



**L'EFFET DU TEMPS ENTRE
RADIOCHIMIOThERAPIE ET LA CHIRURGIE
DANS LE CANCER DU RECTUM**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Mohamed Lemine Beillaoui

Né le 31 Décembre 1987 à Nouakchott

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : CHIRURGIE GENERALE

Sous la direction de :

Professeur : BENJELLOUN EL BECHIR

Pr Abdelmalek OUSADDEN
Professeur de l'enseignement Supérieur
Responsable du Service de Chirurgie A
Hôpital des Spécialités
Centre Hospitalier Universitaire Hassan II
Fès

Session Juin 2022

PLAN

ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	6
II. PATIENTS ET METHODES	7
A) TYPE DE L'ETUDE.....	8
B) SELECTION DES PATIENTS	8
1°CRITERE D'INCLUSION	8
2°CRITERE D'EXCLUSION.....	8
3°SCHEMA DU TRAVAIL.....	9
C) ANALYSE STATISTIQUE.....	9
III. RESULTAT.....	10
IV. DISCUSSION.....	26
V. RESUME :	35
VI. CONCLUSION	37
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	39

ABREVIATIONS

CCR : cancer colorectale

RCC : radio chimiothérapie concomitante

SCRT : radiothérapie de courte durée

pCR : Réponse complète pathologique

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé mondiale. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein [1].

Le cancer du rectum représente environ un tiers des CCR. Il occupe la deuxième place en cancérologie digestive au Maroc.

Le traitement du cancer du rectum était exclusivement chirurgical (résection antérieure et amputation abdomino-périnéale) avec de nombreuses complications à l'instar des incontinences anales et récurrences locales [2,3].

La description de l'exérèse totale du méso-rectum par Heald RJ et al. [4] en 1982, a permis une réduction des récurrences locales, et une amélioration de la survie globale [3,5].

L'introduction dans l'arsenal thérapeutique de la radiothérapie néo-adjuvante a révolutionné la prise en charge du cancer du rectum [6], avec une nette diminution des récurrences locorégionales et son association avec une chimiothérapie concomitante a permis non seulement une régression du stade tumoral ,mais aussi une réponse pathologique complète dans approximativement 8 à 30 % des cas et permet pour les tumeurs localement avancées d'améliorer le taux de résection R0 [7].

Par ailleurs, la constatation de la réponse complète a poussé les auteurs à rechercher les facteurs susceptibles de prédire, la survenue de cette stérilisation après traitement néo adjuvant du cancer du rectum [8,9].

Parmi ces facteurs le délai entre la fin de la radio-chimiothérapie et la chirurgie qui est variable allant de 6 à 12 semaines, plusieurs études ont montrés que plus on retarde la chirurgie plus aura des bénéfices et la réponse de la radiothérapie est meilleure [10].

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les résultats de la chirurgie du cancer du rectum en fonction du délai après la radio-chimiothérapie concomitante.

Les principaux paramètres étudiés seront la survie globale et la survie sans récurrence.

PATIENTS

ET METHODES

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 09 ans allant du mois janvier 2011 au mois du décembre 2020.

2. Population cible

Cette étude concerne 152 patients opérés pour cancer du rectum au service de chirurgie viscérale A au CHU HASSAN II de Fès, a noté un total de 246 patients hospitalisés au service pour cancer du rectum, parmi eux les gens qui n'ont pas remplies les critères d'inclusion.

3. Critère d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients opérés et réséqués au sein de notre service de chirurgie viscérale A du CHU HASSAN II de Fès, après un schéma de radio-chimiothérapie concomitante.

4. Critère d'exclusion

Ils sont exclus : Les patients non opérés

Les patients opérés mais n'ayant que radiothérapie exclusive.

Les tumeurs non résecable.

Les patients qui ont refusés la chirurgie.

Dossier incomplet

Les malades pour lesquels le diagnostic du cancer du rectum a été fait mais non traités au sein de notre service.

5. Source de données :

- Registre des malades entrants.
- Le système informatique Hosix.

B. Méthodologie

1. Analyse statistique

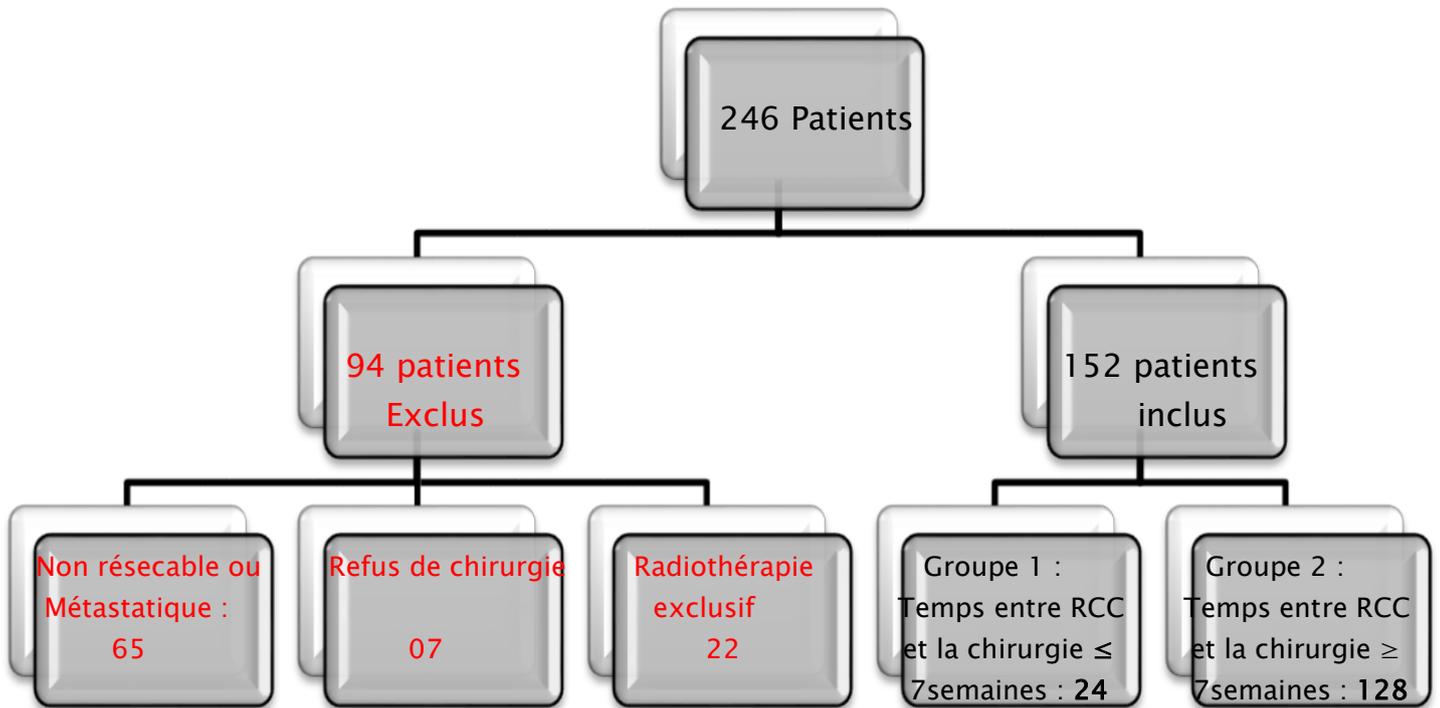
Le logiciel utilisé pour la saisie des données était l'Excel et celui pour l'analyse statistique était le SPSS 20.0 Les comparaisons de moyennes et des pourcentages ont été faites à l'aide des tests statistiques de Student pour les variables quantitatives.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

2. Fiche d'exploitation

On a employé une fiche d'exploitation détaillée utilisé lors d'une étude analytique du cancer du rectum au service

C- schéma de l'étude :



RESULTATS

I. Les données épidémiologiques :

La population étudiée (n= 152) a été répartie en deux groupes :

- Le groupe de patients ayant un intervalle de moins ou égale de 7 semaines entre RCC et la chirurgie (n=24).
- et le second ayant un intervalle plus de 7 semaines (n=128).

A) L'âge :

L'âge compris entre 23 et 86 ans, avec un âge moyen 58,71 et 56,62 ans dans ces deux groupes il n'y a pas de différence significative (p=0,3).

Intervalle entre RCC et la chirurgie	Age du patient		
	Moyenne	N	Ecart type
moins ou égale de 7 semaines	58,71	24	13,598
plus de 7 semaines	56,62	128	14,395
<u>Total</u>	<u>56,95</u>	<u>152</u>	<u>14,249</u>

Tableau 1 : Age moyen dans les deux groupes.

B) le sexe :

Il y avait 12 hommes et 12 femmes soit 50% dans le groupe de moins ou égale de 7 semaines pour les deux sexes, contre 67 hommes soit 52,3% et 61 femmes soit 47,7% dans le groupe de plus 7 semaines. Sexe ratio 1,3 homme. Pas de différences significatives dans les deux groupes.

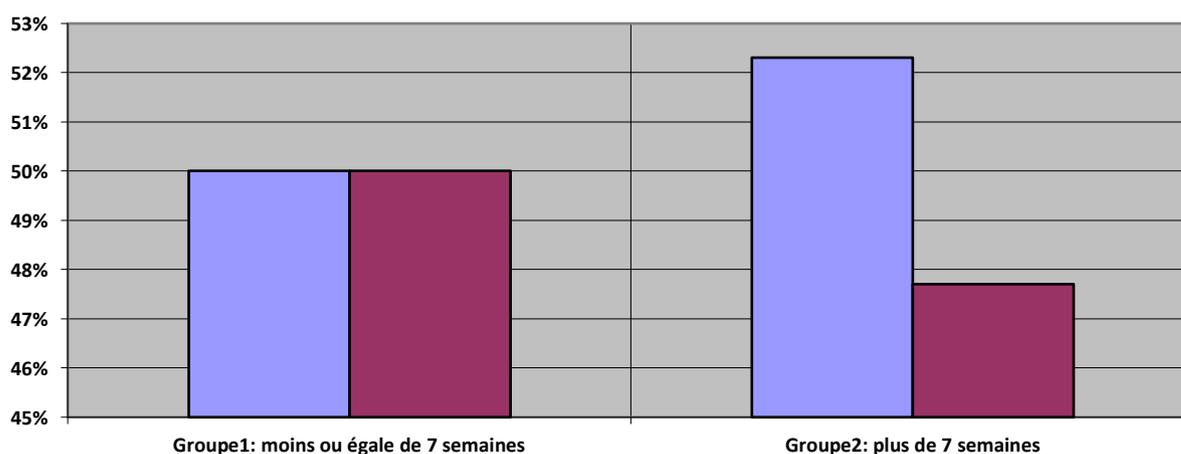


Figure 2 : Répartition des cas selon le sexe dans les deux groupes.

II. L'étude clinique :

A) délai diagnostic :

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte du cancer est très variable. Dans notre série, nous avons constaté que la majorité de nos patients 62,5% malades ont consulté dans un délai inférieur à 6 mois. Le délai moyen était de 7 mois (avec un maximum de 24 mois et un délai minimum de 1 mois).

B) ATCD :

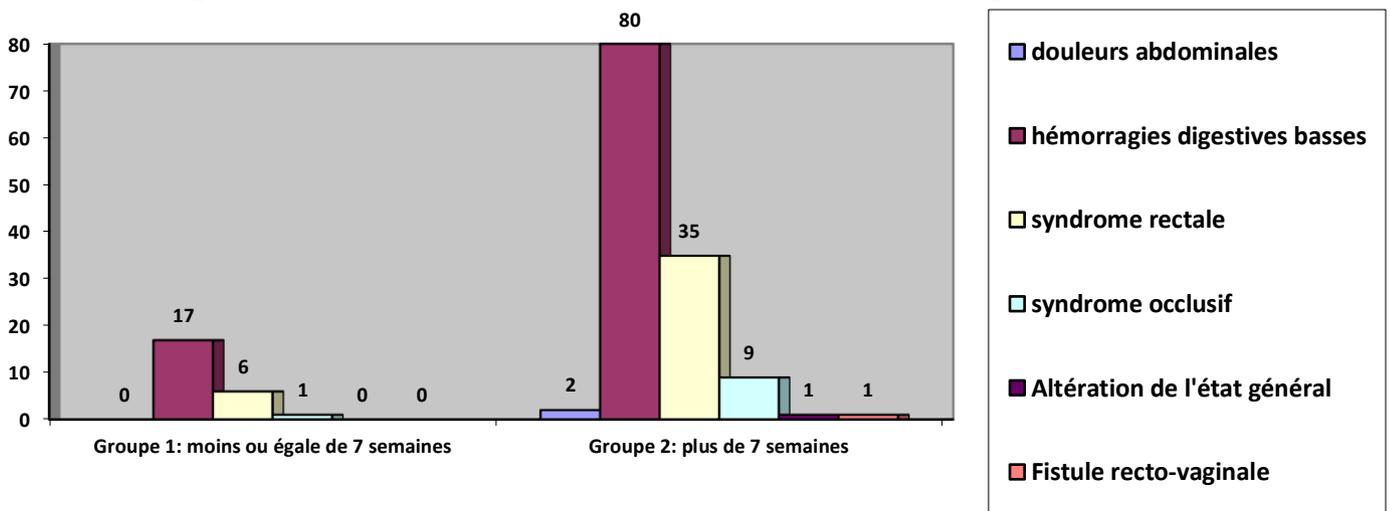
Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant : Les antécédents familiaux de cancer colorectal sont retrouvés chez 4,1 et 6,4% respectivement dans le groupe 1 et le groupe 2.

Antécédentes du patient			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	Sans antécédents	Effectif	16 (66,7%)	83 (64,8%)
	Antécédents familiaux	Effectif	1 (4,1%)	8 (6,4%)
	Antécédents chirurgicaux	Effectif	2 (8,3%)	20 (15,6%)
	Comorbidité (HTA, Diabète, Cardiopathies)	Effectif	5 (20,9%)	14 (10,9%)
	Autres	Effectif	0 (0%)	3 (2,3%)
Total		Effectif	24	128

Tableau 2 : Répartitions selon la comorbidité et les antécédents de patients.

C) Signes cliniques révélateurs :

L'hémorragie digestive basse représentait le motif le plus fréquent de révélation du cancer du rectum (70,8% vs 62,2%) dans les deux groupes. Le cancer du rectum a été révélé par une complication (occlusion) 4,1% versus 7,1% dans le groupe 1 et 2. Un seul cas de fistule recto vaginale a été rapporté dans groupe 2. Pas de différence significative entre deux groupes. Les différents signes cliniques notés dans cette étude sont résumés : Figure 3 ci-dessous.



D) L'état général initial :

Selon le score de l'OMS : La majorité des patients étaient en bon état général avec des scores OMS 0,1 chez presque totalité de deux groupes de patients (100% vs 93,2%), OMS 3 a retrouvé chez 3 patients dans le groupe 2.

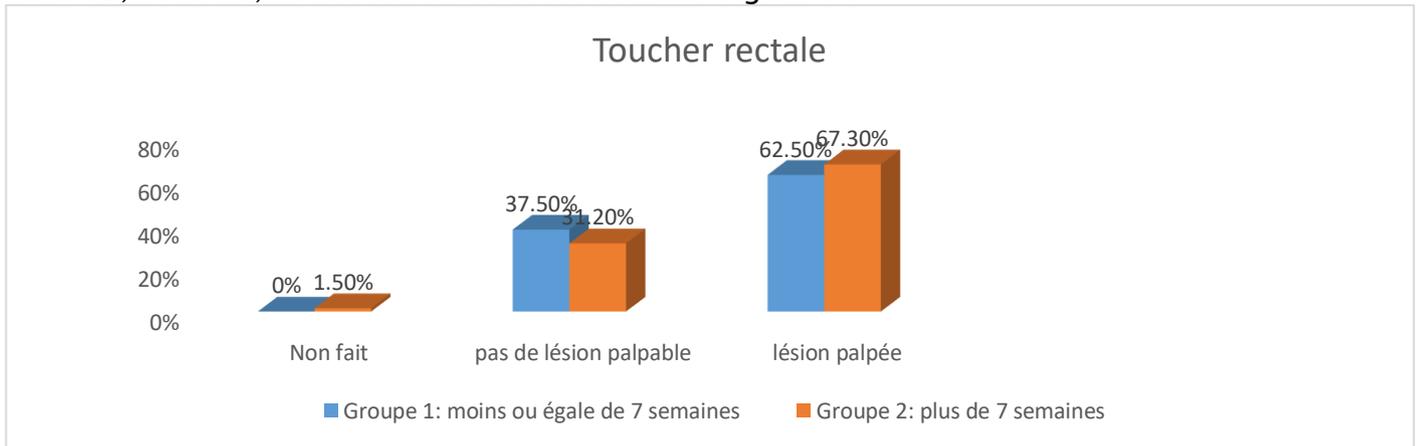
			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			moins ou égale de 7 semaines	plus de 7 semaines
OMS du patient	OMS à 0	Effectif	12 (50%)	51 (39,8%)
	OMS à 1	Effectif	12 (50%)	68 (53,1%)
	OMS à 2	Effectif	0 (0%)	6 (4,7%)
	OMS à 3	Effectif	0 (0%)	3 (2,3%)
Total		Effectif	24	128

Tableau 3 : Répartition des malades en fonction de l'état général initial

III. Le diagnostic :

A) Le toucher rectal :

Systématique chez tous les malades avant le début du traitement néo adjuvant. Le toucher rectal fait une partie intégrante de l'examen clinique, on a trouvé une lésion tumorale au toucher rectal chez 62,5% vs 67,3% cas des cancers du rectum. Figure 4 :



B) La rectoscopie : La rectoscopie a été réalisée chez tous les cas de notre série. Elle a permis de préciser plusieurs caractéristiques sémiologiques de la tumeur.

➤ **Siège de la tumeur par rapport à la marge anale :**

Dans notre série on a noté une nette prédominance de la localisation tumorale du bas rectum chez 52,2% vs 54,1% des cas, suivie par celle du moyen rectum chez 25% des cas.

			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			moins ou égale de 7 semaines	plus de 7 semaines
Distance à la MA en cm	Bas du rectum (Inférieur à 5cm)	Effectif	13 (54,1%)	67 (52,2%)
	Moyen du rectum (Entre 5 et 10 cm)	Effectif	10 (41,7%)	49 (38,4%)
	Haut du rectum (Supérieur à 10cm)	Effectif	1 (4,2%)	12 (9,4%)
		Effectif total	24	128

Tableau 4 : Répartition des malades selon le siège de la tumeur sur le rectum

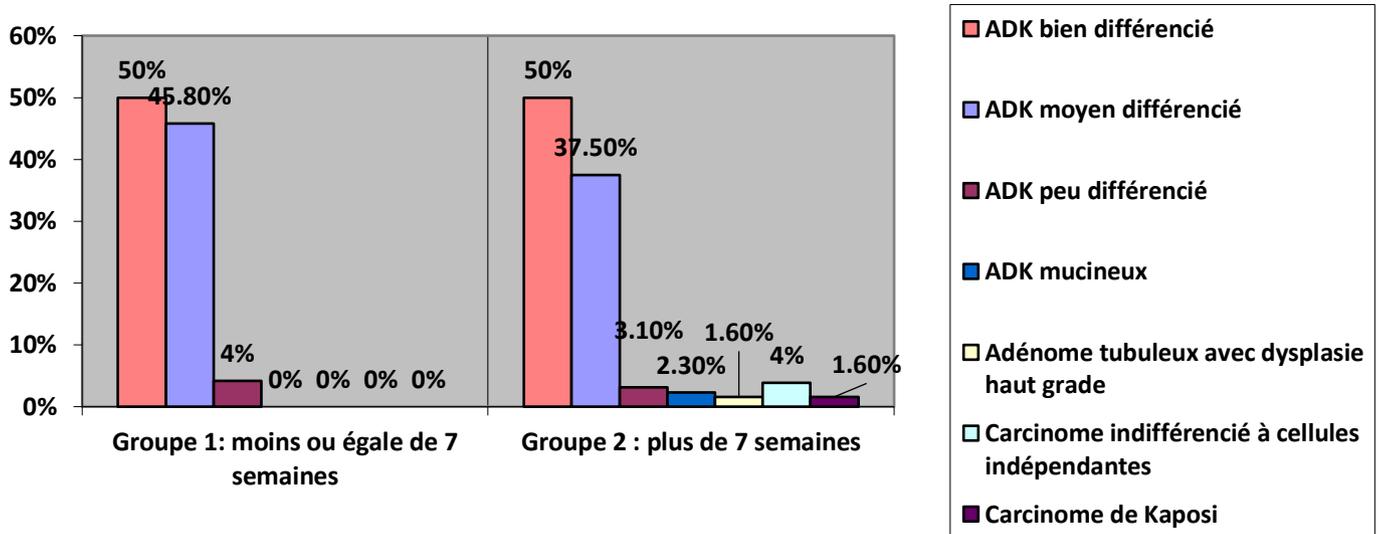
➤ **Aspect macroscopique :**

Les aspects macroscopiques retrouvés étaient presque en totalité ulcéro-bourgeonnant 100% vs 96,8% respectivement dans deux groupes.

➤ **Histologie :**

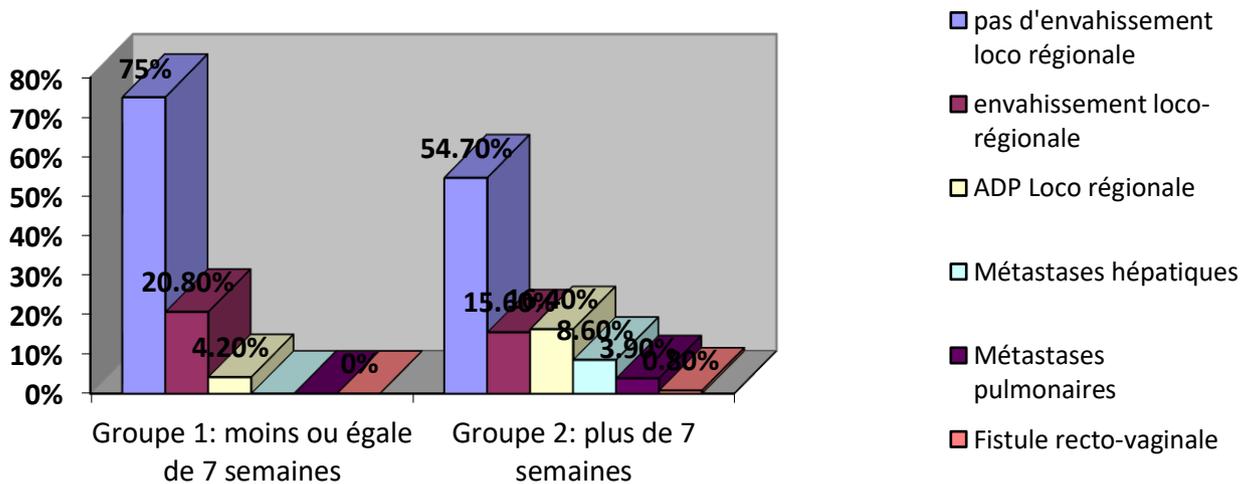
L'étude histologique des biopsies effectuées lors de la rectoscopie ou de la coloscopie ont permis d'affirmer le type histologique, et de préciser la différenciation tumorale. L'ADK lieberkuhnien est le type histologique le plus fréquent retrouvé chez 76 cas (91,50%).

Figure 5 : Les types histologiques à la biopsie



B) TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM pratiquée chez tous nos malades, elle a permis de visualiser la tumeur sous forme d'un épaissement pariétal. Figure 6 : Les résultats du bilan d'extension locorégional et général de nos malades dans les deux groupes de l'étude.



D) les marqueurs tumoraux :

➤ Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et CA 19-9 était réalisé et retrouvé négative dans 80,3% versus 83,3% dans le groupe 1 et 2 de l'étude. Pas de différence significatif entre les deux groupes.

IV. Le traitement :

A) Traitement néo adjuvant :

Un traitement néoadjuvant à base de radio-chimiothérapie était indiqué chez tous nos patients. Pour ce qui la radiothérapie : le tableau 5 : les différents protocoles utilisés.

Protocoles de Radiothérapies			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	protocole long	Effectif	17 (70,8%)	101 (78,9%)
	protocole intermédiaire	Effectif	7 (29,2%)	25 (19,5%)
	Protocole court	Effectif	0 (0%)	2 (1,6%)
Total		Effectif	24	128

B) Le délai entre la radio chimiothérapie et la chirurgie :

La médiane du délai entre la RCT et la chirurgie était de 12.5 semaines (entre 6 et 14S).

Tableau 07 : répartition des malades en fonction du délai entre la radiothérapie et la chirurgie.

Groupes en fonction de l'intervalle		Délais entre RCC et Chirurgie en semaines
Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Moyenne	6,33
	N	24
	Ecart type	1,129
Groupe 2 : plus de 7 semaines	Moyenne	13,31
	N	128
	Ecart type	7,322
Total	Moyenne	12,21
	N	152
	Ecart type	7,198

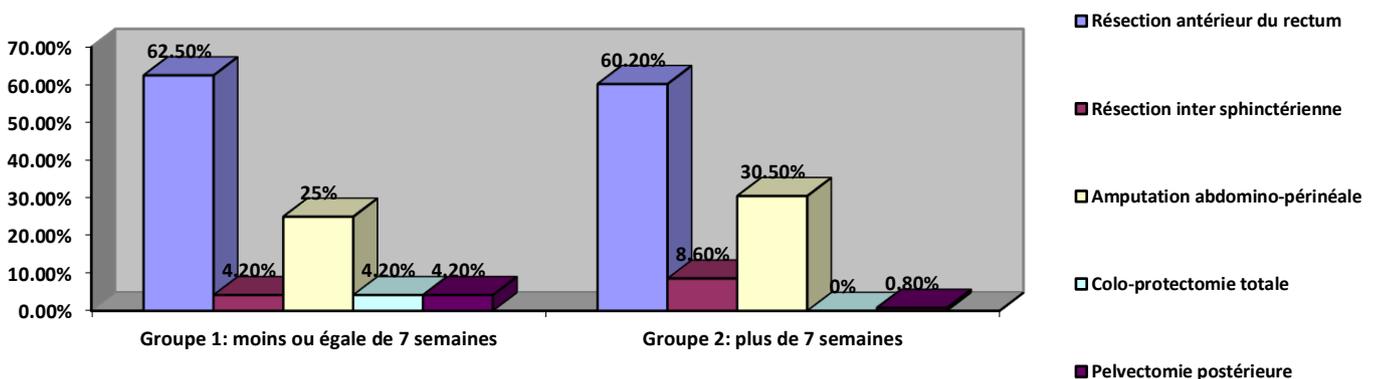
C) Traitement chirurgical :

Tous les patient de notre série sont étai s opéré et la tumeur a étai s jugé résecable chez eux.

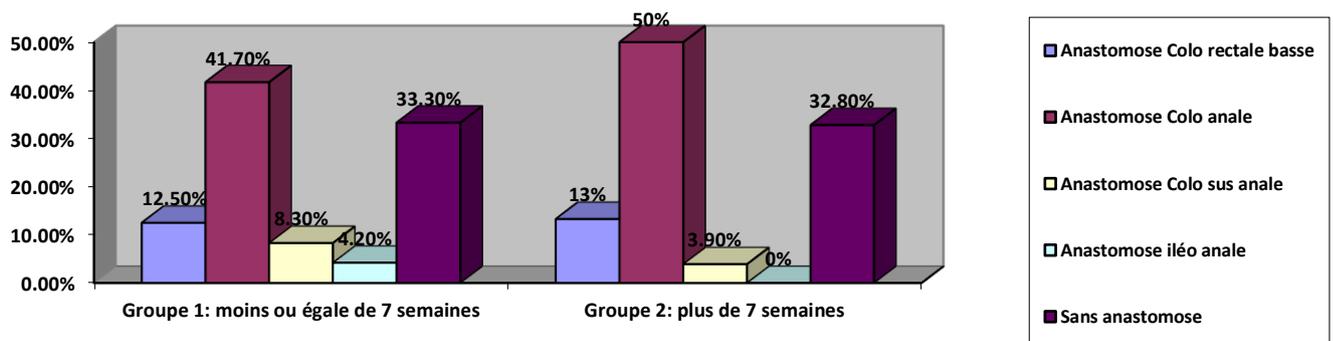
- Type de chirurgie : la chirurgie conservatrice représente 66,7% dans le groupe dont l'intervalle ≤ 7 semaines contre 68,8% dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines.

Type de chirurgie			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			moins ou égale de 7 semaines	plus de 7 semaines
chirurgie conservatrice	Effectif	16	88	
		66,7%	68,8%	
chirurgie radicale	Effectif	8	40	
		33,3%	31,2%	
Total		24	128	

- Type de résection : Tous nos malades ont eu une chirurgie à visée curative selon les modalités suivantes. Figure 7 : Répartition des malades selon les types de résection



- Type d'anastomose : Chez les patients qui ont eu un traitement conservateur, les différents types d'anastomose effectuée sont représentés dans la figure 8.



➤ Type de stomie : représentés dans le tableau suivant 08 :

Type de stomie			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	Iléostomie ou colostomie de protection	Effectif	16 (66,7%)	86 (67,21%)
	Sans iléostomie de protection	Effectif	1 (4,1%)	3 (2,3%)
	Colostomie ou iléostomie définitive	Effectif	7 (29,2%)	39 (30,5%)
Total		Effectif	24	128

➤ Temps opératoire : le délai moyen en heures du geste opératoire était le même dans les deux groupes de l'étude : 5,6+/- 1,03 vs 5,83+/- 1,32. Pas de différence significative.

➤ Conversion en laparotomie : le tableau 9 : résultats en fonction de la voie d'abord

Conversion en laparotomie			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	Non	Effectif	17 (70,8%)	87 (68,0%)
	Conversion à cause : difficulté de la dissection du pelvis ou autres...	Effectif	2 (8,4%)	19 (14,8%)
	laparotomie d'emblée	Effectif	5 (20,8%)	22 (17,2%)
Total		Effectif	24	128

D) Traitement adjuvant :

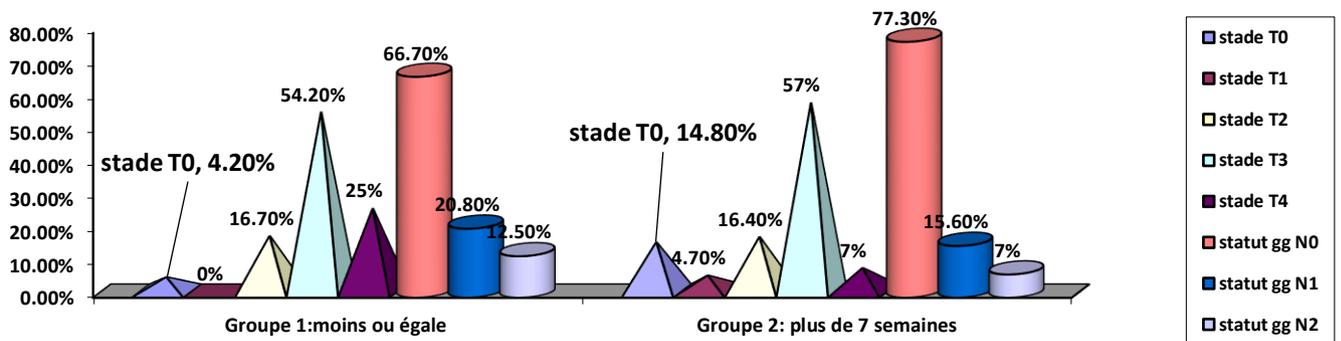
Dans notre série, 65,2% de patients dans le groupe ont bénéficié d'un traitement postopératoire à base de chimiothérapie versus 43,8% des malades de groupe 2. Tableau 10 : Répartition des malades selon le traitement adjuvant.

Chimiothérapie adjuvant			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	oui	Effectif	15 (65,2%)	56 (43,8%)
	non	Effectif	9 (34,8%)	72 (56,3%)
Total		Effectif	24	128

VI. Les données anatomopathologiques de la pièce opératoire :

Toutes les pièces résectionnées ont été acheminées au laboratoire d'anatomopathologie.

- Sur le plan histologique : Il s'agissait dans 100% vs 90,5% respectivement dans le groupe 1 et 2 des cas d'un adénocarcinome lieberkuhnien confirmé par les biopsies et la lecture définitive de la pièce de résection.
- La stadification TNM : T0 chez 1 soit 4,2% dans le groupe avec l'intervalle entre RCC et la chirurgie moins de 7 semaines alors dans le groupe 2 avec l'intervalle plus de 7 semaines T0 représente 14,8% des malades. différences significatives dans les deux groupes $p=0,049$. Figure 9 : les résultats selon la classification TNM



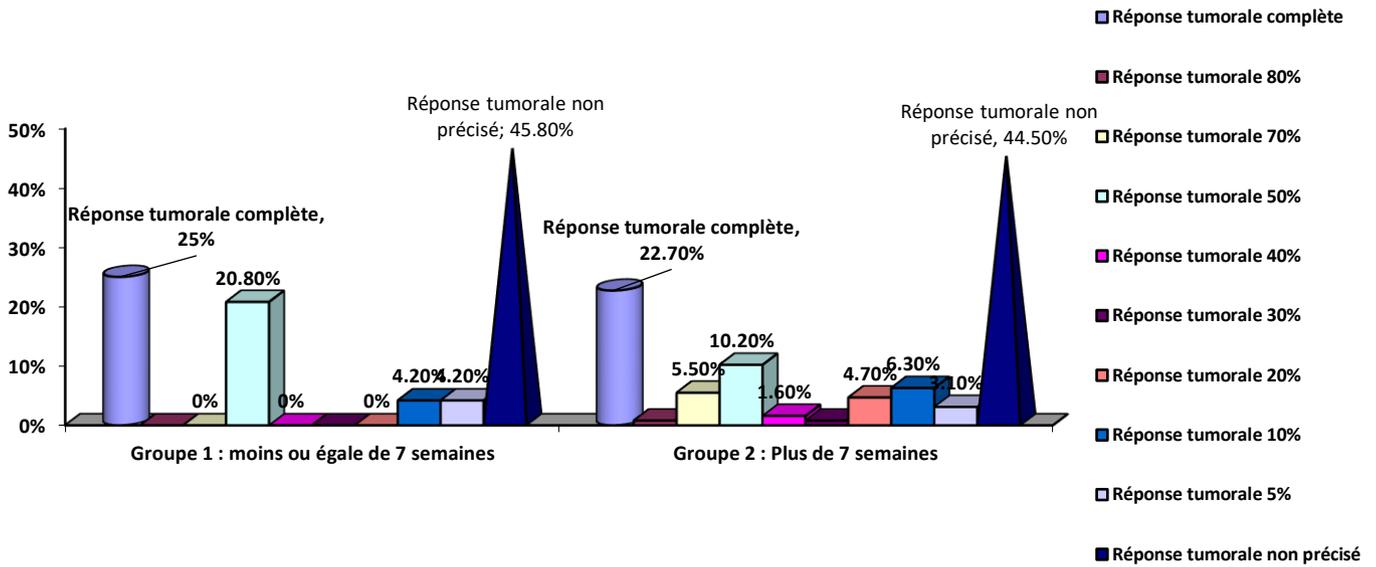
- Les marges de résection chirurgicales : Les résections R0 étaient effectuées chez 120 patients soit 93,8% et R2 chez 2 patients soit 1,6% dans le groupe qui ont un intervalle entre RCC et la chirurgie plus de 7 semaines contre 19 R0 soit 79,2% et 2 R2 soit 8,3% dans le groupe de moins de 7 semaines d'intervalle entre RCC et la chirurgie. La différence est significative ($p=0,05$).

Limites de résection			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
Résection R0	Effectif	19 (79,2%)	120 (93,8%)	
Résection R1	Effectif	3 (12,5%)	6 (4,7%)	
Résection R2	Effectif	2 (8,3%)	2 (1,6%)	
Total		24	128	

- La marge latérale : Dans 20 pièces (83,3%) dans le groupe 1 contre 117 pièces (91,4%) dans me groupe 2 la clairance a été mesurée supérieur à 1 mm. Pas de différence significative.
- Les embolies vasculaires et les engainements périnerveux : étaient retrouvées les deux dans seul cas dans le groupe qui ont un intervalle plus de 7 semaines entre RCC et la chirurgie. Pas différence significatif entre les deux groupes de l'étude.

- La réponse histologique : pas de différence significative dans les deux groupes de l'étude à propos le taux de réponse tumorale complète (25% contre 22,7%).

Figure 10 : répartition des malades en fonction de la réponse histologique.



VIII. Les suites opératoires :

- A) **Complications post opératoires :** les complications majeurs (péritonites, fistules digestives, abcès intra abdominales..) retrouvées chez 16,7% de patients du groupe 1 dont l'intervalle moins ou égale de 7 semaines contre 3,9% dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines. Il y a une différence significative dans les deux groupes ($p= 0,011$).

Le Tableau 11 montre les types de complications post opératoires.

Complications post opératoires			Intervalle entre RCC et la chirurgie	
			Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Groupe 2 : plus de 7 semaines
	Complications majeurs	Effectif	4 (16,7%)	5 (3,9%)
	Complications mineurs	Effectif	0 (0%)	18 (14,1%)
	Pas de complications post opératoires	Effectif	20 (83,3%)	9 (82,0%)
Total		Effectif	24	128

B) Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation est de 27 jours +/- 12 dans le groupe dont l'intervalle entre RCC et la chirurgie moins ou égale de 7 semaines et 28 jours +/- 13 dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines. La différence entre les deux groupes est non significative.

C) Mortalité post opératoire : mortalité post opératoire retrouvé est de 4,2% dans le groupe dont l'intervalle ≤ 7 semaines alors que dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines 2,3%, la différence non significatif ($p= 0,609$).

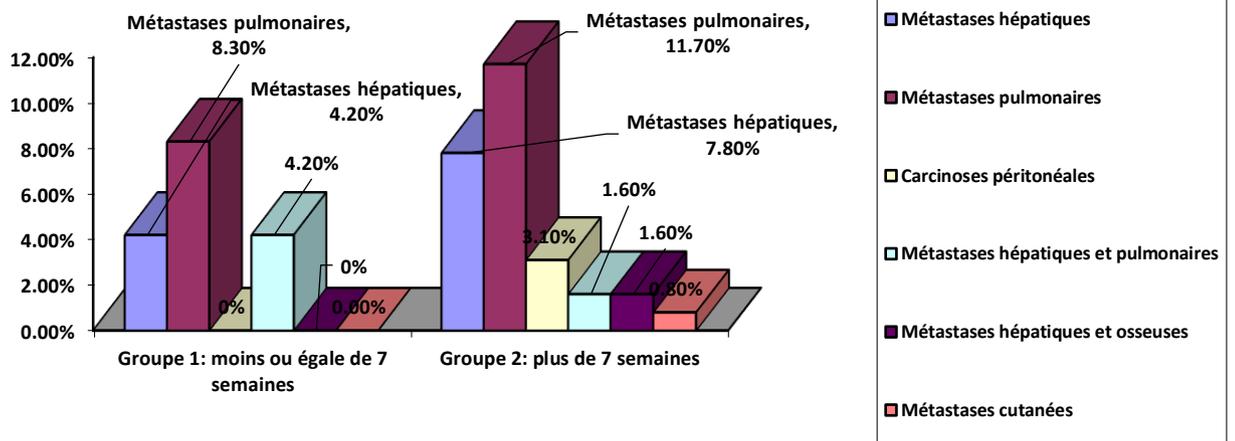
			Mortalité post opératoire	Total
Intervalle entre RCC et la chirurgie	Groupe 1 : moins ou égale de 7 semaines	Effectif	1	24
			4,2%	100,0%
	Groupe 2 : plus de 7 semaines	Effectif	3	128
			2,3%	100,0%

IX. Le recul :

Le recul moyen était de 46,21 mois dans le groupe dont l'intervalle moins ou égale de 7 semaines contre 28,49 mois dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines. La différence est significative ($p=0,01$).

A) la Survenue de récurrences : récurrences a été retrouvés chez 3 malades soit 12,5% dans le groupe dont l'intervalle entre RCC et la chirurgie moins ou égale de 7 semaines contre 6 malades soit 4,3% dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines. Pas de différence significative entre les deux groupes.

B) Les Localisations de métastases : Le Figure : répartitions des métastases selon leurs localisations dans chaque groupe de l'étude.



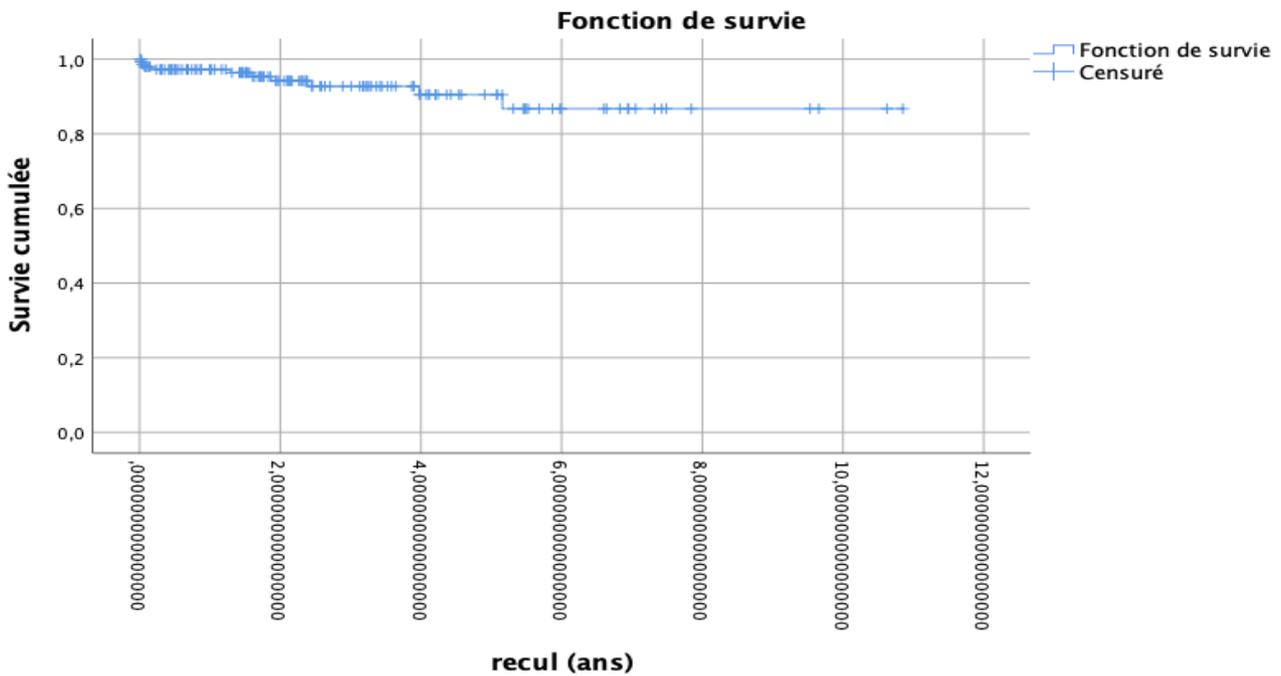
C) La survie selon Kaplan et Meir :

Deux groupes se sont imposés dans notre étude comparative : le groupe ayant eu intervalle moins ou égale de 7 semaines entre RCC et la chirurgie, et le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines.

En se basant sur les méthodes de survie de Kaplan–Meir, nous avons comparé les probabilités cumulatives d'un suivi avec contrôle de 3ans de survie globale, survie sans récurrences, au sein de chacun des deux groupes.

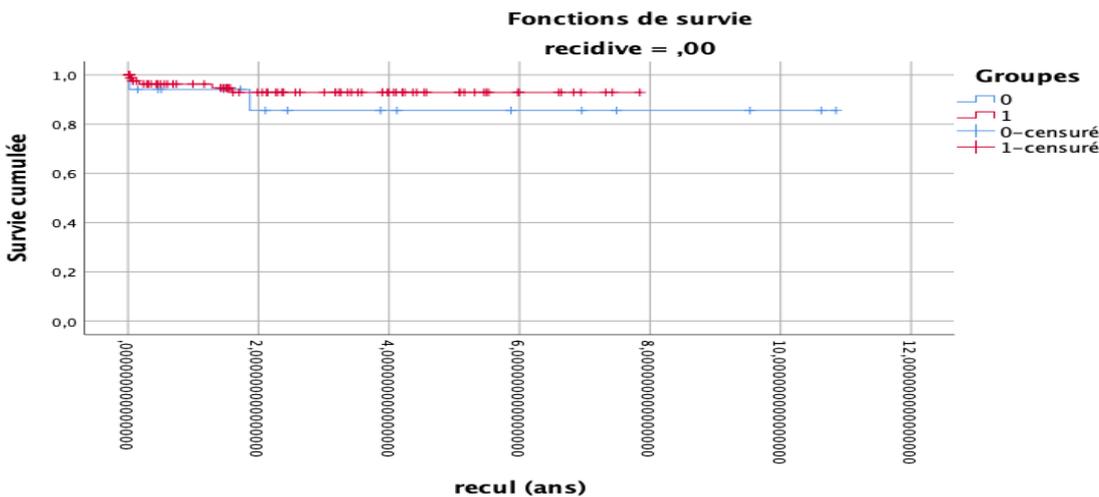
La durée du suivi a été calculée à partir du moment de la chirurgie jusqu'à l'événement d'intérêt ou jusqu'à la dernière consultation qui a servi de date de censure (à noter que tout malade perdu de vue est censuré, c'est-à-dire décompté des patients à risque d'évènement).

- La survie globale (SG) : survie globale à 5 ans était de 94,07% et 95,39% dans le groupe 1 dont l'intervalle moins ou égale de 7 semaines et le groupe 2 dont l'intervalle plus de 7 semaines.



- La survie sans récidi ves (SSR) :

La comparaison entre les groupes 1 et 2 de l'étude montrait : une tendance pour une moins bonne Survie sans récidi ves à 5 ans dans le groupe dont l'intervalle plus court (≤ 7 semaines) 87,5% contre 94,25% dans le groupe 2 (> 7 semaines) mais cette différence non significative ($p=0,141$).



IX-Tableau de comparaison entre les deux groupes de l'étude dont les intervalles ≤ 7 et > 7 semaines entre RCC et la chirurgie

	≤ 7 semaines	> 7 semaines	Valeur p
Age moyen (an)	58,71+/-13,59	56,62+/-14,39	0,511
Sexe : H/F %	50(50%)	52,3(47,7%)	0,833
OMS :			
0	50%	39,8%	0,526
1	50%	53,1%	
2	0%	4,7%	
3	0%	2,3%	
Rectoscopie :			
-Bas du rectum 0 à 5 cm	54,1%	52,2%	0,658
-Moyen du rectum 5 à 10 cm	41,7%	38,4%	
-Haut du rectum supérieur à 10 cm	4,2%	9,4%	
Type histologique :			
-ADK bien différencié	50%	50%	0,848
-ADK moyennement différencié	45,8%	37,5%	
-ADK peu différencié	4%	3,1%	
-ADK mucineux	0%	2,3%	
-Carcinome indifférencié	0%	4%	
Protocoles de radiothérapie :			
-long	70,8%	78,9%	0,488
-intermédiaire	29,2%	19,5%	
-court	0%	1,6%	
Voie d'abord :			
- Cœlioscopie	79,2%	82,8%	0,857
- Laparotomie	20,8%	17,2%	
Type de chirurgie :			
- Conservatrice	66,7%	68,8%	0,84
- Radicale	33,3%	31,2%	
Type de Résection :			
-Résection antérieur	62,8%	60,2%	0,098
-Résection inter sphinctérienne	4,2%	8,6%	
-Amputation abdomino-périnéale	25%	30,5%	
-colo-protectomie totale	4,2%	0%	
Conversion en laparotomie	8,4%	14,8%	
Délai de geste opératoire (heures)	5,6+/-1,03	5,83+/-1,32	
Durée d'hospitalisation (jours)	27+/-12	28+/-13	0,975
Complications post opératoires :			
- Complications Majeurs (péritonite, fistules digestives.....)	16,% 0 %	3,9% 18 %	0,011
- Complications Mineurs (sténose anastomotique, iléus reflexe....)			
Mortalité post opératoire :	4,2%	3,2%	0,609
Marge de résection :			
- R0	79,2%	93,8%	0,048
- R1-2	20,8%	6,3%	
Stade ypT			
-T0	4,2%	14,2%	0,049
-T1-4	95,8%	85,8%	

L'EFFET DU TEMPS ENTRE RADIOCHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU RECTUM

Statut ganglionnaire			
-N0	66,7%	77,3%	0,496
-N1-2	33,3%	23,7%	
Réponse tumorale complète %	25%	22,7%	0,798
Chimiothérapie adjuvante (oui)	65,2%	43,8%	0,058
Rétablissement de continuité digestive (oui)	41,7%	45,7%	0,718
Récidive :			
- à distance	0%	4,7%	0,440
- locorégionales	12,5%	0%	
Métastase :			
-hépatique+/-pulmonaire	16,7%	20,5%	0,239
-carcinose péritonéale	0%	3,1%	
-autres (osseuses...)	0%	2,4%	
Survie globale à 5 ans (SG) (%)	94,07%	95,39%	0,831
Survie sans récurrence (SSR) (%)	87,5%	94,25%	0,141

DISCUSSION

L'impact de l'intervalle entre Radio chimiothérapie et la chirurgie :

Le moment optimal pour la chirurgie après un traitement néoadjuvant pour le cancer du rectum reste en liberté. La justification d'un effort pour examiner le moment optimal de la chirurgie après la période préopératoire la radiothérapie est issue de l'étude Lyon R90-01 [11], le seul essai randomisé à ce jour qui examine le temps intervalle à la chirurgie, dans lequel les résultats après une courte (moins de 2 semaines) et des intervalles longs (6 à 8 semaines) après radiothérapie ont été comparés. L'intervalle le plus long était corrélé avec une proportion significativement plus élevée de pathologies downstaging. De plus, ce procès était le seul qui a démontré une augmentation de la préservation du sphincter après intervalle plus long à la chirurgie.

Par conséquent, l'intervalle de 6 à 8 semaines entre la radio-chimiothérapie et la chirurgie est devenu une pratique courante pour le cancer du rectum [12,13].

Un autre randomisé multicentrique essai contrôlé (l'étude GRECCAR6) ne compare que 7 et 11 semaines de délai entre la fin du NRCT et la chirurgie du cancer du rectum [10]. Aucune étude antérieure n'a évalué l'association entre chaque intervalle de temps et le taux de réponse complète (pCR).

La régression tumorale et la nécrose radio-induite sont un phénomène dépendant du temps [14]. Les effets de la chimioradiothérapie sont basés sur cycle cellulaire, et souvent multiples cycles administrés sur plusieurs mois sont nécessaire avant que les effets ne soient observés [15]. Par conséquent, il y a l'enthousiasme pour prolonger l'intervalle actuellement accepté de 6 à 8 semaines afin de maximiser l'effet downstaging de la radio-chimiothérapie et augmenter par la suite le taux de pCR [16]. Mais est-ce qu'un intervalle plus long entraîne même un taux supérieur de pCR?

Néanmoins, de nombreux chirurgiens ont hésité à retarder la chirurgie au-delà de 6 à 8 semaines en raison de préoccupations que la fibrose pelvienne radio-induite peut augmenter la difficulté technique de l'opération, et augmenter la risque de complications chirurgicales et de récurrence loco-régionale [17].

Pour ces raisons, nous avons revu rétrospectivement nos données, comparant les résultats des patients qui ont été opérés plus de 7 semaines après l'achèvement du radio-chimiothérapie à celui des patients opérés moins ou égale de 7 semaines après CRT.

Le but de cette étude était d'analyser l'influence de l'intervalle de temps entre la fin de la CRT néoadjuvante et la chirurgie sur les résultats oncologiques, y compris le downstaging tumoral, complications, récurrence locale et systémique, la survie sans récurrences et la survie globale.

A) Préservation sphinctérienne :

Il a été rapporté que la radio-chimiothérapie permettait de réduire la taille de la tumeur et downstaging, ce qui pourrait entraîner une augmentation de la tumeur distance de la marge anale, tout en augmentant la probabilité de préservation sphinctérienne [18]. Cependant, aucun des études incluses dans cette revue ont rapporté une augmentation significative dans les taux de préservation du sphincter avec un intervalle plus long.

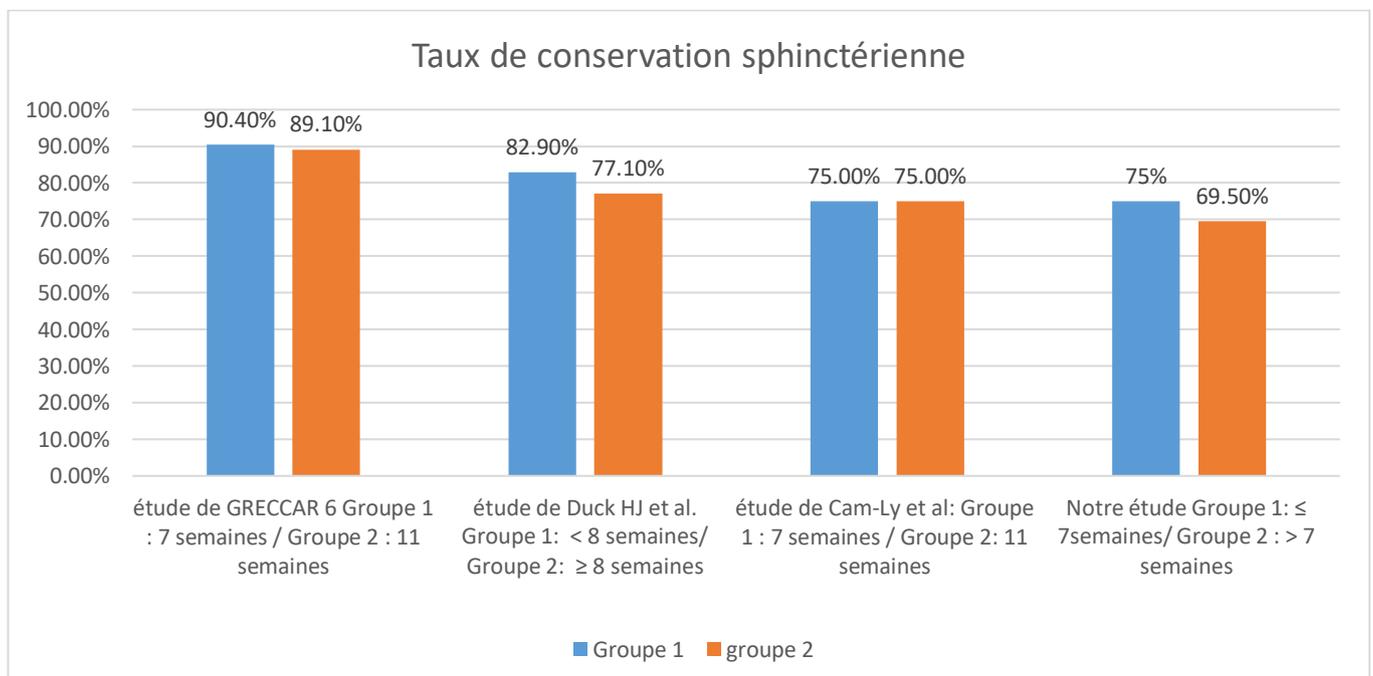
La Lyon R90-01 essai [11] a démontré une réduction non significative des taux de résection abdomino-périnéale lors de la chirurgie à 6 à 8 semaines plutôt qu'à 0 à 2 semaines.

Selon l'étude de Mariette et al. [19] qui ont montré après thérapie d'induction, les taux de préservation du sphincter étaient respectivement de 83 et 86 %, ($p= 0,980$).

Habr-Gama et al [20] a rapporté un taux plus faible de préservation du sphincter chez patients subissant une intervention chirurgicale après un intervalle plus long de >12 semaines, mais ces résultats sont difficiles à interpréter car les patients avec une réponse clinique complète n'ont pas été pris en charge par chirurgie immédiate dans leur série.

Notre étude a montré que le taux de préservation du sphincter était similaire dans les deux groupes (groupe 1 ≤ 7 semaines 66,7 % contre 68,8 % dans le groupe 2 plus de 7 semaines ; $P = 0,841$), ce qui rejoint les résultats de l'étude GRECCAR 6 [10] (90,4 % contre 89,1 % ; $P = 0,7261$) et l'étude de Duck HJ et al. [18], (group A, 82.7% contre Group B, 77.6%; $P = 0.509$).

L'étude de Cam-Ly et al. [13] qui a montré une incidence des opérations de sauvetage du sphincter (75 % contre 75 %, $P=1,0$).



B) Résection R0 :

Implication de la marge de résection. Seulement 8 des études ont rapporté les taux d'atteinte tumorale des marges de résection chirurgicale. Pas de différences de tarifs d'implication de la marge ont été identifiées entre le plus court et l'intervalle plus long dans aucune des études [21].

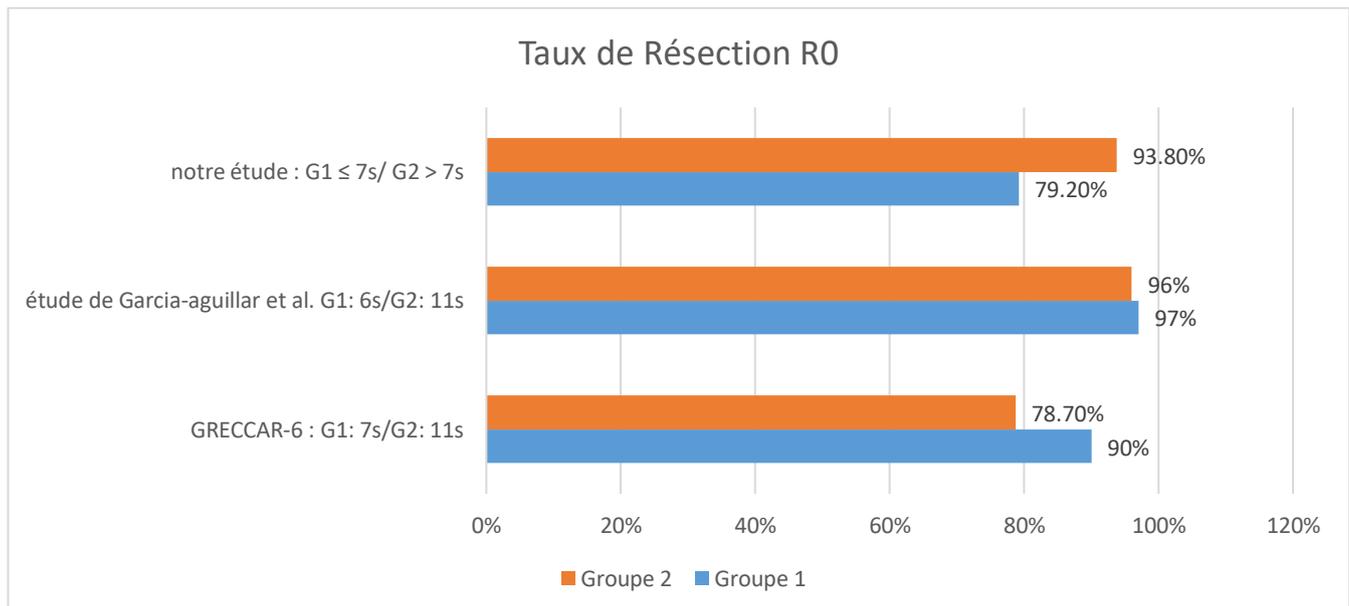
Le taux de résection R0 a été fourni dans 6 essais (n = 2 723 patients ; p= 0,65), il était similaire dans le plus long versus intervalle plus court.

Dans l'étude Dhadda et ses collègues a conduit qu'attendre le plus haut degré de réponse pathologique augmente les chances de résection R0 [22].

Selon l'étude Garcia-Aguilar et al. [15] a montré que le report de la chirurgie n'affecte pas la proportion de patients ayant une résection R0 (groupe 1 : 6s 97% contre 96% dans groupe 2 : 11s ; p= 0,890).

La majorité des études ont rapporté que le taux de résection R0 se présente pas de différence significatif entre l'intervalle long et court entre la RCT et la chirurgie, selon l'étude Coucke PA et al. [22] (≤ 5 jours R0 = 85,4% / > 5 jours R0 = 80,3%, p=0,335).

Dans notre étude le taux de résection R0 était significativement augmenté dans le groupe dont l'intervalle plus long (groupe 1 $\leq 7s$, 79,2% contre 93,8% groupe 2 $> 7s$; p=0,05), contrairement les résultats de l'étude GRECCAR-6 [10] une moins bonne qualité de la résection R0 après 11 semaines (groupe 1 : 7s, 90 % contre 78,7 % dans le groupe 2 : 11s ; P = 0,0156).



C) Réponse complète histologique :

François Y et al. [11] en 1999 avaient retrouvé qu'un intervalle court avait moins de réponse complète, 10,3% pour une chirurgie faite à la 2e semaine versus 26 % pour un délai compris entre la 6e semaine et la 8e après la radiothérapie ($p = 0,005$). Précisons tout de même que les réponses histologiques complètes de cette étude ont pu être majorées par le fait qu'ils associaient les stades 4 et 3 de Dworak. Kalady et al. en 2009 [24] avaient montré qu'un délai $>$ ou $=$ à la 8 semaine était statistiquement corrélé à la réponse complète ($p=0,03$).

Une étude prospective de Mass M et al. en 2011 avait relevé un délai optimal entre la 6e et la 8e semaine [25].

Celle commencée par Garcia-Aguilar J et al. en 2011 [15], selon lui l'augmentation du délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie accroît le pourcentage de réponse complète.

Habr-Gama et al [20] dans une série, associaient à la fin de la radiothérapie, 3 cycles de chimiothérapie durant l'intervalle entre la radiothérapie et l'évaluation de la réponse clinique. Cela a permis d'accroître le pourcentage de réponse complète de 32 % à 65% [14,20].

En outre, L'essai GRECCAR-6 [10], un ECR multicentrique de phase III comparant un intervalle de 7 à 11 semaines après CRT, a montré que l'attente jusqu'à 11 semaines après que la CRT n'a pas augmenté la pCR (7 semaines : 15,0 % contre 11 semaines : 17,4 % ; $P = 0,598$).

Dans notre série, le délai entre la fin de la radio-chimiothérapie et la chirurgie avait une différence statistique non significative ($p= 0,798$). Cependant il y avait 25 % de réponses complètes chez les patients opérés avant la 7e semaine versus 22,7 % chez ceux opérés à partir de la 7e semaine.

Nos résultats sont à l'opposé de la littérature. Le faible pourcentage de réponse complète, dans notre série, peut être expliqué d'une part par le faible échantillon des patients, et d'autre par le manque d'homogénéisation du protocole thérapeutique notamment de la radiothérapie.

Auteurs	Année	N	Prospective Rétrospective	Délai (en semaine)	RC n (%)	P
Kalady MF et al. [24]	2009	242	R	= 8	58/24	0,03
François Y et al. [11]	1999	192	R	6 - 8	10,3/26	0,03
Habr-Gama et al. [20]	2009	29	P	10	19/65	-
GRECCAR-6 [10]	2013	264	R	7 et 11 s	15/17,4	0,598
Notre étude	2020	152	R	≤ 7 ou >7	25/22,7	0,798

D) Régression tumorale (downstating) :

Le procès Lyon R90-01 (N = 201) en 1999 [11] ont montré un meilleur downstaging tumoral pathologique (T0) dans un groupe à intervalle long (6-8 semaines ; 26 %) par rapport à un groupe à intervalle court (2 semaines ; 10,3 % ; p = 0,005) entre radiothérapie et chirurgie.

Selon l'étude Ali Akbar et al. [26] il n'y avait pas de différence significative (p= 0,65) dans le stade ganglionnaire, et le stade T entre les deux groupes de l'étude (groupe ≤ 8 semaines (31%) groupe de plus de 8 semaines (24%).

L'intervalle de traitement n'a pas affecté le stade histopathologique ypTN dans l'étude Rombouts et al. [27], ypT0 était le plus répandu dans les 9 à 10 semaines (20,5 %) et les 11 à 12 semaines (22,7 %) groupes (p = 0,565).

Le stade (ypT0N0) était pas différent dans une analyse de l'essai randomisée GRECCAR-6 [10] : (groupe 7s, (15 %) contre groupe 11s, (17,4 %) ; p= 0,5983).

Wolthuis et al. [28] ont rapportés que le taux stade ypT0 n'a pas différence significatif entre les deux groupes de l'étude (groupe A ≤7 semaines 24.4% contre 34,8% dans le groupe 2 dont l'intervalle >7 semaines, p= 0,18).

Les malades dans le groupe 2 de notre étude dont l'intervalle plus de 7 semaines entre la radiochimiothérapie et la chirurgie avait une plus grande rétrogradation du stade T par rapport au moins ou égale de 7 semaines (p=0,049), alors que la régression ganglionnaire est apparue comparable entre les deux groupes.

Contrairement, dans l'étude de Cam-Ly et al. [13] qui ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans le downstaging (ypT0) entre les 2 groupes (44% versus 41%, P < 0,92), et n'y avait pas de différence significative aussi en downstaging ganglionnaire (25 % versus 22 %, p < 0,41).

Auteurs	Année	N	Prospective Rétrospective	Délai (en semaine)	downstaging n (%)	P
GRECCAR-6 [10]	2011	265	R	7 et 11	15(17,4)	0,598
Ali Akbar [26]	2010	159	R	< 8 et ≥ 8	31(24)	0,65
Wolthuis et al. [28]	2012	356	R	≤ 7 ou >7	24,4(34,8)	0,18
Essai Lyon R90-01 [11]	2009	29	P	0-2 et 6-8	10,3 (26)	0,005
Rombouts et al. [27]	2011	304	R	9 à 10 et 11 à 12	20,5(22,7)	0,003
Notre étude	2020	152	R	≤ 7 ou >7	4,2(14,8)	0,049

E) Complications :

Plusieurs études ont observé l'effet de l'intervalle de temps entre la radio-chimiothérapie et la chirurgie sur les complications [29, 30, 10, 15,31]. Une méta-analyse de cinq études fait par Duck et al. [18] ont conclu qu'il n'y avait pas de risque plus élevé de complications postopératoires chez les patients qui ont retardés la chirurgie, avec des une tendance à la diminution des complications postopératoires chez les patients opérés ≥ 8 semaines après CRT (groupe A, 28,6 % vs groupe B, 14,6 %, P = 0,069).

Dans l'étude Alice et al. [32] nous avons observé un taux plus élevé de complications peropératoires après 11e12 semaines, ce qui était lié à un peu plus de lésions aux voies urogénitales structures et complications peropératoires non précisées, les analyses multivariées n'ont montré aucune augmentation significative du risque de toute complication postopératoire, chirurgicale et médicale et réintervention. Une explication à cela pourrait en effet être liée à la fibrose.

L'essai Stockholm III [33] a étudié les résultats oncologiques et chirurgicaux suivant trois schémas néoadjuvants (radiothérapie longue durée, radiothérapie de courte durée (SCRT) avec chirurgie immédiate et SCRT avec chirurgie retardée) et a montré dans une analyse groupée de deux schémas SCRT que le risque de complications postopératoires était significativement plus faible après SCRT avec chirurgie retardée qu'après SCRT avec une chirurgie immédiate (53 % contre 41 %), similaires à nos résultats, et les résultats de l'étude de Cam-Ly et al. [13] qui a montré L'incidence hausse de complications postopératoires à court terme (75 % contre 59 %) avec une différence significatif (P = 0,54), suggérant qu'un très un intervalle court peut être un facteur de risque de complications.

Contrairement à nos conclusions, l'essai GRECCAR-6 a rapporté morbidité globale significativement plus élevée après 11 semaines qu'après 7 semaines (45 % versus 32 % ; p = 0,040) [10]. Les auteurs ont suggéré que ces résultats pourraient être liés à un mésorectum plus fragile après un intervalle plus long.

Auteurs	Année	N	Prospective Rétrospective	Délai (en semaine)	Complications post opératoire (%)	P
GRECCAR-6 [10]	2011	304	R	7s et 11 s	32(45)	0,040
Alice et al [32]	2017	702 9	R	2s jusqu'à 11 et 12s	16,7(24,7)	0,372
Duck HJ et al [18]	2009	153	R	< 8 et ≥ 8	28,6(14,6)	0,069
Cam-Ly [13]	2010	159	R	< 8 et ≥ 8	75(59)	0,054
Notre étude	2020	152	R	≤ 7 ou >7	16,7(3,9)	0,011

F) Récidives ou métastases

Le Dutch Colorectal Cancer Group a récemment ont montré que la radiothérapie préopératoire réduisait à 10 ans récurrence locale de plus de 50 % par rapport à la chirurgie seul sans bénéfice de survie global [34].

Données de récurrence pour 176 patients en > 10 semaines groupe et 722 patients du groupe ≤ 10 semaines ont été disponibles pour l'analyse par l'étude Xiaojie Wang et al. [35] le récurrence locale, et le taux de métastases pulmonaires différaient significativement entre les groupes d'intervalles plus longs et plus courts, ces derniers étant plus important (taux de récurrence locale : 1,7 % contre 5,1 %, P = 0,049 ; taux de métastases pulmonaires : 5,7 % contre 10,7 %, P = 0,047).

De Campos-Lobato et al. [12] ont montré que il y a diminution du taux de récurrences locales de 3 ans dans l'intervalle court par rapport l'intervalle long (1,2 % contre 10,5 %, P = 0,04).

En outre, dans l'étude de Duck HJ et al. [18] le temps de suivi médian après la chirurgie était de 38 mois (fourchette, 19 à 63 mois). A 3 ans, global local la récurrence était de 9,3 % (groupe A, 7,8 % contre groupe B, 12,7 % ; P = 0,279), des métastases à distance ont été notées chez 26,3% (groupe A, 24 % contre groupe B, 18,9 % ; P = 0,427), La récurrence locale, les taux de métastases à distance, n'étaient pas significativement différent entre les groupes.

Tulchinsky et al. [36] ont trouvé le délai moyen de suivi dans le groupe ≤7 semaines 35 mois contre 31 mois dans le groupe >7 semaines, et le taux non significatif de récurrences locales 6% versus 4% (P = 0.67), par contre le taux de métastases à distance se présente une différence significative entre les deux groupes de l'étude 19% versus 6% (P = 0.02) >7 semaines.

A l'opposé des résultats de littérature, dans notre étude le recul moyen était de 46,21 mois dans le groupe dont l'intervalle moins ou égale de 7 semaines contre 28,49 mois dans le groupe dont l'intervalle plus de 7 semaines. La différence est significative (p=0,01), mais la récurrence locale, les taux de métastases à distance, n'étaient pas significativement différent entre les groupes.

Auteurs	Délai de recul (en mois)	P	récurrences (%)	P	Métastases à distance (%)	P
Xiaojie W et al [35]	NA	NA	1,7(5,1)	0,049	5,7(10,7)	0,047
De Campos-Lobato et al. [12]	NA	NA	1,2(10,5)	0,04	NA	NA
Duck HJ et al. [18]	38(38)	1	7,8(12,7)	0,279	24(18,9)	0,425
Tulchinsky et al. [36]	35(31)	0,67	6(4)	0,67	19(6)	0,02
Notre étude	46,21(28,49)	0,01	12,5(4,7)	0,236	16,7(26,6)	0,209

G) Survie :

L'impact de la durée de la chirurgie CRT sur la survie a également fait l'objet d'un débat. Des études ont démontré pronostic amélioré après une durée de chirurgie CRT plus longue [36].

En termes de survie globale, six études n'ont trouvé aucune différence significative entre les patients qui ont été opérés après des intervalles plus ou moins longs, sauf 2 études, dans laquelle Calvo et al. [36] et Wolthuis et al. [28] ont identifié une importante association entre l'augmentation de la survie globale à 5 ans avec intervalle prolongé de ≥ 6 semaines (55.9 versus 70.4% ; $P = 0.014$) et > 7 semaines (83% versus 91% ; $P = 0.046$)

Dans l'étude de Campos-Lobato et al. [12] la survie globale de 5 ans a été signalé comme étant similaire entre les plus longs et les plus courts intervalles (85.5% versus 88.2% ($P = 0.74$) et aussi dans la plupart des études incluses comme l'étude You et al. (84.4% versus 75.3% ($P = 0.679$)).

L'essai randomisé Lyon R90-01 [11] a rapporté pas de différence significative dans les taux de survie globale à 5 ans entre patients opérés à 0 à 2 semaines et 6 à 8 semaines (69% contre 66% ; $p = 0,980$).

Les résultats de l'étude Ali Akbar et al. [26] ont étayés par une rétrospective analyse multivariée de 152 patients atteints de cancer du rectum démontrant une estimation globale de 5 ans la survie globale n'était pas significativement différente à 68,2 % contre 54,3 % ($P = 0,09$).

L'étude de Xiaong wang et al. [35] ont montré que le taux de survie sans récurrences à 5 ans était significativement plus élevé chez les patients du groupe > 10 semaines que ceux du groupe ≤ 10 groupe de semaines (86,8 % contre 77,8 %, $P = 0,016$), et aussi le même constat dans 3 l'étude Akbar et al. [26] le taux de survie sans maladie était de 66,7 % dans le groupe < 8 semaines contre 53,8 % dans le groupes > 8 semaines et était significativement différent ($P = 0,04$)

Alors dans l'étude de Duck HJ et al. [18] le taux similaire de survie sans récurrences était marqué dans le deux groupes de l'étude (groupe A < 8 semaines 64,8 % contre 66,7 % dans groupe B ≥ 8 semaines ; $P = 0,967$).

Notre étude a montré qu'il y a pas de différence significatif dans la survie globale et la survie sans récurrences entre les groupe, le taux de SG : 94,07% dans le groupe ≤ 7 semaines contre 95,39% dans le groupe > 7 semaines, $p = 0,831$; et le taux de SSR (87,5% le groupe ≤ 7 semaines contre 94,25% dans le groupe > 7 semaines, $p = 0,141$), ce qui rejoint les résultats de littératures.

Les limites de notre étude comprennent sa rétrospective, la conception et la taille relativement petite de l'échantillon rendent difficile pour généraliser les résultats. Enfin, les résultats sont basés uniquement sur les patients opérés.

RESUME

Le délai optimal entre la chimio radiothérapie néoadjuvante (CRT) et la chirurgie du cancer du rectum a été débattu.

Cette étude a évalué l'influence de cet intervalle sur les résultats oncologiques.

Méthodes : Nous avons comparé dans une étude rétrospectives les complications postopératoires, taux de conservation sphinctérienne, rétrogradation pathologique, récurrence de la maladie et survie chez les patients atteints d'un cancer du rectum qui ont subi résection chirurgicale ≤ 7 semaines (groupe A, $n = 24$) à ceux qui ont subi une intervention chirurgicale > 7 semaines (groupe B, $n = 128$) après néoadjuvant CRT.

Résultats : Sur 152 patients, (50 %) 50% dans le groupe de moins ou égale de 7 semaines pour les deux sexes contre 52,3% hommes dans le groupe de plus 7 semaines. L'âge moyen dans les deux groupes était de 58,71 versus 56,61 ans. Il n'y avait pas de différence dans le taux de chirurgie conservatrice du sphincter entre les deux groupes (groupe 1, 66,7 % vs groupe 2, 68,8% ; $P = 0,84$). Le groupe à intervalle plus long présentait une diminution significative des complications post opératoires, (groupe 1, 16,7 % vs groupe 2, 3,9 % ; $P = 0,011$). Un total de 139 (groupe 1, 19 [79,2 %] et groupe 2, 120 [93,8 %]) patients ont bénéficiés d'une résection R0 et 35 patients (groupe 1, 6 [25 %] et groupe 2, 29 [22,7%]) ont obtenu une réponse pathologique complète (pCR). Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de pCR ($P = 0,798$). Le groupe à intervalle plus long a connu une amélioration significative dans le taux de downstaging (T0) (groupe 1, 4,2 % vs groupe 2, 14,8 % ; $P = 0,049$). La récurrence locale ($P = 0,236$), à distance les taux de récurrence ($P = 0,209$), de survie sans maladie ($P = 0,141$) et de survie globale ($P = 0,831$) n'étaient pas significativement différents.

Conclusion : Il vaut la peine de retarder la résection chirurgicale de 7 semaines ou plus après la fin de la CRT car elle est sûre et associée à des taux de downstaging plus élevés et taux de résection R0.

Mots clés : Tumeur rectale, Thérapie néoadjuvante, Chimioradiothérapie, Période préopératoire, Chirurgie

CONCLUSION

Traitement multimodalité, avec chimioradiothérapie préopératoire (CRT) et une chirurgie optimale incluant l'excision mésorectale (ETM) a récemment été envisagée le traitement standard pour les patients atteints de cancer du rectum [12–38]. Cette approche est associée à une réduction récursive locale, augmentation du downstaging et plus grande taux de préservation sphinctérienne [38–39].

Cependant, le délai optimal entre la CRT néoadjuvante et la chirurgie reste discutable. Dans le Lyon R90–01 de 1999 essai, le seul essai pour randomiser les patients à différents intervalles, François et al. [11] comparé court (dans les 2 semaines) et des groupes à intervalles longs (6 à 8 semaines) suivant radiothérapie préopératoire (RT) et a montré que plus intervalle était associé à une meilleure réponse tumorale clinique, downstaging pathologique, et non significatif tendance à la préservation accrue du sphincter. Ils ont suggéré qu'un long intervalle peut augmenter les chances de succès chirurgie préservant le sphincter grâce à l'amélioration de la tumeur réponse.

En conséquence, cet intervalle de 6 à 8 semaines est devenu une partie du protocole standard pour le traitement du cancer du rectum [13]. Cependant, certains enquêteurs a récemment suggéré que des intervalles plus longs pourraient augmenter potentiellement l'effet de downstaging tumoral parce que la nécrose radio-induite semble être une maladie dépendante du temps phénomène [14]. Néanmoins, de nombreux chirurgiens ont a hésité à retarder la chirurgie au-delà de 6 à 8 semaines en raison de préoccupations que la fibrose pelvienne radio-induite peut augmenter la difficulté technique de l'opération, et augmenter la risque de complications chirurgicales et de récursive loco-régionale [14,15].

Pour ces raisons, nous avons revu rétrospectivement nos données, comparant les résultats des patients qui ont été opérés supérieur ou égal à 8 semaines après l'achèvement du CRT à celui des patients opérés moins de 8 semaines après CRT. Le but de cette étude était d'analyser l'influence de l'intervalle de temps entre la fin de la CRT néoadjuvante et la chirurgie sur les résultats oncologiques, y compris le downstaging tumoral, complications, récursive locale et systémique, maladie-la survie libre (DFS) et la survie globale (OS).

En conclusion, nos résultats suggèrent qu'un intervalle entre la CRT néoadjuvante et la chirurgie supérieure de 7 semaines a montré une tendance à la diminution le taux de complications post opératoires et a été associé à une augmentation du taux de downstaging (T0). Pour ces raisons, des études prospectives randomisées d'une puissance statistique comparant divers intervalles de temps est requise pour examiner le moment optimal.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. TAZI MA, ERAKI A, BENJAAFAR A. Cancer incidence in Rabat Morocco: 2006–2008. *E cancer medical science* 2013, 7:338.
- [2]. SIMONSEN OS, STOLF NA, AUN F, RAI A, HABR–GAMA A: Rectal sphincter reconstruction in perineal colostomies after abdominoperineal resection for cancer. *Br J Surg* 1976, 63(5):389–391.
- [3]. HAVENGA K, ENKER WE, NORSTEIN J, MORIYA Y, HEALD RJ, VAN HOUWELINGEN HC, VAN DE VELDE CJ: Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25(4):368–374.
- [4]. HEALD RJ, HUSBAND EM, RYALL RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982.
- [5]. ORTHOLAN C, FRANCOIS E, THOMAS O, BENCHIMOL D, BAULIEUX J, BOSSET JF, GERARD JP. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006, 49(3):302–310.
- [6]. COUCKE PA, BOSSET JF, MIRIMANOFF RO: Rectal cancer: need for radiotherapy in determining the treatment plan. *Helv Chir Acta* 1991, 58(3):345–358.
- [7]. ALLAL AS, BIERI S, PELLONI A, SPATARO V, ANCHISI S, AMBROSETTI P, SPRANGERS MA, KURTZ JM, GERTSCH P: Sphincter–sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000, 82(6):1131–1137.
- [8]. THEODOROPOULOS G, WISE WE, PADMANABHAN A, KERNER BA, TAYLOR CW, AGUILAR PS, KHANDUJA KS: T–level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease–free survival. *Dis Colon Rectum* 2002, 45(7):895–903.
- [9]. ASTORG P, BOUTRON–RUAULT. Fibres alimentaires et cancer colo rectal. *Gastroenterol clin Biol* 2002 ; 26 : 893–912.
- [10]. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR–6). *J Clin Oncol* 2016; 34:3773e80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6049>.
- [11]. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter–sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90–01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:2396.
- [12]. de Campos–Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:444–450.
- [13]. C.–L. Tran, S. Udani, A. Holt, T. Arnell, R. Kumar, and M. J. Stamos, “Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer,” *The American Journal of Surgery*, vol. 192, no. 6, pp. 873–877, 2006.
- [14]. Habr–Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1181–1188.
- [15]. Garcia–Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011;254:97–102.

- [16]. Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:448–453.
- [17]. D. Harris, "Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer (*Br J Surg* 2013; 100: 933–939)," *British Journal of Surgery*, vol. 100, no. 7, pp. 939–940, 2013.
- [18]. Jeong DH, Lee HB, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK. Optimal timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84:338. <https://doi.org/10.4174/jkss.2013.84.6.338>.
- [19]. C. Mariette, A. Brouquet, D. Tzanis, A. Laurenzi, A. de la Rochefordière, P. Mariani, G. Piessen, A. Sa Cunha, C. Penna, –What is the impact of neoadjuvant chemoradiation on outcomes in gastro–intestinal cancer? <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2017.05.004> 1878–7886/© 2017 Elsevier Masson SAS.
- [20]. Habr–Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama–Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21:234–239.
- [21]. Jake D. Foster, M.R.C.S.1 · Emma L. Jones, M.Sc.1 · Stephen Falk, M.D.(Res).2
Edwin J. Cooper, F.R.C.Path.3 · Nader K. Francis, Ph.D.4–Timing of Surgery After Long–Course Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review of the Literature, *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 921–930, DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828aedcb; *Diseases of the Colon & Rectum* Volume 56: 7 (2013).
- [22]. Dhadda AS, Zaitoun AM, Bessell EM. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine–optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21:23–31.
- [23]. Coucke PA, Notter M, Matter M, et al. Effect of timing of surgery on survival after preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for locally advanced rectal cancer (LA RC): is it a matter of days? *Acta Oncol*. 2006;45:1086–1093.
- [24]. Kalady MF, de Campos–Lobato LF, Stocchi L, et al (2009). Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 250, 582–9.
- [25]. Maas M, Beets–Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait–and–see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4633–4640.
- [26]. Ali Akbar, Abu Bakar Hafeez Bhatti, Samiullah Khan Niazi, Amir Ali Syed, Shahid Khattak1, Syed Hassan Raza, Ather Saeed Kazmi– Impact of Time Interval Between Chemoradiation and Surgery on Pathological Complete Response and Survival in Rectal Cancer, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 17, 2016.
- [27]. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Treatment interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer patients: a population–based study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3593e601. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5294-0>.
- [28]. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2833–2841.
- [29]. Sloothak DAM, Geijssen DE, van Leersum NJ, Punt CJA, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933e9. <https://doi.org/10.1002/bjs.9112>.
- [30]. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.012>.

- [31]. Figueiredo N, Panteleimonitis S, Popeskou S, Cunha JF, Qureshi T, Beets GL, et al. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:484e9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.088>.
- [32]. Alice M. Couwenberg, Martijn P.W. Intven, Sieske Hoendervangers, Frederik J. van der Sluis, Henderik L. van Westreenen, Corrie A.M. Marijnen, Wilhelmina M.U. van Grevenstein, Helena M. Verkooijen, on behalf of the Dutch ColoRectal Audit The effect of time interval from chemoradiation to surgery on postoperative complications in patients with rectal cancer, *European Journal of Surgical Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.016>.
- [33]. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336e46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4).
- [34]. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008;248:243-51.
- [35]. Xiaojie Wang & Zhifang Zheng & Heyuan Zhu & Qian Yu & Shenghui Huang & Xingrong Lu & Ying Huang & Pan Chi-Timing to achieve the best recurrence-free survival after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: experience in a large-volume center in China; *International Journal of Colorectal Disease* (2021) 36:1007-1016; <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03829-y>.
- [36]. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2661-2667.
- [37]. F. A. Calvo, V. Morillo, M. Santos et al., "Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes," *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 140, no. 10, pp. 1651-1660, 2014.
- [38]. Pahlman L. Optimal timing of surgery after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:128-9.
- [39]. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-50.