque ce délai était inférieur à 2 ans, mais ces résultats n'étaient pas ajustés.<sup>51,81</sup> Dans notre travail, l'absence d'association entre mortalité et néoplasie pourrait être liée d'une part à une meilleure prise en compte de facteurs confondants, comme l'âge, l'altération de la FEVG, le risque lié à la procédure chirurgicale ou la transfusion et d'autre part au choix de la définition du caractère actif ou non de la néoplasie. Nous ne disposons pas d'un accès aux dossiers d'oncologie précisant l'existence ou la nature des traitements en cours. Une analyse de la relation entre le délai de diagnostic de cancer et chirurgie cardiaque et mortalité post opératoire aurait pu permettre de confirmer ou de préciser ce seuil de 2 ans rapporté dans la littérature.

Le groupe hémopathie avait une mortalité à J90 élevée (12%) mais la différence n'était pas significative après ajustement. Deux études rétrospectives sur 24 et 56 malades rapportaient une mortalité hospitalière respective de 3,1 et 3,6% sans différence significative lorsqu'il y avait un groupe contrôle.<sup>58,82</sup>

L'antécédent de radiothérapie thoracique n'était pas associé à une surmortalité à J90 en analyse univariée. La radiothérapie thoracique rend la dissection chirurgicale plus complexe par l'existence d'adhérences liées à la fibrose des tissus et est associée à plus de procédures combinées en raison d'une atteinte simultanée coronaire et valvulaire.<sup>59</sup> Dans une population de 261 malades avec antécédent de radiothérapie pris en charge pour chirurgie valvulaire, Ejiófor *et al.* retrouvaient une mortalité hospitalière de 3,8% contre 0,8% chez les sujets matchés sans antécédent de radiothérapie ( $p=0,004$ ). Après ajustement par un modèle multivarié, la radiothérapie était un facteur de risque de mortalité hospitalière (ORa = 4,87 [1,724-13,789]  $p=0,03$ ).<sup>61</sup> Dans notre centre, sur une série de 125 malades, la mortalité hospitalière après chirurgie cardiaque était de 7% en cas d'antécédent d'irradiation thoracique avec une morbidité post opératoire élevée (10% d'hémorragies graves, 14% d'infections, 22% de bas débit cardiaque prolongé).<sup>83</sup> L'étude de l'impact de la radiothérapie sur le pronostic post opératoire n'était pas l'objectif de notre étude et reste à préciser.

Parmi 205 malades avec antécédent de néoplasie opérés entre 1989 et 1997, Mistaen *et al.* ont montré une augmentation de la mortalité à long terme par rapport au groupe contrôle avec 72% de survie à 5 ans contre 91% ( $p<0,0001$ ) en analyse univariée, avec une surmortalité liée au cancer. L'antécédent de néoplasie était également un facteur de risque de mortalité à long terme en analyse multivariée.<sup>81</sup> Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le stress opératoire, l'ischémie reperfusion et la CEC étaient à l'origine d'une immunosuppression qui pourraient accélérer la progression tumorale.<sup>25,32,35,37</sup> L'interprétation de l'impact de la chirurgie cardiaque avec CEC chez les malades avec antécédent de cancer, dont la survie à 5 ans est déjà diminuée par rapport à la population générale, est difficile en raison de la survenue d'évènements intercurrents.<sup>66</sup> Dans leur série de 241 malades avec antécédent de néoplasie, Nardi *et al.* concluaient à une absence de risque de progression tumorale après chirurgie cardiaque avec CEC, avec une survie sans mortalité liée au cancer de 82% à 10 ans et 12,8% de progression tumorale à 18 mois mais ils ne présentaient pas de groupe contrôle.<sup>68</sup> Pour étudier l'impact spécifique de la CEC sur la progression tumorale, Suzuki *et al.* ont comparé la survie à long terme de 45 malades avec antécédent de néoplasie opérés de PAC sous CEC à 29 malades avec antécédent de néoplasie opérés de PAC à cœur battant. La mortalité à 5 ans était de 68,5% dans le groupe CEC contre 58,3% dans le groupe cœur battant

et l'analyse de la survie ne montrait pas de différence sur la mortalité liée au cancer ( $p=0,920$ ).<sup>84</sup>

Notre critère de jugement principal ne nous permet pas d'exclure une surmortalité liée à une progression tumorale à long terme. La mortalité à long terme ainsi que les causes de décès n'étaient pas disponibles mais feront l'objet d'une analyse ultérieure en cours grâce à l'accès au système national des données de santé.

L'EuroSCORE II médian était de 2,9 [1,5-6,2] dans le groupe absence de néoplasie et de 4,8 [2,3-8,6] dans le groupe antécédent de néoplasie pour une mortalité à 90 jours de 7% et 10% respectivement. La discrimination de l'EuroSCORE II dans notre population et en particulier chez les malades avec un antécédent de cancer est modérée. Les performances statistiques de l'EuroSCORE II sont médiocres dans les populations à haut risque chirurgical car un certain nombre de facteurs prédictifs de difficultés chirurgicales ne sont pas pris en compte, tels que l'antécédent de radiothérapie thoracique ou l'existence de calcifications aortique et/ou valvulaires.<sup>85</sup> Peu d'études rapportent les performances de l'EuroSCORE II dans la population de malades avec antécédent de néoplasie. Carrascal *et al.* dans leur série de patients avec antécédent de néoplasie rapportent une mortalité hospitalière de 4,5% pour un EuroSCORE calculé à 6,6%.<sup>51</sup> Il semble nécessaire d'être prudent concernant l'évaluation du risque opératoire de ces malades grâce à l'EuroSCORE II. L'identification de facteurs de risque spécifiques de mortalité à moyen terme chez les malades avec antécédent de néoplasie permettrait une meilleure information des malades.

L'alternative à la chirurgie pour malades à haut risque reste la réalisation de procédures telles que remplacement valvulaire aortique percutané (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI) ou la procédure MitraClip®, alternatives particulièrement intéressantes chez les malades à haut risque chirurgical (calcifications extensives, thorax « hostiles » : chirurgie redux, radiothérapie). Plusieurs études rapportent des résultats encourageants du TAVI pour les valvulopathies chez les malades à haut risque.<sup>86-88</sup> Sa réalisation en cas de néoplasie montre un risque acceptable avec l'absence de surmortalité par rapport aux sujets contrôle.

## Limites de l'étude et perspectives de recherche

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle. Un certain nombre de points peuvent moduler l'interprétation des résultats de notre travail. L'effet de facteurs confondants associés à la mortalité ou la maladie néoplasique non pris en compte pour l'ajustement ne peuvent être exclus du fait du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude.

Une des limites de notre étude est le manque d'information sur le stade de la maladie cancéreuse. Les informations concernant le site tumoral, la date de diagnostic ou la présence de métastases étaient issues du dossier chirurgical, cardiologique ou anesthésique et non d'un dossier oncologique. La population de malades avec un antécédent de cancer est probablement hétérogène, avec des cancers anciens en rémission et des néoplasies actives prises en charge avant de débiter les thérapies anticancéreuses ou la chirurgie carcinologique. Des données précises sur le stade de la maladie cancéreuse auraient permis d'affiner l'impact de la néoplasie sur la mortalité opératoire et de prendre en compte le risque oncologique. Nous ne disposons pas d'informations précises sur les thérapies anticancéreuses (chimiothérapies responsables d'une cardiotoxicité, doses d'irradiation thoracique) avant la chirurgie cardiaque.

Notre étude s'intéressait à la mortalité post opératoire à court terme, ne nous permettant pas d'évaluer l'éventuel impact de la CEC sur la progression tumorale à moyen ou long terme. Nous ne disposons pas des causes de décès. Il est difficile de conclure sur la base de cette étude à une absence de progression tumorale liée à la CEC. Les causes de mortalité (mortalité cardiaque versus mortalité non cardiaque ou liée à la maladie cancéreuse) et le suivi à long terme des malades apporteront une information extrêmement pertinente.

Les complications post opératoires n'ont pas été analysées dans notre étude. L'analyse des complications post opératoires des patients porteurs d'une histoire néoplasique serait également pertinente. De précédentes séries ont montré une mortalité similaire mais plus de complications post opératoires en cas d'antécédent de néoplasie, et en particulier d'hémopathie, avec une augmentation du risque de saignement, de transfusion, de ré-

intubation, de pneumopathie, de septicémie, d'arythmies ou de complications des anticoagulants.<sup>48,53,54,57,58</sup>

# Conclusion

---

Dans notre cohorte de patients pris en charge en chirurgie cardiaque avec CEC, un antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité au 90<sup>e</sup> jour, que la néoplasie soit active (délai  $\leq$  5 ans) ou en rémission (délai  $>$  5 ans).

La stratification du risque chirurgical fait appel à des scores dont l'EuroSCORE II. Ses performances restent limitées dans notre population et doivent nous inciter à la prudence.

Un antécédent de néoplasie isolé ne devrait pas être une contre-indication à la chirurgie cardiaque. Pour ces patients, la « Heart Team » doit faire appel à un oncologue pour évaluer la place de la chirurgie cardiaque dans la stratégie thérapeutique, compte tenu du pronostic carcinologique du patient.

Notre étude ne permet pas de conclure sur le risque d'évolution de la maladie néoplasique. Le suivi des malades de cette cohorte avec l'analyse de la mortalité à long terme est en cours de réalisation. Il permettrait de préciser le pronostic au long cours et d'évaluer l'éventuel impact sur la progression tumorale.

## Bibliographie

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
2. Deffosse G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff A-S, Bouvier A-M, Remonter L, Bossard N, Monnereau A. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Santé publique France 2019. Available at: <https://www.e-cancer.fr>.
3. Moor JS de, Mariotto AB, Parry C, Alfano CM, Padgett L, Kent EE, Forsythe L, Scoppa S, Hachey M, Rowland JH. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2013;22:561–70.
4. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos M-A, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol* 2018;13:64–9.
5. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457–67.
6. Moslehi J, Amgalan D, Kitsis RN. Grounding Cardio-Oncology in Basic and Clinical Science. *Circulation* 2017;136:3–5.
7. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:285–95.
8. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2019;280:163–75.
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
10. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302–14.
11. Menezes KM, Wang H, Hada M, Saganti PB. Radiation Matters of the Heart: A Mini Review. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:83.
12. Cohn K, Stewart JR, Fajardo L, Hancock EW. HEART DISEASE FOLLOWING RADIATION. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:281–98.

13. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen M-B, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;100:167–75.
14. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay J-R, Garsi J-P, Brindel P, Mousannif A, Lê MG, Labbe M, Arriagada R, Jouglu E, Chavaudra J, Diallo I, Rubino C, Vathaire F de. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445–52.
15. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen M-B, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
16. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Nimwegen FA van, Krol ADG, Janus CPM, Leeuwen FE van, Aleman BMP. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv008>. Accessed October 8, 2018.
17. Nimwegen FA van, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, Kok WEM, Aleman BMP, Leeuwen FE van. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–17.
18. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart Br Card Soc* 2016;102:269–76.
19. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:4210–8.
20. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Can J Cardiol* 2016;32:900–7.
21. Blanpain N, Chardon O, division Enquêtes et études démographiques, Insee. Projections de population à l'horizon 2060 Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281151#documentation>.
22. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and Its Association With the Development of Coronary Artery Calcification: An Assessment From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015;4.

23. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48:121–8.
24. Shikanov S, Kocherginsky M, Shalhav AL, Eggener SE. Cause-specific mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:106–10.
25. Mistiaen WP. Cancer in heart disease patients: what are the limitations in the treatment strategy? *Future Cardiol* 2013;9:535–47.
26. McGuinness J, Bouchier-Hayes D, Redmond JM. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery. *The Surgeon* 2008;6:162–71.
27. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2004;25:35–42.
28. Wan IYP, Arifi AA, Wan S, Yip JHY, Sihoe ADL, Thung KH, Wong EMC, Yim APC. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1624–31.
29. Kunes P, Lonsky V, Mandak J, Kolackova M, Andrys C, Kudlova M, Krejsek J. The long pentraxin 3 in cardiac surgery: distinct responses in “on-pump” and “off-pump” patients. *Scand Cardiovasc J SCJ* 2007;41:171–9.
30. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2005;28:569–75.
31. Diegeler Anno, Doll Nicolas, Rauch Thomas, Haberer Dorothea, Walther Thomas, Falk Volkmar, Gummert Jan, Autschbach Rüdiger, Mohr Friedrich-Wilhelm. Humoral Immune Response During Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2000;102:lii–95.
32. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232–44.
33. Franke A, Lante W, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Hyporesponsiveness of T cell subsets after cardiac surgery: a product of altered cell function or merely a result of absolute cell count changes in peripheral blood? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2006;30:64–71.

34. Lante W, Franke A, Weinhold C, Markewitz A. Immunoglobulin levels and lymphocyte subsets following cardiac operations: further evidence for a T-helper cell shifting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:16–22.
35. Markewitz A, Lante W, Franke A, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock Augusta Ga* 2001;16 Suppl 1:10–5.
36. Franke A, Lante W, Kollig E, Koeller M, Schinkel C, Markewitz A. Exogenous IL-12 and its effect on TH1/TH2 cell activity after cardiac surgery. *Shock Augusta Ga* 2009;32:366–73.
37. Yamamoto S, Yoshimasu T, Nishimura Y, Uchita S, Toguchi K, Honda K, Okamura Y. In vitro evaluation of the effect of cardiac surgery on cancer cell proliferation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia* 2011;17:260–6.
38. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–51.
39. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha ASC, Hueb AC, Ramires JAF. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–57.
40. Vieira RD, Pereira AC, Lima EG, Garzillo CL, Rezende PC, Favarato D, Hueb AC, Gersh BJ, Ramires JAF, Hueb W. Cancer-related deaths among different treatment options in chronic coronary artery disease: results of a 6-year follow-up of the MASS II study. *Coron Artery Dis* 2012;23:79–84.
41. Pinto CA, Marcella S, August DA, Holland B, Kostis JB, Demissie K. Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2013;13:519.
42. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2012;41:734–44; discussion 744-745.
43. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand S-LT, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2-22.

44. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
45. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
46. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C de, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 1999;15:816–22; discussion 822-823.
47. Nardi P, Pellegrino A, Pugliese M, Bovio E, Chiariello L, Ruvolo G. Cardiac surgery with extracorporeal circulation and concomitant malignancy: early and long-term results. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md* 2016;17:152–9.
48. Chan J, Rosenfeldt F, Chaudhuri K, Marasco S. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. *Heart Lung Circ* 2012;21:255–9.
49. Suzuki S, Usui A, Yoshida K, Matsuura A, Ichihara T, Ueda Y. Effect of cardiopulmonary bypass on cancer prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18:536–40.
50. Kucukarslan N, Tatar T, Uzun M, Yavuz I, Ozal E, Tatar H. Coronary artery bypass surgery in patients with malignancy: a single-center study with comparison to patients without malignancy. *J Card Surg* 2009;24:151–5.
51. Carrascal Y, Gualis J, Arévalo A, Fulquet E, Flórez S, Rey J, Echevarría JR, Di Stefano S, Fiz L. [Cardiac surgery with extracorporeal circulation in cancer patients: influence on surgical morbidity and mortality and on survival]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:369–75.
52. Leistner M, Sommer S, Aleksić I, Schimmer C, Schmidt-Hengst E, Leyh RG, Sommer S-P. Cardiac Surgery is Safe in Female Patients with a History of Breast Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016;22:168–73.
53. Lorusso R, Vizzardi E, Johnson DM, Mariscalco G, Sciatti E, Maessen J, Bidar E, Gelsomino S. Cardiac surgery in adult patients with remitted or active malignancies: a review of preoperative screening, surgical management and short- and long-term postoperative results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:10–8.

54. Christiansen S, Schmid C, Löher A, Scheld HH. Impact of malignant hematological disorders on cardiac surgery. *Cardiovasc Surg Lond Engl* 2000;8:149–52.
55. Plumereau F, Pinaud F, Roch A, Baufreton C. Do patients with haematological malignancy who need cardiopulmonary bypass have a short-term higher mortality or a higher chance of disease progression? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:474–8.
56. Guler A, Sahin MA, Cingoz F, Ozal E, Demirkilic U, Arslan M. Can cardiac surgery be performed safely on patients with haematological malignancies. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:194–6.
57. Sommer S-P, Lange V, Yildirim C, Schimmer C, Aleksic I, Wagner C, Schuster C, Leyh RG. Cardiac surgery and hematologic malignancies: a retrospective single-center analysis of 56 consecutive patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2011;40:173–8.
58. Fecher AM, Birdas TJ, Haybron D, Pappasavvas PK, Evers D, Caushaj PF. Cardiac operations in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2004;25:537–40.
59. CARE-ICU (Critical Care Anesthesia Research Enhancing ICU) Study Group, Staab J, Cotter E, Kidd B, Wallisch WJ, Flynn BC. Review and Update: Hematologic Malignancies and Adult Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019.
60. Wu Willis, Masri Ahmad, Popovic Zoran B., Smedira Nicholas G., Lytle Bruce W., Marwick Thomas H., Griffin Brian P., Desai Milind Y. Long-Term Survival of Patients With Radiation Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation* 2013;127:1476–84.
61. Ejiofor JI, Val FR-D, Nohria A, Norman A, McGurk S, Aranki SF, Shekar P, Cohn LH, Kaneko T. The risk of reoperative cardiac surgery in radiation-induced valvular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1883–95.
62. Ghoneim A, Bouhout I, Perrault LP, Bouchard D, Pellerin M, Lamarche Y, Demers P, Carrier M, Cartier R, El-Hamamsy I. Reexamining the Role of Surgical Aortic Valve Replacement After Mediastinal Radiation Therapy. *Ann Thorac Surg* 2017;104:485–92.
63. Chang ASY, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J, Blackstone EH, Lytle BW. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:404–13.
64. Handa N, McGregor CG, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Mullany CJ, Orszulak TA, Schaff HV, Zehr KJ, Anderson BJ, Schomberg PJ, Puga FJ. Valvular heart operation in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1880–4.

65. Provenchère S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, lung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PloS One* 2017;12:e0187056.
66. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlader N, Henley SJ, Anderson RN, Firth AU, Ma J, Kohler BA, Jemal A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124:2785–800.
67. Clinicaltrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03393169>.
68. Nardi P, Pellegrino A, Pugliese M, Bovio E, Chiariello L, Ruvolo G. Cardiac surgery with extracorporeal circulation and concomitant malignancy: early and long-term results. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md* 2016;17:152–9.
69. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544–52.
70. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012;94:460–7.
71. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, Blumberg N, Spinella PC, Norris PJ, Dahmer MK, Muszynski JA, Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion (Paris)* 2018;58:804–15.
72. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano V, Adsuar A, Jiménez-Sánchez M, Corcia Y, Leal M. Influence of red blood cell transfusion on CD4+ T-helper cells immune response in patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res* 2010;164:43–9.
73. Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol Tor Ont* 2019;26:e357–66.
74. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013;110:690–701.
75. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, Médicis É de, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GMT, Cohen A, Thorpe KE, Jüni P, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;377:2133–44.

76. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, Médicis É de, Carrier FM, McGuinness S, Young PJ, Byrne K, Villar JC, Royse A, Grocott HP, Seeberger MD, Mehta C, Lellouche F, Hare GMT, Painter TW, Fremes S, Syed S, Bagshaw SM, Hwang N-C, Royse C, Hall J, Dai D, Mistry N, Thorpe K, Verma S, et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2018;379:1224–33.
77. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR* 2011;13:R64.
78. Chan J, Rosenfeldt F, Chaudhuri K, Marasco S. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. *Heart Lung Circ* 2012;21:255–9.
79. Carrascal Y, Gualis J, Arévalo A, Fulquet E, Flórez S, Rey J, Echevarría JR, Di Stefano S, Fiz L. [Cardiac surgery with extracorporeal circulation in cancer patients: influence on surgical morbidity and mortality and on survival]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:369–75.
80. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252–71.
81. Mistiaen WP, Van Cauwelaert P, Muylaert P, Wuyts F, Harrisson F, Bortier H. Effect of prior malignancy on survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1593–7; discussion 1597.
82. Sommer S-P, Lange V, Yildirim C, Schimmer C, Aleksic I, Wagner C, Schuster C, Leyh RG. Cardiac surgery and hematologic malignancies: a retrospective single-center analysis of 56 consecutive patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2011;40:173–8.
83. Selhane D. Mortalité et morbidité péri-opératoire en chirurgie cardiaque chez les patients ayant un antécédent de radiothérapie thoracique. 2017.
84. Suzuki S, Usui A, Yoshida K, Matsuura A, Ichihara T, Ueda Y. Effect of cardiopulmonary bypass on cancer prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18:536–40.
85. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechio S, La Rovere MT, Menicanti L, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. In search of the ideal risk-scoring system for very high-risk cardiac surgical patients: a two-stage approach. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:13.
86. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P,

- Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790–8.
87. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–31.
88. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ, CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565–74.
89. Berkovitch A, Guetta V, Barbash IM, Fink N, Regev E, Maor E, Vered Y, Grossman Y, Younis A, Kuperstein R, Feinberg M, Asher E, Segev A, Fefer P. Favorable Short-Term and Long-Term Outcomes Among Patients With Prior History of Malignancy Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol* 2018;30:105–9.
90. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, Shirai S, Tada N, Araki M, Takagi K, Yamanaka F, Yamamoto M, Hayashida K. Comparison of Results of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Versus Without Active Cancer. *Am J Cardiol* 2016;118:572–7.
91. Stachon P, Kaier K, Milde S, Pache G, Sorg S, Siepe M, Mühlen C von zur, Zirlik A, Beyersdorf F, Langer M, Zehender M, Bode C, Reinöhl J. Two-year survival of patients screened for transcatheter aortic valve replacement with potentially malignant incidental findings in initial body computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:731–7.
92. Dijos M, Reynaud A, Leroux L, Réant P, Cornolle C, Roudaut R, Santos PD, Lafitte S. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with radiation-induced aortic stenosis. *Open Heart* 2015;2:e000252.

## **Annexe 1 : données prospectives issues de la base de données institutionnelle**

- Variables démographiques
  - Age (années)
  - Sexe
  - Body Mass Index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>)
- Antécédents
  - Tabagisme
  - Hypertension artérielle (HTA)
  - Diabète
  - Dyslipidémie
  - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
  - Cirrhose
  - Antécédents neurologiques
  - Artériopathie périphérique (AOMI)
  - Insuffisance rénale chronique (IRC)
  - Antécédent de néoplasie
    - Délai diagnostic > 5 ans : néoplasie en rémission
    - Délai diagnostic ≤ 5 ans : néoplasie active
- Données échographiques pré opératoires
  - Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (%)
  - Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) (mmHg)
- Données biologiques pré opératoires
  - Hémoglobine (Hb) (g/dl)
  - Clairance de la créatinine selon la formule MDRD (ml/min/m<sup>2</sup>)
- EuroSCORE II <sup>42</sup>

- Données chirurgicales
  - Année de chirurgie
  - Antécédent de chirurgie cardiaque
    - Première chirurgie
    - Redux : 2<sup>e</sup> chirurgie cardiaque
    - Tridux : 3<sup>e</sup> chirurgie cardiaque
  - Endocardite aiguë : patient sous antibiotiques pour endocardite lors de la chirurgie
  - Urgence : patient programmé avant le début du prochain jour opératoire
  - État critique, au moins un des évènements suivants : tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, "mort subite" récupérée, massage cardiaque préopératoire, ventilation mécanique préopératoire, agents vasopresseurs, ballon de contre pulsion, Insuffisance rénale aiguë (anurie ou oligurie < 10 mL/h)
  - Procédure chirurgicale
    - PAC isolé
    - Procédure unique hors PAC
    - Procédure multiples :
      - 2 procédures
      - 3 procédures
  - Durée de CEC (minutes)
  - Transfusion per opératoire : administration d'un concentré de globule rouge ou plus en per opératoire
- Données de suivi
  - Mortalité à J30
  - Mortalité à J90

## Annexe 2 : classification des cancers

- Néoplasies solides
  - Colo-rectal
  - Sein
  - Prostate
  - Rein et voies urinaires
  - Hépatique et voies biliaires
  - Poumon
  - Cutané
  - Utérus et ovaires
  - Œsophage et estomac
  - Grêle endocrine
  - Autres
- Hémopathies
  - Hémopathies agressives
    - Leucémie aiguë (LA)
    - Lymphome non hodgkinien (LNH)
    - Maladie de Hodgkin
  - Hémopathies chroniques
    - Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
    - Leucémie myéloïde chronique (LMC)
    - Myélome

## Annexe 3 : avis CEERB



### HOPITAL BICHAT

46, rue Henri Huchard  
75 877 PARIS Cedex 18

### CEERB PARIS NORD

IRB00006477

Comité d'Evaluation de l'Ethique  
des projets de Recherche Biomédicale

Adresse pour toute correspondance  
[sec.ceerb@bch.aphp.fr](mailto:sec.ceerb@bch.aphp.fr)

#### Président

- Michel LEJOYEUX  
[michel.lejoyeux@bch.aphp.fr](mailto:michel.lejoyeux@bch.aphp.fr)

#### Membres

- Jean-François ALEXANDRA  
[jean-francois.alexandra@bch.aphp.fr](mailto:jean-francois.alexandra@bch.aphp.fr)
- Elie AZOULAY  
[elie.azoulay@sls.aphp.fr](mailto:elie.azoulay@sls.aphp.fr)
- Frédéric BRETAGNIOL  
[frederic.bretagnol@bjn.aphp.fr](mailto:frederic.bretagnol@bjn.aphp.fr)
- Yves CASTIER  
[yves.castier@bch.aphp.fr](mailto:yves.castier@bch.aphp.fr)
- Nathalie CHARNAUX  
[nathalie.charnaux@jvr.aphp.fr](mailto:nathalie.charnaux@jvr.aphp.fr)
- Christine DOSQUET  
[christine.dosquet@sls.aphp.fr](mailto:christine.dosquet@sls.aphp.fr)
- Géraldine FALGARONE  
[g.falgarone@avc.aphp.fr](mailto:g.falgarone@avc.aphp.fr)
- Antoine GUEDENEY  
[antoine.guedeney@bch.aphp.fr](mailto:antoine.guedeney@bch.aphp.fr)
- Jean GUGLIELMINOTTI  
[jean.guglielminotti@bch.aphp.fr](mailto:jean.guglielminotti@bch.aphp.fr)
- Michel KALAMARIDES  
[michel.kalamarides@bjn.aphp.fr](mailto:michel.kalamarides@bjn.aphp.fr)
- Hawa KEITA-MEYER  
[hawa.keita@lmr.aphp.fr](mailto:hawa.keita@lmr.aphp.fr)
- Matthieu LEGRAND  
[matthieu.legrand@lrb.aphp.fr](mailto:matthieu.legrand@lrb.aphp.fr)
- Dan LONGROIS  
[dan.longrois@bch.aphp.fr](mailto:dan.longrois@bch.aphp.fr)
- Dominique LUTON  
[dominique.luton@bch.aphp.fr](mailto:dominique.luton@bch.aphp.fr)
- Claire MACABIAU  
[claire.macabiau@noos.fr](mailto:claire.macabiau@noos.fr)
- Laurent MANDELBROT  
[laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr](mailto:laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr)
- Marie-Rose MORO  
[marie-rose.moro@cch.aphp.fr](mailto:marie-rose.moro@cch.aphp.fr)
- Gérard REACH  
[gerard.reach@avc.aphp.fr](mailto:gerard.reach@avc.aphp.fr)
- Alain SAUVANET  
[alain.sauvanet@bjn.aphp.fr](mailto:alain.sauvanet@bjn.aphp.fr)
- Philippe SOYER  
[philippe.soyer@lrb.aphp.fr](mailto:philippe.soyer@lrb.aphp.fr)
- Anne THONII  
[aumonerie.avicenne@avc.aphp.fr](mailto:aumonerie.avicenne@avc.aphp.fr)



BICHAT - CLAUDE BERNARD

Pr Bernard IUNG  
Département de Cardiologie  
HOPITAL BICHAT

March 19, 2015

**Subject : N° 15-013** : Evaluation of post-operative morbidity and mortality of interventions of cardiac surgery performed in Bichat Hospital.

Dear Colleague,

The “Comité d'Evaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale (CEERB) Paris Nord” (Institutional Review Board -IRB 00006477- of HUPNVS, Paris 7 University, AP-HP), has reviewed and approved the research project entitled «Evaluation of post-operative morbidity and mortality of interventions of cardiac surgery performed in Bichat Hospital» (Pr Bernard IUNG, principal investigator) in 2015. This approval covers the entire period during which the project will be developed until its completion.

Yours sincerely,

Pr. Michel LEJOYEUX  
Chair of the Institutional Review Board (IRB)

## Annexe 4 : déclaration CNIL



RÉCÉPISSÉ

### DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

**1865399 v 0**

du 09 juin 2015

Monsieur IUNG Bernard  
HOPITAL BICHAT  
DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE  
46 RUE HENRI HUCHARD  
75018 PARIS

#### A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

#### Organisme déclarant

**Nom :** HOPITAL BICHAT

**Service :** DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE

**Adresse :** 46 RUE HENRI HUCHARD

**Code postal :** 75018

**Ville :** PARIS

**N° SIREN ou SIRET :**

750712184 00201

**Code NAF ou APE :**

8610Z

**Tél. :** 0140258884

**Fax. :** 0140258797

#### Traitement déclaré

**Finalité :** ETUDE SCIENTIFIQUE POUR PUBLICATION DANS UNE REVUE MEDICALE

Fait à Paris, le 09 juin 2015  
Par délégation de la commission

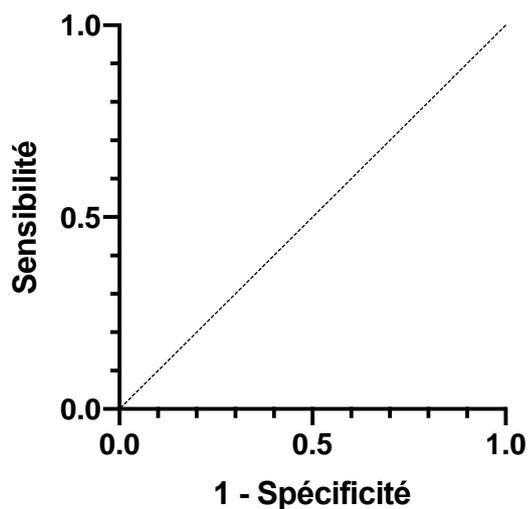
Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

## Annexe 5 : statut vital à J90 selon le type de cancer

Type de cancer	Vivant à J90	Décès à J90
	(n= 836)	(n= 94)
<b>Tumeur solide</b>	<b>744 (89%)</b>	<b>83 (88%)</b>
- Sein	171 (20%)	16 (17%)
- Prostate	168 (20%)	18 (19%)
- Colo-rectal	99 (12%)	14 (15%)
- Rein-Voies urinaires	68 (8%)	9 (10%)
- Hépatique-Voies biliaires	51 (6%)	4 (4%)
- Poumon	46 (6%)	3 (3%)
- Cutané	38 (5%)	9 (10%)
- Utérus-Ovaires	41 (5%)	3 (3%)
- Œsophage-Estomac	19 (2%)	0 (0%)
- Grêle endocrine	8 (1%)	4 (4%)
- Autres	33 (4%)	3 (3%)
<b>Hémopathies</b>	<b>92 (11%)</b>	<b>11 (12%)</b>
- LA-LNH-Hodgkin	39 (5%)	2 (2%)
- LLC-LMC-Myélome	53 (6%)	9 (10%)

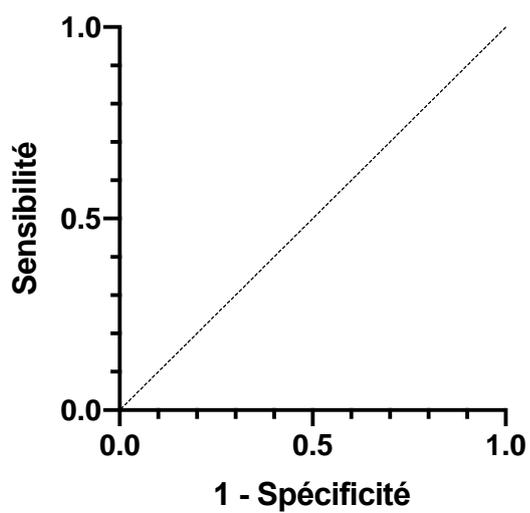
## Annexe 6 : discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J30

Courbe ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à J30 dans le groupe sans antécédent de néoplasie



AUC	IC 95
0,72	[0,71-0,74]

Courbe ROC discrimination de l'EuroSCORE II sur la mortalité à 30 dans le groupe avec antécédent de néoplasie



AUC	IC 95
0,68	[0,65-0,71]

## Impact du cancer sur la mortalité à court terme après chirurgie cardiaque

**Introduction.** L'objectif était d'analyser l'association entre un antécédent de néoplasie et la mortalité à J90 après chirurgie cardiaque avec CEC. **Matériel et méthodes.** Nous avons réalisé une étude monocentrique observationnelle à partir d'une base de données institutionnelle prospective. L'antécédent de cancer était identifié en préopératoire et les données liées au cancer étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers d'hospitalisation. La mortalité à J90 était comparée entre les patients avec ou sans antécédent de cancer en utilisant un modèle de Cox univarié puis ajustée par un modèle de Cox multivarié. **Résultats.** Entre 2005 et 2017, 12143 patients ont été admis pour une chirurgie cardiaque avec CEC dont 39% (n=4681) de pontages aorto-coronariens. L'EuroSCORE II médian était de 3,1 [1,5-6,4]. Au total, 930 patients (7,7%) avaient un antécédent de néoplasie dont 469 (50%) diagnostiquée moins de 5 ans avant la chirurgie ; 103 (11%) étaient atteints d'une hémopathie et 825 (89%) d'un cancer solide. La mortalité à J90 était significativement plus élevée chez les patients porteurs de néoplasie : 94/930 (10%) contre 814/11203 (7%) (HR = 1,34 [1,08-1,66],  $p < 0,01$ ). Après ajustement, un antécédent de néoplasie n'était pas associé à une surmortalité à J90 (aHR = 1,12 [0,90-1,39]  $p = 0,33$ ). **Conclusion.** Les patients avec un antécédent de cancer avaient une mortalité à J90 plus élevée mais il n'y avait pas de différence après ajustement. D'après nos résultats, un antécédent de néoplasie isolé ne devrait pas être une contre-indication à une chirurgie cardiaque. L'impact d'un cancer sur la mortalité à long terme après chirurgie cardiaque nécessite d'autres investigations.

Mots clés : Tumeurs, Procédure de chirurgie cardiaque, Circulation extra corporelle, Analyse de survie, Mortalité, Base de données, Pontage aortocoronarien, Implantation de valve prothétique cardiaque

## Outcome after cardiac surgery in patients with cancer: an observational study

**Objective.** The aim of this study was to analyze the association between a history of cancer and 90-day mortality following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Material and methods.** An observational monocentric study with data collected from a prospective institutional database was conducted. History of cancer was preoperatively identified, and relevant information was retrospectively collected from medical records. Ninety-day survival of patients with and without cancer was compared using a univariate Cox model and then adjusted using a multivariable Cox model. **Results.** Between 2005 and 2017, 12143 patients underwent cardiac surgery with CPB including 4681 (39%) isolated coronary artery bypass surgery. Median EuroSCORE II was 3.1 [IQR:1.5-6.4]. Nine hundred thirty patients (7.7%) had a diagnosis of cancer out of which 469 (50%) were diagnosed  $\leq 5$  years before the index surgery; 103 (11%) patients had hemopathy and 825 (89%) solid cancers. The 90-day mortality was significantly higher among patients with cancer: 94/930 (10%) vs 814/11203 (7%) (HR = 1.34 [1.08-1.66],  $p < 0.01$ ). After adjustment, a diagnosis of cancer was not associated with 90-day mortality (aHR = 1.12 [0.90-1.39]  $p = 0.33$ ). **Conclusions.** After cardiac surgery with CPB, patients with a history of cancer had a higher unadjusted 90-day mortality rate but after adjustment there was no longer association between cancer and 90-day mortality. Based on our results a history of cancer should not be a contraindication for cardiac surgery with CPB. The effect of cancer on long-term mortality after cardiac surgery requires further research.

Keywords: Neoplasms, Cardiac surgical procedures, Cardiopulmonary bypass, Survival analysis, Mortality, Database, Coronary artery bypass, Heart valve prosthesis implantation

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06