



52^e CONGRÈS

ASSOCIATION QUÉBÉCOISE
DE CHIRURGIE

19 AU 22 MAI 2022

FAIRMONT LE MANOIR RICHELIEU

CHIRURGIE DIGESTIVE HAUTE ET INCLUSION

Articles intéressants 2021-2022

Farah Pérodin, MD, FRCSC
CISSEO



DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

TYPE D’AFFILIATION	COMPAGNIES	PÉRIODE
Aucune	Aucune	Aucune



Question 1

- **Qu'utilisez-vous comme thromboprophylaxie pour les patients post-trauma majeur?**
 - 1- héparine non-fractionnée
 - 2- héparine de bas poids moléculaire
 - 3- bas support
 - 4- 1 ou 2 + 3
 - 5- aucune thromboprophylaxie

Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients

A Systematic Review and Meta-analysis

Alexandre Tran, MD, MSc,†‡✉ Shannon M. Fernando, MD, MSc,‡§ Marc Carrier, MD, MSc,†¶||
Deborah M. Siegal, MD, MSc,†¶|| Kenji Inaba, MD,** Kelly Vogt, MD, MSc,†† Paul T. Engels, MD,‡‡§§
Shane W. English, MD, MSc,‡|| Salmaan Kanji, PharmD,‡|| Kwadwo Kyeremanteng, MD, MHA,‡||
Jacinthe Lampron, MD, MPH,* Dennis Kim, MD,¶¶ and Bram Rochweg, MD, MSc§§|||*

Contexte

- **Risque augmenté d'événements thrombo-emboliques (TPP et EP) post trauma majeur**
 - Stase veineuse secondaire à l'immobilisation
 - État d'hypercoagulabilité systémique secondaire à une production augmentée de thrombine
 - Cause évitable de mortalité et morbidité
 - Ad 50% mortalité avec EP post-traumatique, 3ème cause de mortalité après 24 heures

Lignes directrices des sociétés de traumatologie

- **Balancer le risque individuel d'ÉTE vs risque hémorragique**
- **Initiation précoce de thromboprophylaxie lorsque possible**
- **Éviter les délais d'administration et les doses manquées**

À propos de cette étude

- **But de l'étude**
 - Résumer les données sur l'efficacité et la sécurité de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) vs l'héparine non-fractionnée (HNF) pour la prévention des ÉTE chez les patients adultes avec trauma
- **Type d'étude:**
 - Revue systématique et méta-analyse

Méthodologie

- **Recherche via 6 banques de données portant sur**
 - Patients de 16 ans ou plus avec trauma
 - Comparant thromboprophylaxie avec HBPM vs HNF
- **Études prospectives, rétrospectives, ERC, études observationnelles**

Données extraites

- **Auteur**
- **Année de publication**
- **Design de l'étude**
- **Critères d'admission**
- **Durée de suivi**
- **Timing de l'anticoagulation**
- **Coadministration de thromboprophylaxie mécanique ou filtre VCI**
- **Protocoles d'imagerie de surveillance**
- **Outcomes d'efficacité**
TPP, EP, tout ÉTE, mortalité
- **Outcomes de sécurité**
Taux d'événements hémorragiques
Indication de retour imprévu en SOP
HIT

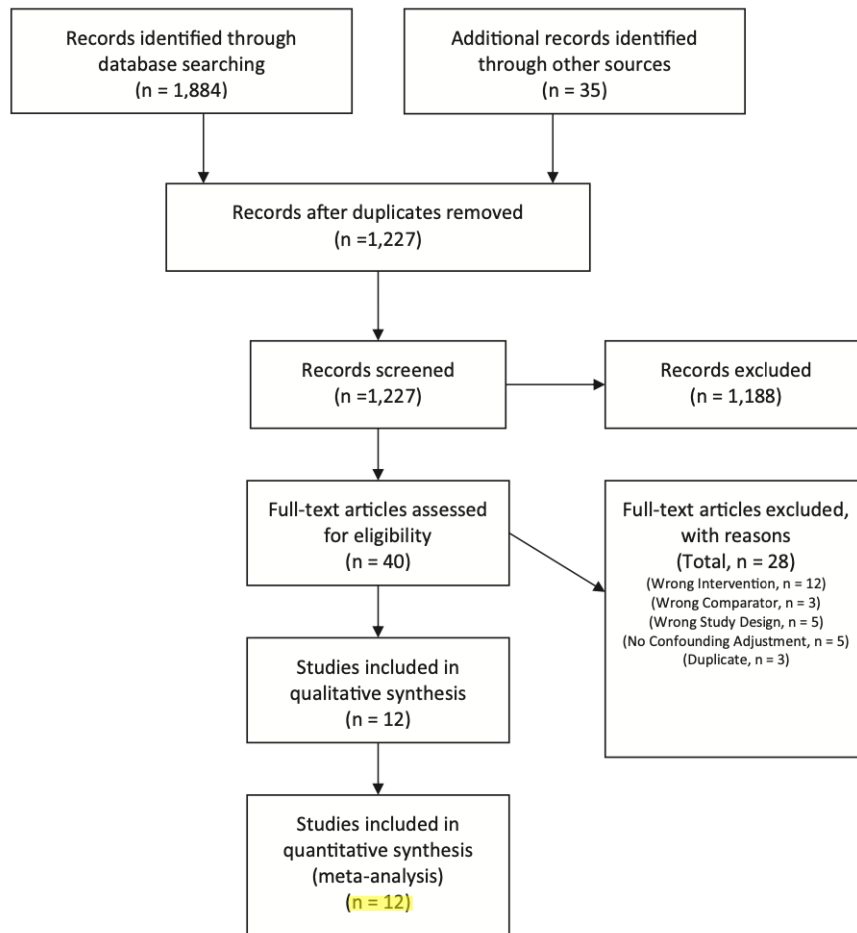
Pour tous outcomes: calcul des RR pour ERC ou OR ajustés pour études observationnelles de cohortes

Identification

Screening

Eligibility

Included



Méta-analyse au final:
4 ERC (879 patients)
8 études observationnelles
(306 747 patients)

TABLE 1. Characteristics of Included Studies

Study	Country	Patient Population	Data Source	Study Design	LMWH Regimen	UFH Regimen	Screening U/S	DVT Incidence	Sample Size	Confounding Adjustment
Benjamin 2017	USA	Isolated Head Trauma	ACS TQIP (2013–2014)	Observational (Multi-Center)	NR	NR	No	2.90%	20,417	Logistic Regression
Byrne 2017	USA	Mixed Trauma	ACS TQIP (2012–2015)	Observational (Multi-Center)	NR	NR	No	4.70%	153,474	Propensity Matching
Byrne 2016	USA	Isolated Head Trauma	ACS TQIP (2012–2014)	Observational (Multi-Center)	NR	NR	No	6.50%	3634	Logistic Regression
Cohn 1999	USA	Mixed Trauma	Single center	RCT (Single Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID	Heparin 5000 units SC BID	Yes	3.00%	66	Randomization
Geerts 1996	USA	Mixed Trauma	ACS TQIP (2013–2014)	RCT (Single Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID	Heparin 5000 units SC BID	Yes	37.70%	265	Randomization
Greenfield 1997	USA	Mixed Trauma	Single center	RCT (Multi-Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID	Heparin 5000 units SC BID	Yes	43.00%	53	Randomization
Hecht 2021	USA	Mixed Trauma	MTQIP (2012–2019)	Observational (Multi-Center)	NR	NR	No	1.38%	79,386	Logistic Regression
Jacobs 2017	USA	Mixed Trauma	MTQIP (2012–2014)	Observational (Multi-Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID or 40 mg SC OD	Heparin 5000 units SC TID	No	1.73%	18,010	Logistic Regression
Krantz 2020	USA	Mixed Trauma (Elderly only)	Single center	Observational (Single Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID	NR	Yes	2.48%	1090	Logistic Regression
Neifert 2020	USA	Isolated Spinal Trauma	ACS TQIP (2013–2015)	Observational (Multi-Center)	NR	NR	No	2.14%	27,513	Logistic Regression
Olson 2015	USA	Mixed Trauma	Single center	RCT (Multi-Center)	Enoxaparin 30 mg SC BID	Heparin 5000 units SC TID	Yes	6.90%	495	Randomization

ACS TQIP indicates American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program; BID, twice daily; DVT, deep vein thrombosis; MTQIP, Michigan Trauma Quality Improvement Program; NR, not reported; OD, once daily; RCT, randomized controlled trial; SC, subcutaneous; TID, three times daily; U/S, ultrasound; USA, United States.

Caractéristiques des études/participants

- **Exclusion**

- Admission courte (congé rapide ou décès)
- Utilisation préalable d'anticoagulants
- Hémorragie intra-crânienne
- Saignement actif sans potentiel d'hémostase définitive au moment du recrutement
- Insuffisance rénale (Exclusion dans toutes les ERC)

Résultats: HBPM vs HNF

- **Événements thrombo-emboliques**

- ERC:

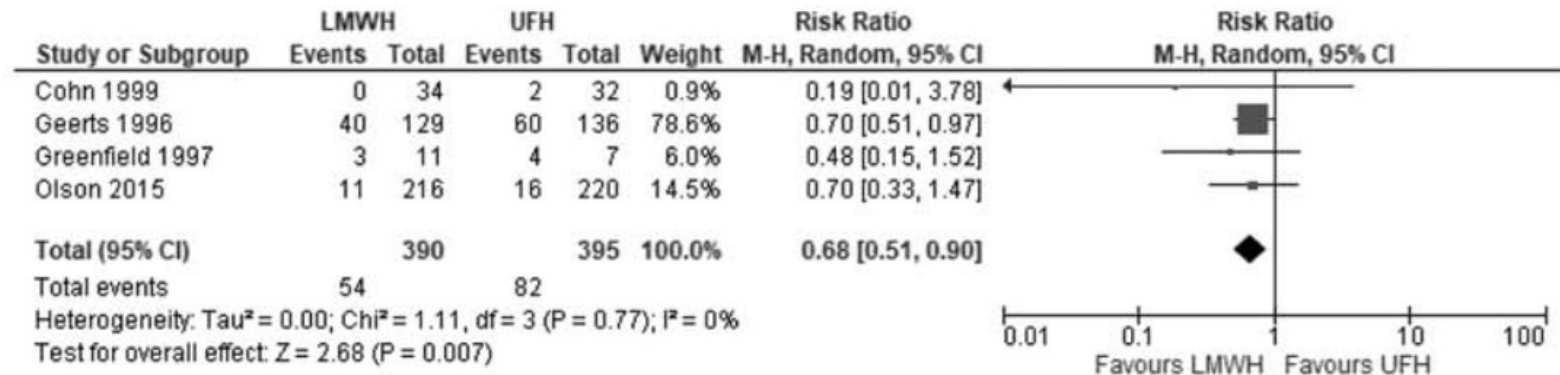
- ↓ risque de TPP (RR 0,67 IC 95% 0,50-0,88)
 - ↓ risque thrombo-embolique (RR 0,68 IC 95% 0,51-0,90)
 - ↓ possible du risque d'EP (RR 0,35 IN 95% 0,01-8,29)

- Études observationnelles

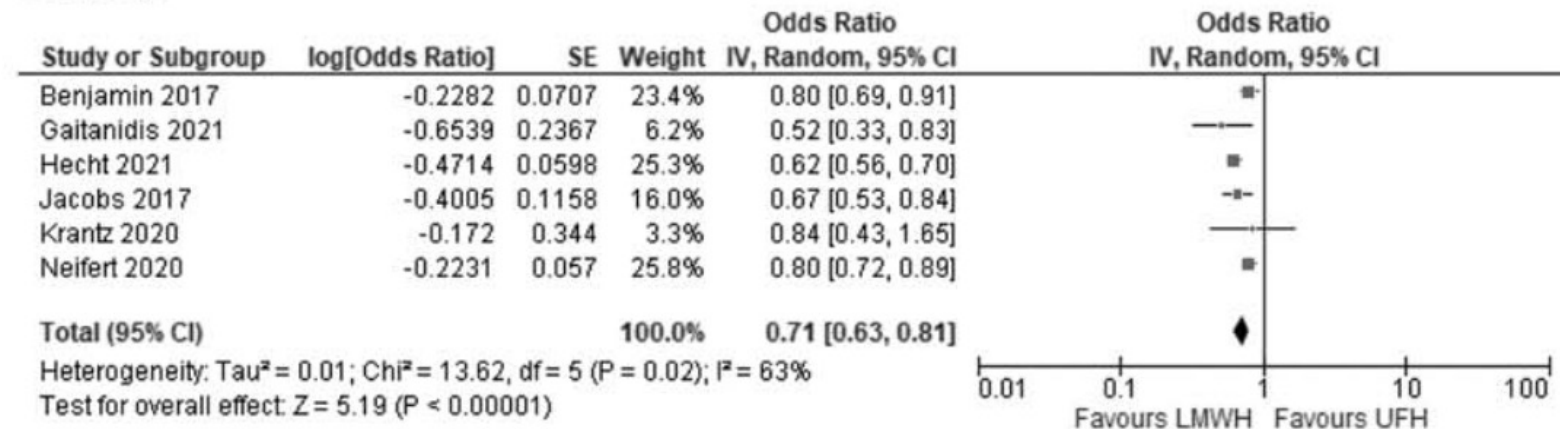
- ↓ risque de TPP (aOR 0,62 IC 95% 0,57-0,66)
 - ↓ risque thrombo-embolique (aOR 0,71 IC 95% 0,63-0,81)
 - ↓ risque EP (aOR 0,56 IC 95% 0,50-0,62, faible niveau de certitude)

Any Venous Thromboembolism

RCTs

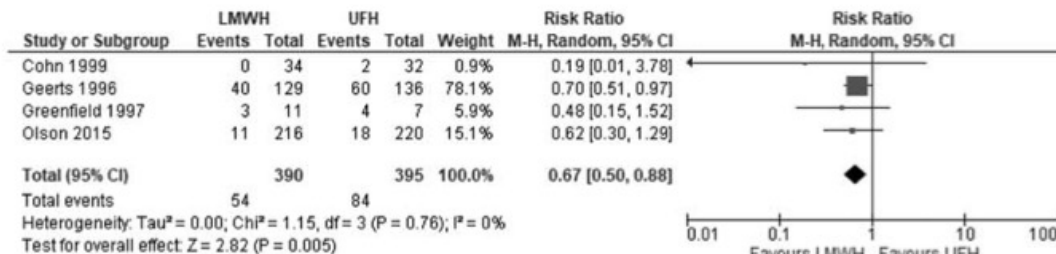


Cohorts

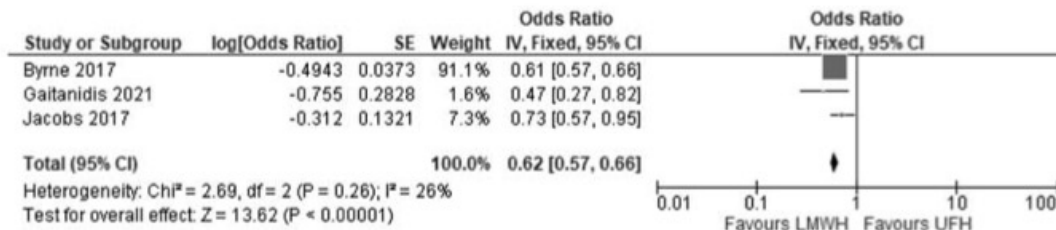


Deep Vein Thrombosis

RCTs

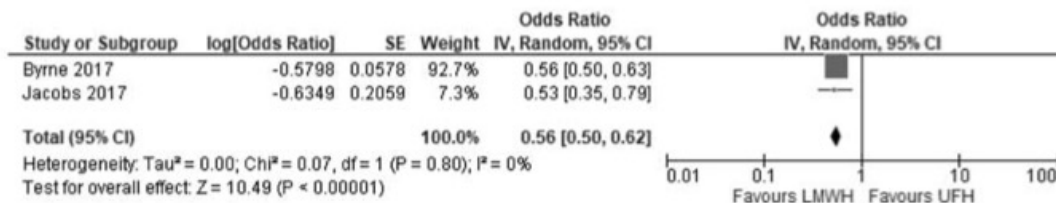


Cohorts



Pulmonary Embolism

Cohorts



HBPM vs HNF: mortalité

- **Potentielle ↓ risque de mortalité selon études observationnelles**
 - aOR 0,54 IC 95% 0,45-0,65, faible niveau de certitude
- **Résultats non concluants dans les ERC**
 - RR 0,51 IC 95% 0,05-5,58

Mortality

Cohorts

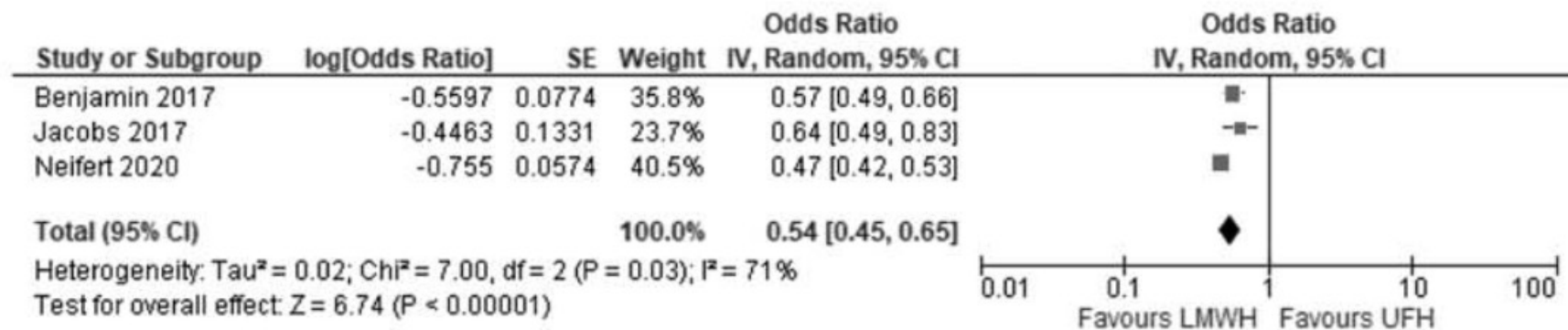


TABLE 2. Efficacy Outcomes

Outcome	Studies (N)	Pooled RR or aOR (95% CI)	P Value	I ² Value	GRADE Certainty
DVT (RCTs)	4	RR 0.67 (0.50–0.88)	$P < 0.01$	0%	Moderate
DVT (Observational)	3	aOR 0.62 (0.57–0.66)	$P < 0.00001$	26%	Low
PE (RCTs)	1	RR 0.34 (0.01–8.29)	$P = 0.32$	N/A	Low
PE (Observational)	2	aOR 0.56 (0.50–0.62)	$P < 0.00001$	0%	Low
Any VTE (RCTs)	4	RR 0.68 (0.51–0.90)	$P < 0.01$	0%	Moderate
Any VTE (Observational)	6	aOR 0.71 (0.63–0.81)	$P < 0.00001$	63%	Low
Mortality (RCTs)	1	RR 0.51 (0.05–5.58)	$P = 0.58$	N/A	Very low
Mortality (Observational)	3	aOR 0.54 (0.45–0.65)	$P < 0.00001$	71%	Low

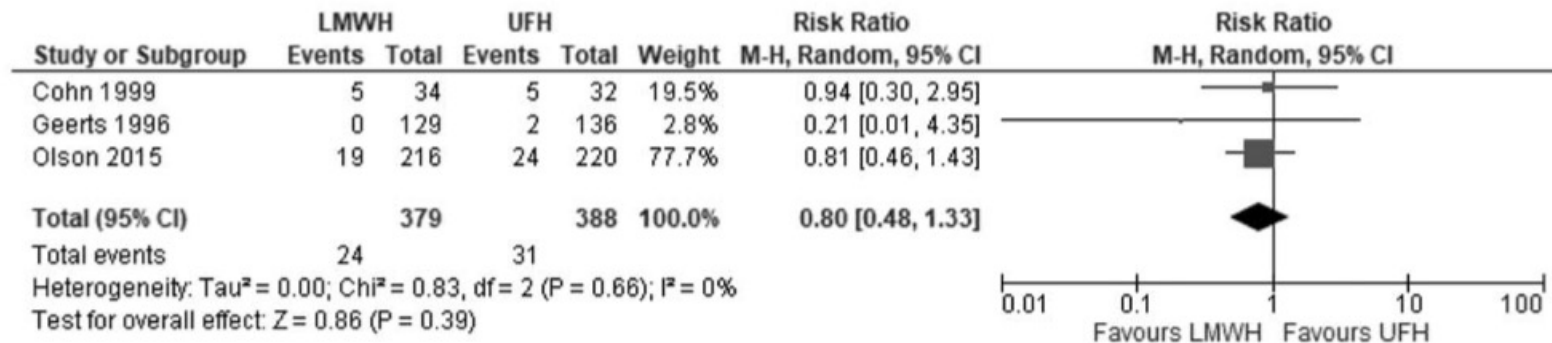
aOR indicates adjusted odds ratio; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio; VTE, venous thromboembolism.

HBPM vs HNF: inocuité

- **ERC: effet incertain sur les événements indésirables**
 - Adverse events RR 0,80 (IC 95% 0,48-1,33)
 - HIT RR 0,26 (IC 95% 0,03-2,38)
 - Hémorragies RR 1,42 (IC 95% 0,62-3,24)
 - Retour en SOP aOR 0,96 (IC 95% 0,80-1,16)

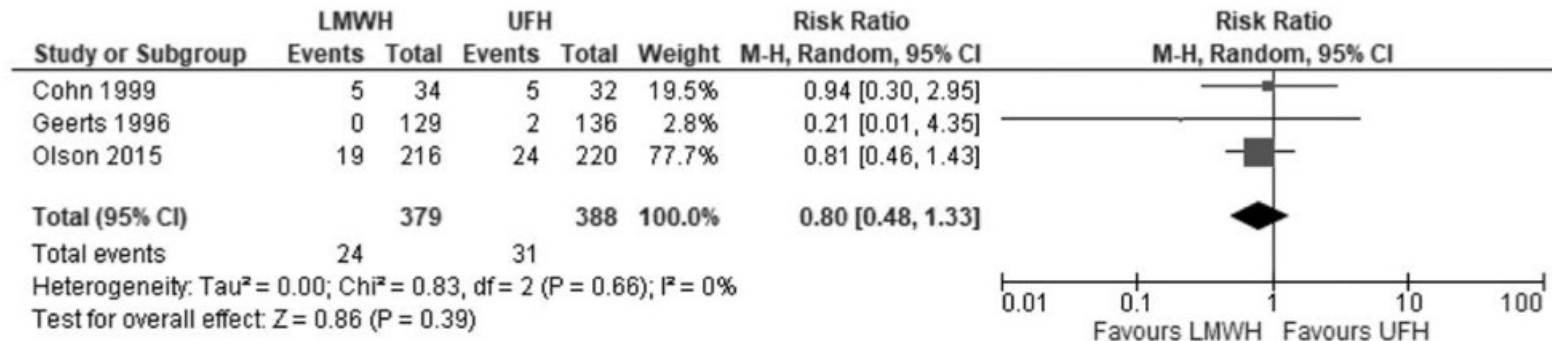
Heparin Induced Thrombocytopenia

RCTs



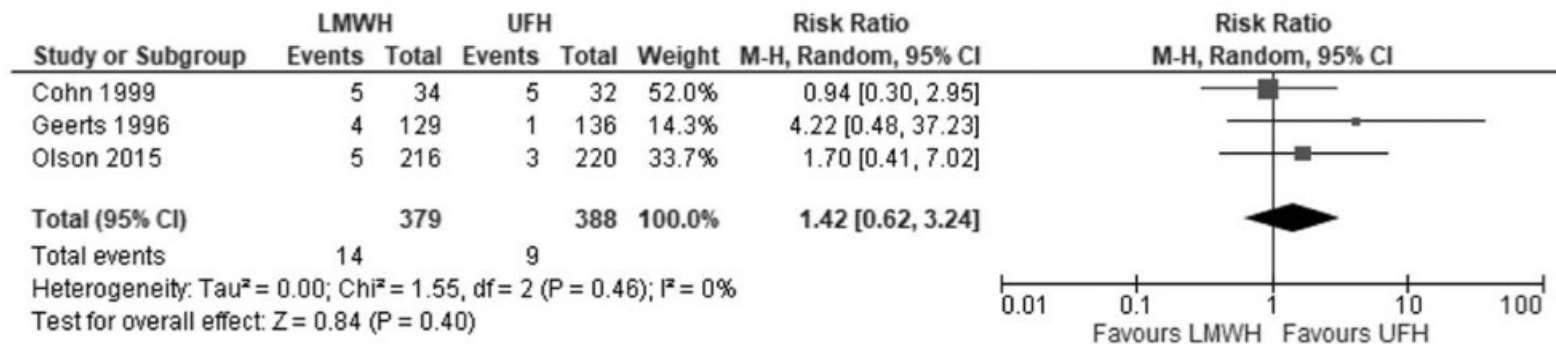
Any Adverse Events

RCTs



Bleeding Events

RCTs



Unexpected Return to OR

Cohorts

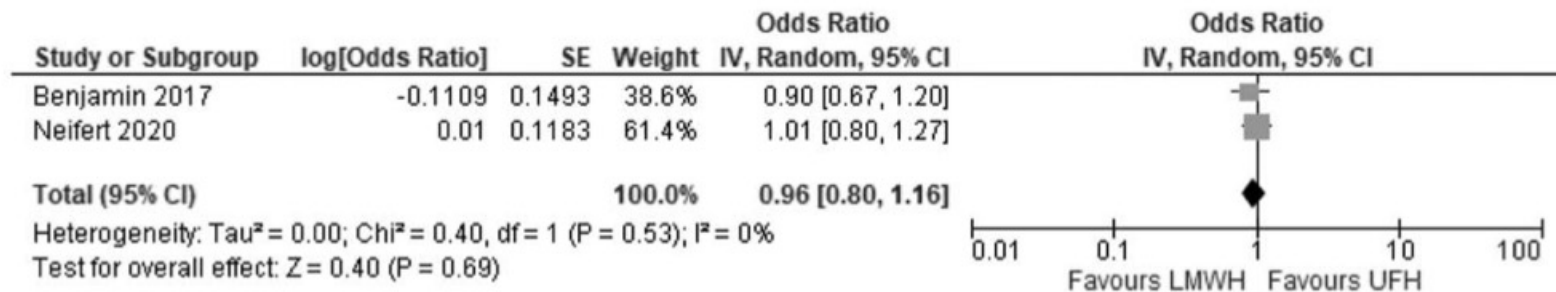


TABLE 3. Safety Outcomes

Outcome	Studies (N)	Pooled RR or aOR (95% CI)	P Value	I ² Value	GRADE Certainty
Bleeding events (RCTs)	3	RR 1.42 (0.62–3.24)	<i>P</i> = 0.40	0%	Very low
Unexpected return to OR (Observational)	2	aOR 0.95 (0.80–1.16)	<i>P</i> = 0.69	0%	Very low
HIT (RCTs)	2	RR 0.26 (0.03–2.38)	<i>P</i> = 0.23	0%	Low
Any adverse event (RCTs)	3	RR 0.80 (0.48–1.33)	<i>P</i> = 0.39	0%	Low
Any adverse event (Observational)	1	aOR 0.92 (0.88–0.95)	<i>P</i> < 0.001	N/A	Very low

aOR indicates adjusted odds ratio; CI, confidence interval; HIT, heparin induced thrombocytopenia; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio.

Discussion

- **Méta-analyse démontrant une réduction des ÉTE, particulièrement des TPP avec HBPM vs HNF chez patients post-trauma majeur**
- **Potentielle diminution du risque d'EP et de mortalité (faible niveau de certitude)**
- **Données non-concluantes pour l'inocuité de HPBM vs HNF**

Discussion

- **Utilisation d'HBPM préconisée**
 - Étude faite avec enoxaparine
 - Cohérence avec autres études sur la supériorité de HBPM dans contexte d'USI et post-opératoire (chx générale)
 - Sans différence a/n risque de HIT ou d'hémorragie
 - Autres études ne démontrent pas de différence significative selon le type d'HBPM

Discussion

- **Importance de débuter la thromboprophylaxie dès que sécuritaire et d'éviter de sauter des doses**
 - Meilleurs résultats avec thromboprophylaxie plus précoce, sans ↑ du risque hémorragique
 - Cliniciens pas très bon pour évaluer le risque hémorragique, tendance à sous ou surestimation

Limites de la méta-analyse

- **Plusieurs études observationnelles**
- **Définitions de saignement pas uniforme**
- **Doses d'HBPM pas uniformes**
- **Études avec programmes de dépistage radiologique trouvent plus de TPP, et plus de TPP distales, dont le devenir n'est pas clair si pas diagnostiqué**
- **Plusieurs recommandations de niveau faible ou modéré**
- **Étude faite surtout avec enoxaparine: extrapolable avec autres molécules?**

Question 2

- Quelle est votre approche de choix pour les résections rectales oncologiques?
 - 1- laparoscopie
 - 2- laparotomie
 - 3- robotique

Oncological outcomes of laparoscopic versus open rectal cancer resections: meta-analysis of randomized clinical trials

B. Creavin *, M. E. Kelly , É. J. Ryan, O. K. Ryan  and D. C. Winter

Department of Colorectal Surgery, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

BJS, 2021, **108**, 469–476

DOI: [10.1093/bjs/znaa154](https://doi.org/10.1093/bjs/znaa154)

Advance Access Publication Date: 22 March 2021

Systematic Review

Le contexte

- Excision totale du mesorectum (TME), de paire avec de la chimioradiothérapie, diminue le risque de récurrence locale
- Avantages de la chirurgie minimalement invasive pour la visualisation du pelvis/plancher pelvien et ↓ morbidité

Le problème

- 2 ERC (ACOSOG Z6051 et ALaCaRT) n'ont pas démontré la non-infériorité de la LSC vs chx ouverte pour la qualité de la résection au niveau pathologique
 - Marge radiaire (CRM), marge distale, plan du mésorectum intact
 - Score composite des 3 éléments pour déterminer une résection avec succès
 - Lien entre score composite et devenir oncologique pas étudié

La question

- Est-ce que les marqueurs pathologiques étudiés ont un impact sur le devenir oncologique des patients?
 - Survie globale, survie sans maladie, récurrence locale

L'étude

- Revue systématique des études randomisées incluant
 - Résultats oncologiques (survie globale, survie sans maladie, récurrence locale)
 - Comparaison entre résection laparoscopique vs ouverte pour cancer rectal

Outcomes d'intérêt

- Primaires
 - Résultats oncologiques
- Secondaires
 - Marqueurs de qualité de la résection chirurgicale peu importe l'approche, et impact sur les résultats oncologiques

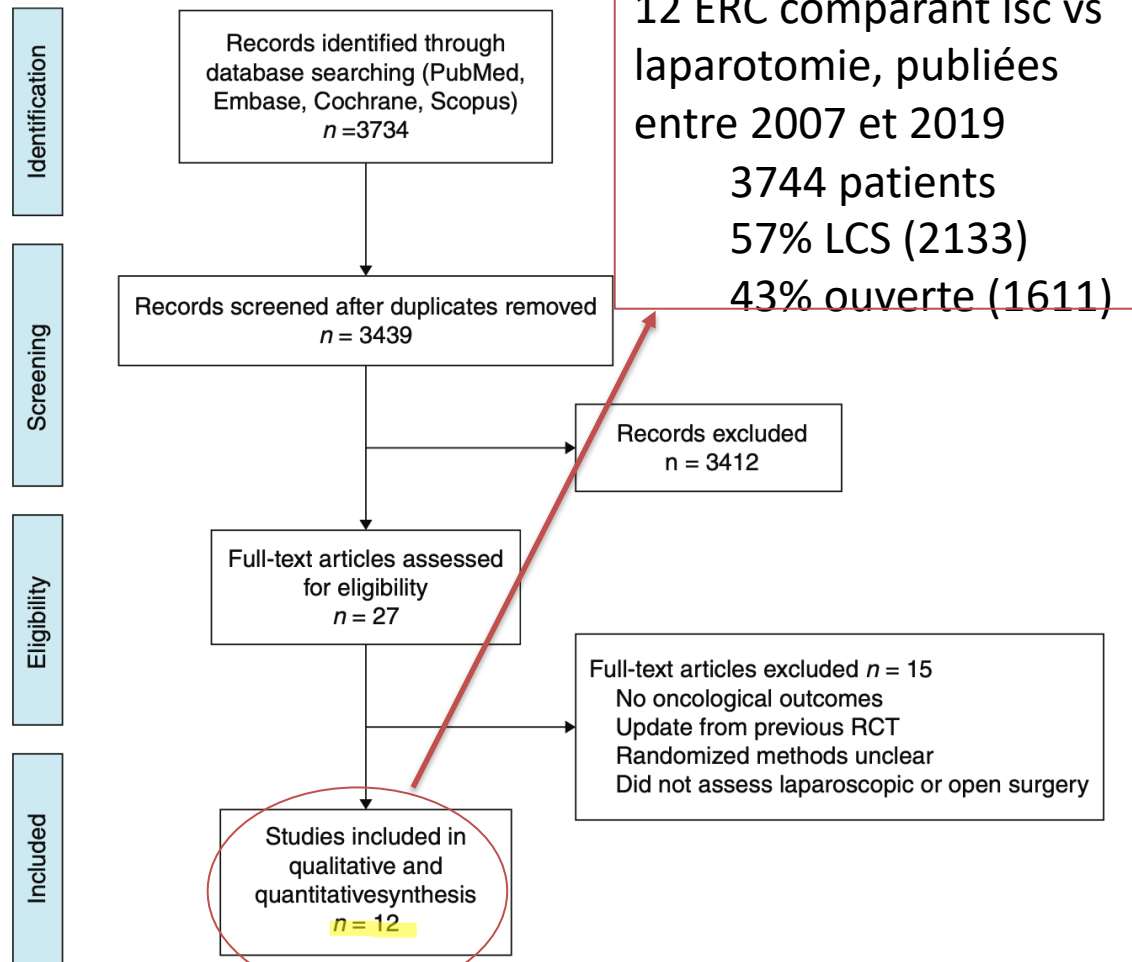
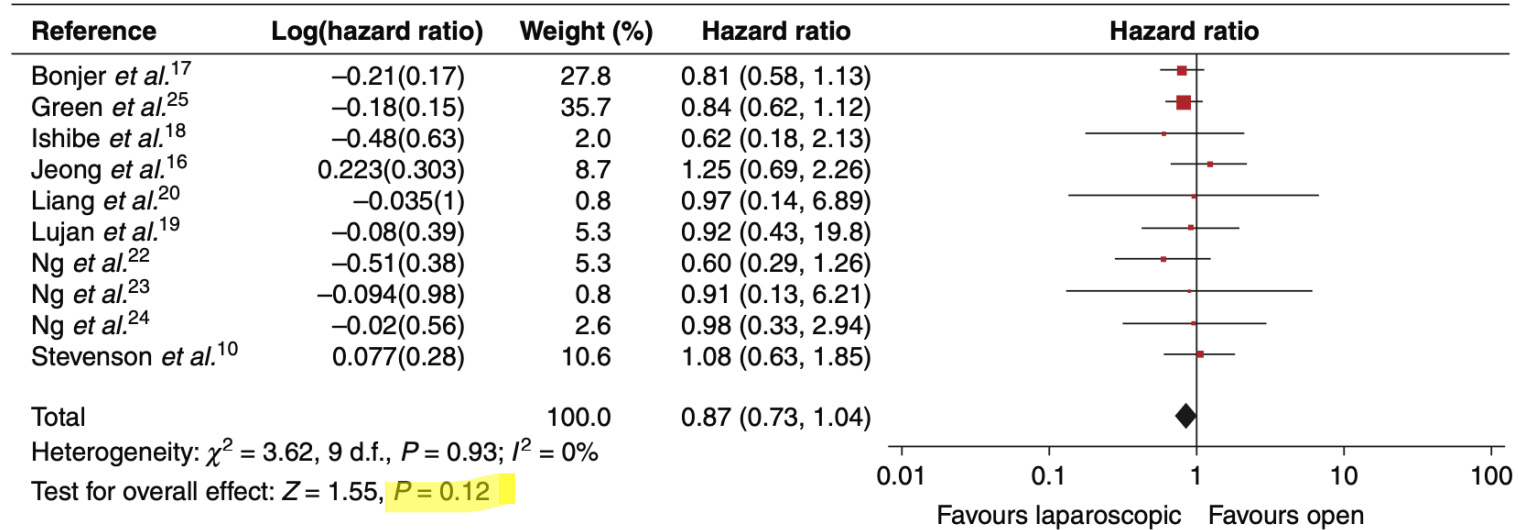


Fig. 1 PRISMA diagram showing selection of articles for review

Survie globale (10 ERC)

a Overall survival



Survie à 2 ans:

89,2% lsc vs 91,3% ouvert

Survie à 5 ans:

77,3% lsc vs 81,0% ouvert

$p=0,12$ pas de différence
statistiquement significative

Survie sans maladie (9 ERC)

b Disease-Free survival

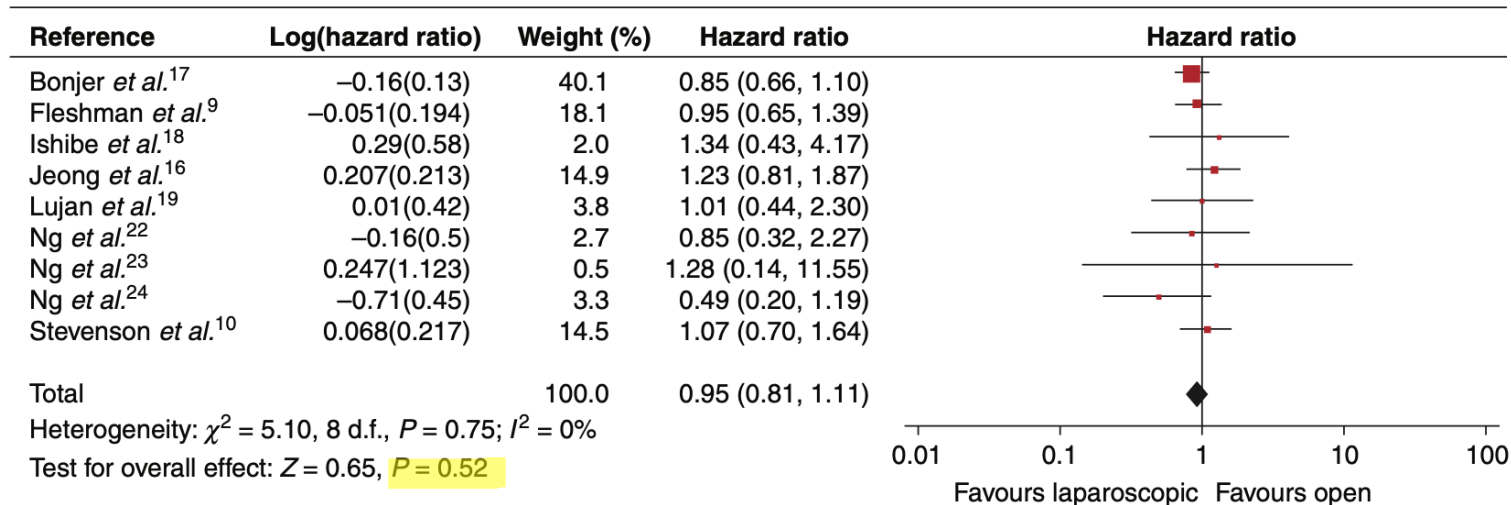


Fig. 2 Meta-analysis of overall and disease-free survival after laparoscopic versus open rectal cancer resection

DFS à 2 ans:

83,1% lsc vs 84,6% ouvert

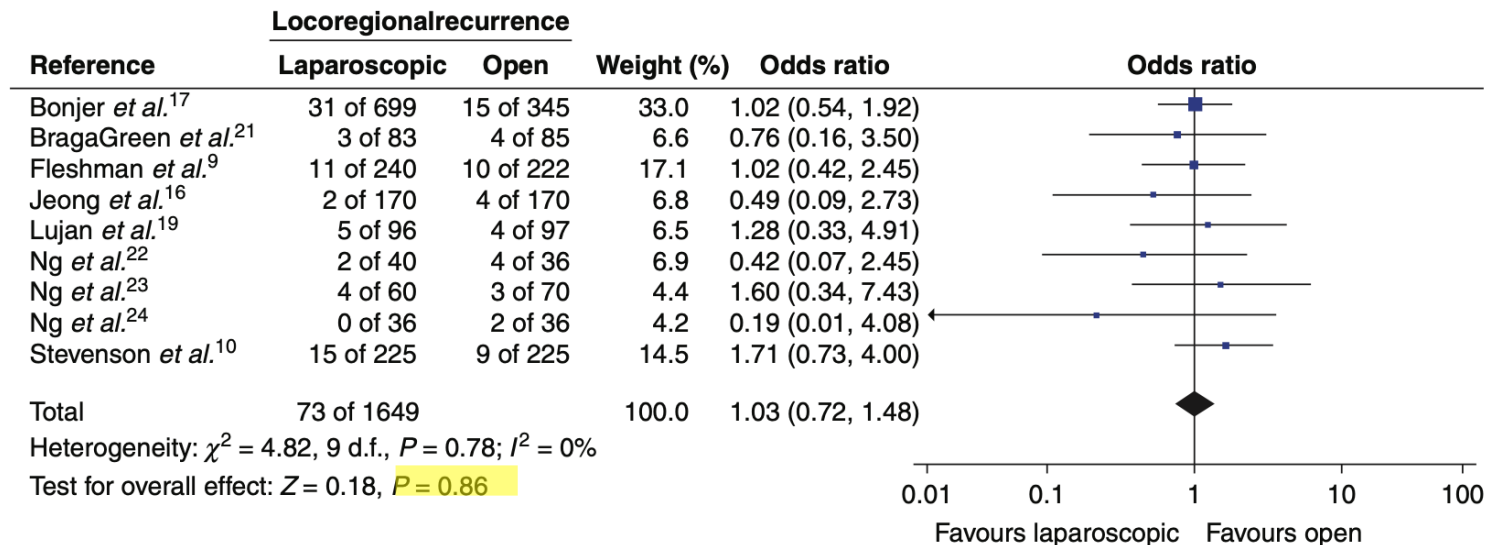
DFS à 5 ans:

82,0% lsc vs 76,2% ouvert

$p = 0,52\%$, pas de différence statistiquement significative

Récidive loco-régionale (9 ERC)

a Locoregional recurrence



4,4% lsc (73 patients)

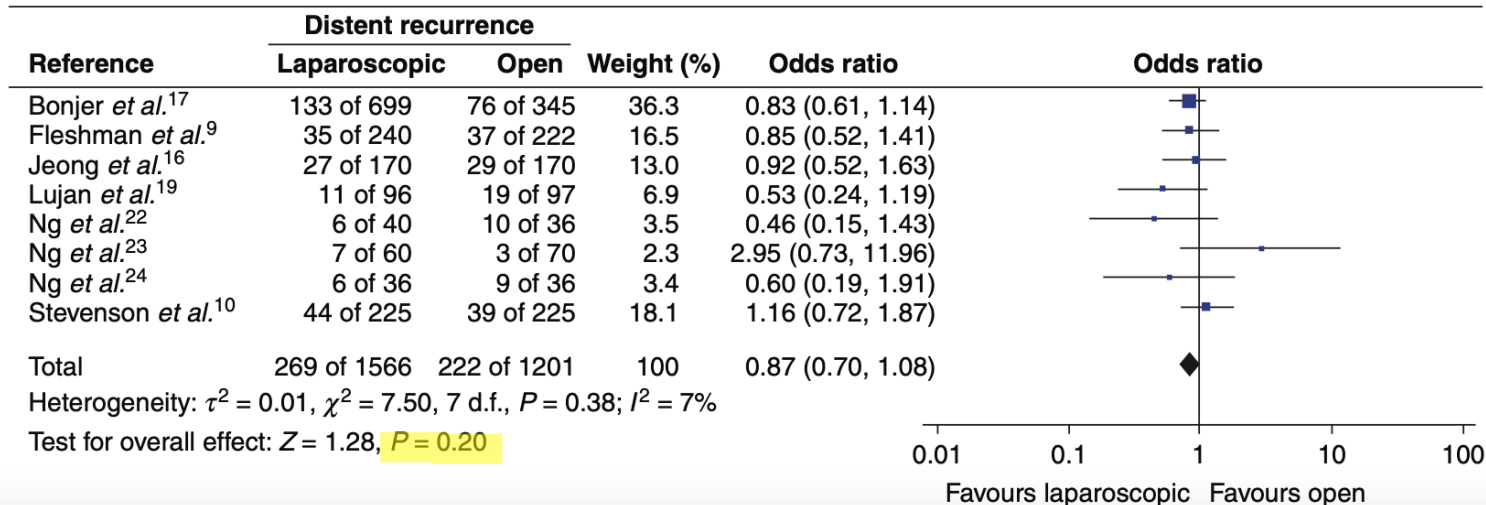
4,3% ouvert (55 patients)

P=0,86 OR 1,03 (0,72-1,48) pas de différence statistiquement significative

Récidive à distance (8 ERC)

Favours laparoscopic Favours open

b Distant recurrence



17,2% lsc (269 patients)

18,5% ouverte (222 patients)

P=0,20 OR 0,87 (0,70-1,08) pas de difference statistiquement significative

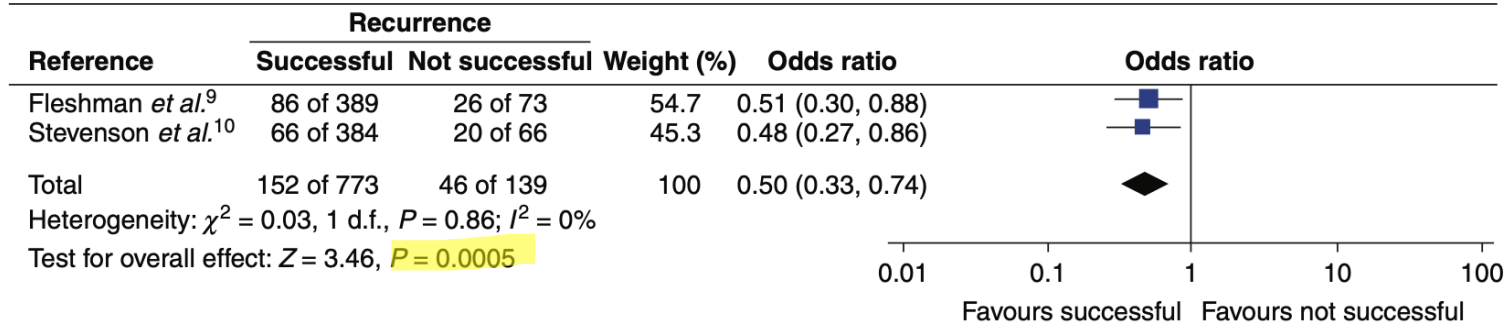
Extrait de l'Annuaire de la Chirurgie

Marqueurs de la qualité de la résection

- TME complet, marges radiaire et distale
- Analyse de sous-groupes
- Étudiés dans 2 études
 - pas de distinction dans ces 2 études entre les approches laparoscopique et ouverte

Score composite (2 ERC)

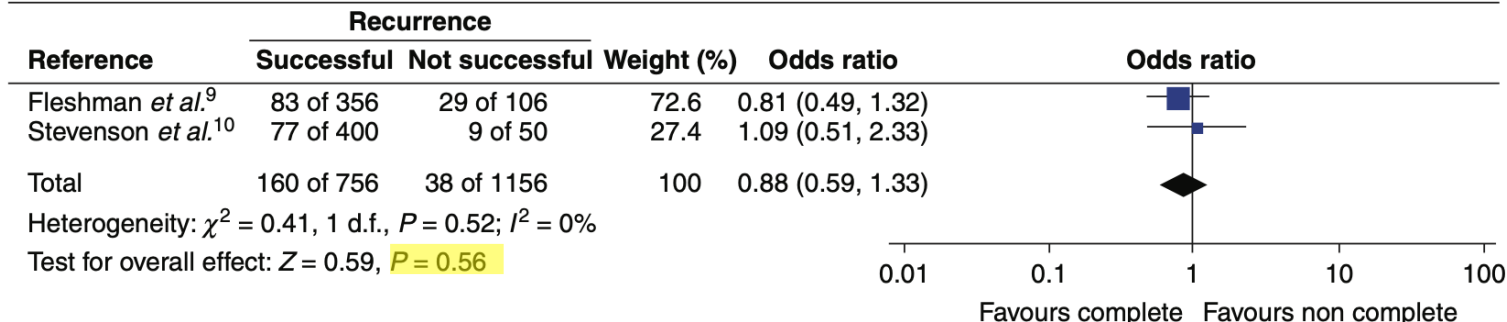
a Composite score



Résection considérée réussie si
 TME complet
 Marge radiaire négative
 Marge distale négative
 84,8% de résections réussies dans les 2 études
 Associée à une meilleure survie sans maladie
 OR 0,50 IC 95% 0,33 à 0,74% $p < 0,001$

Mésorectum complet

b Completeness of mesorectal excision



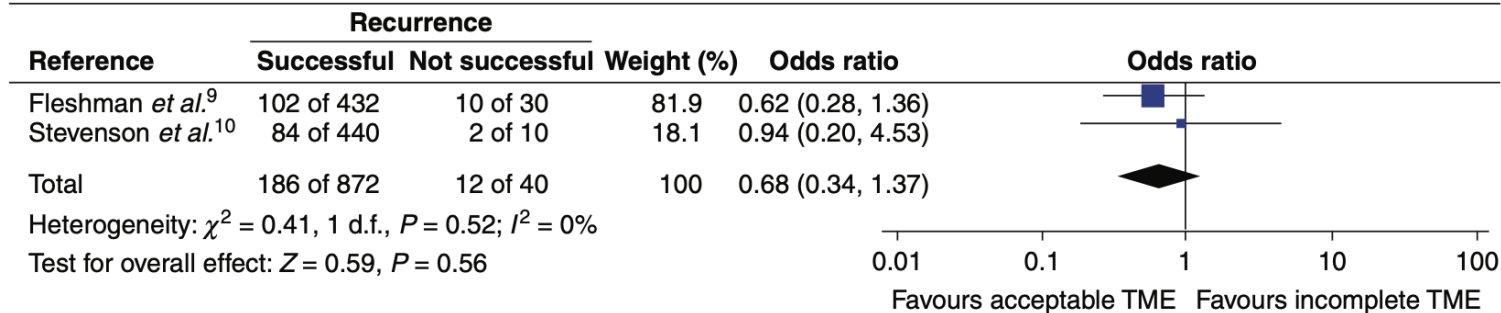
Indépendamment de l'approche Isc vs ouverte

Pas d'impact sur la survie sans maladie

OR 0,88 IC 95% 0,59-1,33

Qualité du mésorectum

C TME quality

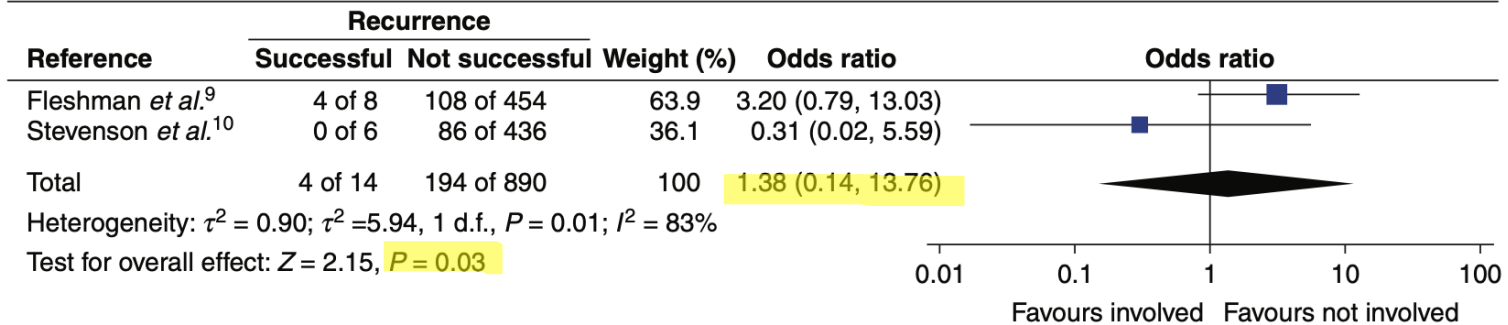


Excision mésorectale acceptable: mésorectum complet avec ou sans abrasions superficielles

Pas d'impact significatif sur la survie sans maladie
 OR 0,68 IC 95% 0,34-1,37

Marge distale

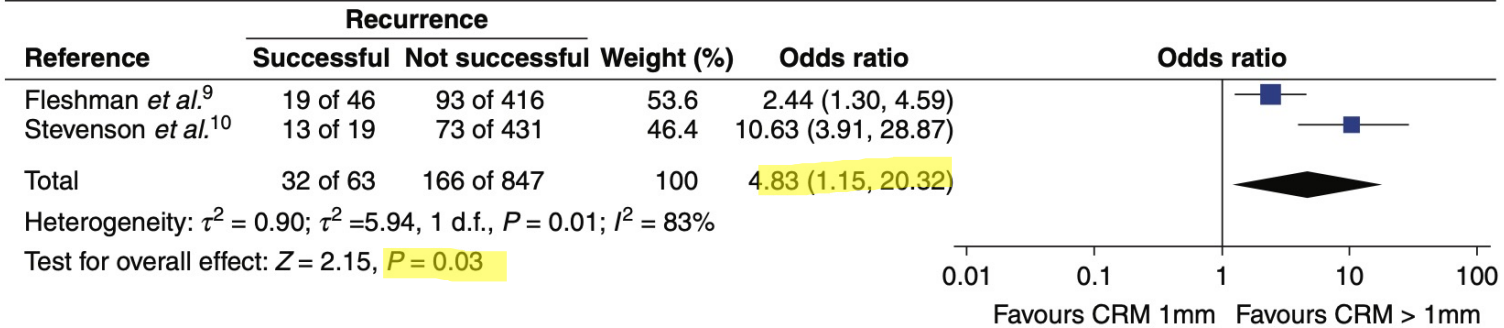
e Distant margin involvement



Pas d'impact entre une marge distale positive et la survie sans maladie

Marge radiaire

d CRM involvement



Association significative entre CRM positive et moins bonne survie sans maladie
indépendant de l'approche chirurgicale

Discussion

- **Résultats oncologiques similaires entre les approches laparoscopique et ouverte pour résection de cancers du rectum**
 - (OS, DFS, récurrence loco-régionale ou à distance)
- **Facteurs ayant un impact sur la DFS**
 - marge radiaire positive
 - Score composite réussi
 - (pas d'impact selon marge distale ou complétion du TME)

Discussion

- **Marqueurs de qualité de la résection oncologique: pas de corrélation avec résultats oncologiques**
- **Plusieurs méta-analyse faites depuis les 2 ERC infirmant la non-infériorité de la résection laparoscopique:**
 - résultats cohérents avec la présente méta-analyse, pas de désavantage sur le devenir oncologique entre les 2 approches

Conclusion

- **LSC offre résultats oncologiques similaires à l'approche ouverte, avec les avantages de pertes sanguines moindres, séjour hospitalier plus court, meilleur profil M&M, convalescence plus facile**
- **Importance maintenue de la marge radiaire négative**

Question 3

- **Patiente de 65 ans, bonne santé, avec TNE du caecum non compliquée et multiples métastases hépatiques. Quelle est votre approche?**
 - 1- consultation en soins palliatifs
 - 2- résection du primaire
 - 3- résection du primaire et greffe de foie
 - 4- autre

Effect of primary tumour resection without curative intent in patients with metastatic neuroendocrine tumours of the small intestine and right colon: meta-analysis

Klaas Van Den Heede ^{1,2,3,*}, Swathikan Chidambaram ^{4,5}, Sam Van Slycke^{3,6,7}, Nele Brusselaers ^{8,9}, Carl Fredrik Warfvinge^{2,10}, Håkan Ohlsson^{2,11}, Erik Nordenström^{1,2} and Martin Almquist ^{1,2}

| BJS, 2022, Vol. 109, No. 2

Le contexte

- **Incidence des TNE du midgut (grêle et côlon droit) à la hausse**
 - TNE = tumeur intestinale la plus fréquente
- **> 1/3 des patients se présentent à un stade avancé (gg + et/ou métastases hépatiques)**
- **Survie moyenne des TNE bien différenciées de stade IV = 8,6 ans**

Le contexte

- **Lignes directrices actuelles: résection du primaire et métastasectomie hépatique lorsque possible**
- **Données provenant d'études rétrospectives observationnelles de cohorte et méta-analyse de celles-ci**
- **Difficulté d'effectuer des ERC à ce sujet**
 - pathologie relativement rare
 - évolution indolente
 - variables confondantes multiples (charge tumorale, comorbidités, tx anti-tumoraux, etc.)

La question

- **Qu'en est-il des patients avec TNE intestinale avec métastases inopérables?**

L'étude

- **Méta-analyse et revue systématique visant à comparer la survie des patients avec TNE de stade IV et métastases inopérables selon la résection ou pas de la tumeur primaire**

Méthodologie

- **Question: Est-ce que la résection du primaire chez les patients atteints de TNE intestinale métastatique sans intention curative améliore la survie?**
- **Outcome primaire: survie**
- **Revue de littérature via banques de données, articles depuis l'inception jusqu'à février 2021**

Critères d'inclusion/exclusion

- **Inclusion**

- chirurgie du primaire (ouverte ou lsc, dans le but d'améliorer les sx et/ou la survie)
 - +/- lymphadénectomie
 - +/- métastasectomie hépatique
 - +/- cytoréduction
- Données sur la survie des patients avec opération du primaire dans contexte de métastases inopérables
- SI TNE en général, inclusion si analyse de sous-groupe portant spécifiquement sur les TNE intestinales

- **Exclusion**

- tumeurs appendiculaires (entité distincte avec caractéristiques cliniques, stadification, tx et px différents)
- Abstracts, rapport de cas, séries de cas de < 5 patients
- Guidelines
- Articles de revue
- Études sur chirurgie à visée curative

Extraction de données

- **Type d'étude**
- **Caractéristiques des patients**
- **Type de traitements médicaux et chirurgicaux**
- **Outcome**
- **Information sur les risques de biais**
- **Si disponible**
 - survie globale
 - survie à 5 et 10 ans
 - survie sans progression

Résultats

- **5900 articles**
 - 2241 duplicata
- **3659 articles: révision des titres et résumés (abstracts)**
 - 21 articles retenus
 - 5 articles exclus (2 études unicentriques avec duplicatas, 3 études multicentriques avec données reprises dans des études plus importantes et récentes et meilleure analyse statistique)

Résultats

- **16 études retenues après lecture du texte complet (publiées entre 1992 et 2021, 9428 patients)**
 - 3 études ne rapportant pas les HR d'analyses multivariées, exclues de l'analyse quantitative, mais incluses dans l'analyse qualitative
 - 13 études rapportant les HR ajustés pour facteurs confondants importants retenues dans la méta-analyse

Table 1 Study and population characteristics of included studies

Reference	Cohort	Study inclusion period	Study size	siNET			Comparison	Quality review	
				n	PTR	No PTR		NOS	ROBINS-I
Soreide et al. ⁴⁴	Single RCS	1960–1989	75	65 (86.7)	53	12	Debulking versus no debulking	6	Critical
Givi et al. ³⁸	Single RCS	1995–2006	84	76 (90.5)	60	16	PTR versus no PTR	8	Serious
van der Horst-Schrivers et al. ⁴⁷	Single RCS	1992–2003	76	76 (100)	27	49	PTR versus no PTR	8	Serious
Ahmed et al. ³⁶	Multicentre RCS	1973–2007	360	360 (100)	209	151	PTR versus no PTR	9	Moderate
Strosberg et al. ⁴⁶	Single RCS	1999–2003	146	146 (100)	101	45	PTR versus no PTR	7	Critical
Srirajaskanthan et al. ⁴⁵	Single RCS	1990–2010	138	138 (100)	86	52	PTR versus no PTR	8	Serious
Citterio et al. ³⁷	Single RCS	1979–2005	139	66 (47.5)	63	3	PTR versus no PTR	8	Critical
Daskalakis et al. ¹⁴	Single RCS	1985–2015	363	363 (100)	161	202	PTR versus no PTR	9	Moderate
Blazevic et al. ⁹	Single RCS	1993–2016	559	559 (100)	204	355	PTR versus no PTR	8	Serious
Laskaratos et al. ⁴¹	Single RCS	2000–2014	387	387 (100)	173	214	PTR versus no PTR	8	Serious
Lewis et al. ⁴²	Multicentre RCS	2005–2011	854	200 (23.4)	162	38	PTR + LT versus PTR, versus LT, and versus no surgical intervention	9	Moderate
Kaemmerer et al. ⁴⁰	Single RCS	2004–2014	889	284 (31.9)	243	41	PRRT + PTR versus no PTR	8	Serious
Shah et al. ²⁵	Multicentre RCS	2000–2014	1138	1138 (100)	750	388	PTR versus no PTR	8	Serious
Polcz et al. ¹⁵	Multicentre RCS	2004–2014	4076	4076 (100)	2520	1556	PTR versus no PTR	9	Moderate
Bennett et al. ¹⁶	Multicentre RCS	2001–2017	1000	1000 (100)	785	215	PTR versus no PTR	9	Moderate
Tsilimigras et al. ¹⁷	Multicentre RCS	2004–2015	2219	494 (22.3)	309	185	PTR versus no PTR	9	Moderate

Values in parentheses are percentages. siNET, small intestinal neuroendocrine tumour; PTR, primary tumour resection; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; ROBINS-I, Risk Of Bias In Non-randomized Studies—of Interventions; RCS, retrospective cohort study; LT, liver treatment; PRRT, peptide receptor radionuclide therapy.

92% patients traités après 1995, 82% après 2000

Âge médian 59,9 ans dans le groupe résection vs 60,7 ans

Ratio homme:femme 0,98 dans groupe résection vs 0,88 (p=0,024)

Comorbidités similaires p= 0,819

Études retenues

- **10 études présentent résultats sur la survie des patients avec TNE exclusivement intestinale**
 - 6 études avaient entre 22 et 90% de TNE du grêle
- **12 études: comparaison de la résection du primaire vs pas de résection**
 - 1 étude: résection du primaire + métastasectomie hépatique vs résection du primaire seul, métastasectomie seule ou pas de chirurgie
 - 1 étude: résection du primaire + cytoréduction vs pas de chx
 - 1 étude: comparaison de la survie selon présence ou pas de fibrose mésentérique
 - 1 étude: utilisation de PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) plus ou moins résection du primaire
- **Type de chirurgie**
 - 7 études: résection du primaire +/- lymphadénectomie
 - 9 études: résection du primaire +/- lymphadénectomie +/- résection hépatique

Table 2 Survival data of all included studies

Reference	Median follow-up (months)	Overall survival (months)	Survival GEP-NET (months)		Survival siNET (months)		Adjusted HR	5-yr survival (%)	
			PTR	No PTR	PTR	No PTR		PTR	No PTR
Soreide <i>et al.</i> ⁴⁴	n.r.	114	139	69	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Givi <i>et al.</i> ³⁸	90	90	159	47	n.r.	n.r.	n.r.	81	21
van der Horst-Schrivers <i>et al.</i> ⁴⁷	55	75	n.r.	n.r.	75	52	0.58 (0.31, 1.10)	57	44
Ahmed <i>et al.</i> ³⁶	64*	92	n.r.	n.r.	119	56	0.26 (0.09, 0.78)	74	46
Strosberg <i>et al.</i> ⁴⁶	n.r.	103	n.r.	n.r.	110	88	n.r.	n.r.	n.r.
Srirajaskanthan <i>et al.</i> ⁴⁵	n.r.	98	n.r.	n.r.	105	56	0.34 (0.16, 0.77)	n.r.	n.r.
Citterio <i>et al.</i> ³⁷	127	94	137	32	n.r.	n.r.	0.32 (0.18, 0.56)	n.r.	n.r.
Daskalakis <i>et al.</i> ¹⁴	65	n.r.	n.r.	n.r.	114	64	0.98 (0.70, 1.37)	n.r.	n.r.
Blazevic <i>et al.</i> ⁹	57	n.r.	n.r.	n.r.	147	99	1.34 (0.72, 2.49)	78	67
Laskaratos <i>et al.</i> ⁴¹	63	101	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	0.51 (0.37, 0.70)	n.r.	n.r.
Lewis <i>et al.</i> ⁴²	n.r.	n.r.	34	8	n.r.	17	0.50 (0.39, 0.64)	63	27
Kaemmerer <i>et al.</i> ⁴⁰	n.r.	105	134	67	142	80	0.54 (0.36, 0.79)	71	42
Shah <i>et al.</i> ²⁵	n.r.	41	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	0.43 (0.32, 0.59)	76 [†]	45 [†]
Polcz <i>et al.</i> ¹⁵	n.r.	53	n.r.	n.r.	71	29	0.63 (0.51, 0.78)	n.r.	n.r.
Bennett <i>et al.</i> ¹⁶	55	n.r.	n.r.	n.r.	139	74	0.45 (0.35, 0.58)	n.r.	n.r.
Tsilimigras <i>et al.</i> ¹⁷	n.r.	n.r.	22	7	42	23	0.65 (0.56, 0.76)	n.r.	n.r.

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. *Mean; †relative survival rate. GEP-NET, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour; siNET, small intestinal neuroendocrine tumour; PTR, primary tumour resection; HR, hazard ratio; n.r., not reported.

Résection du primaire et survie

- **Survie médiane globale 94 mois**
 - 112 mois avec résection du primaire vs 60 mois sans résection
- **Survie à 5 ans**
 - 77% avec résection vs 44% sans résection
- **Survie sans progression (2 études)**
 - 54 mois avec résection du primaire vs 16 mois sans résection
- **Survie à 10 ans (1 étude, avec prrt quand progression)**
 - 31% avec résection vs 10% sans

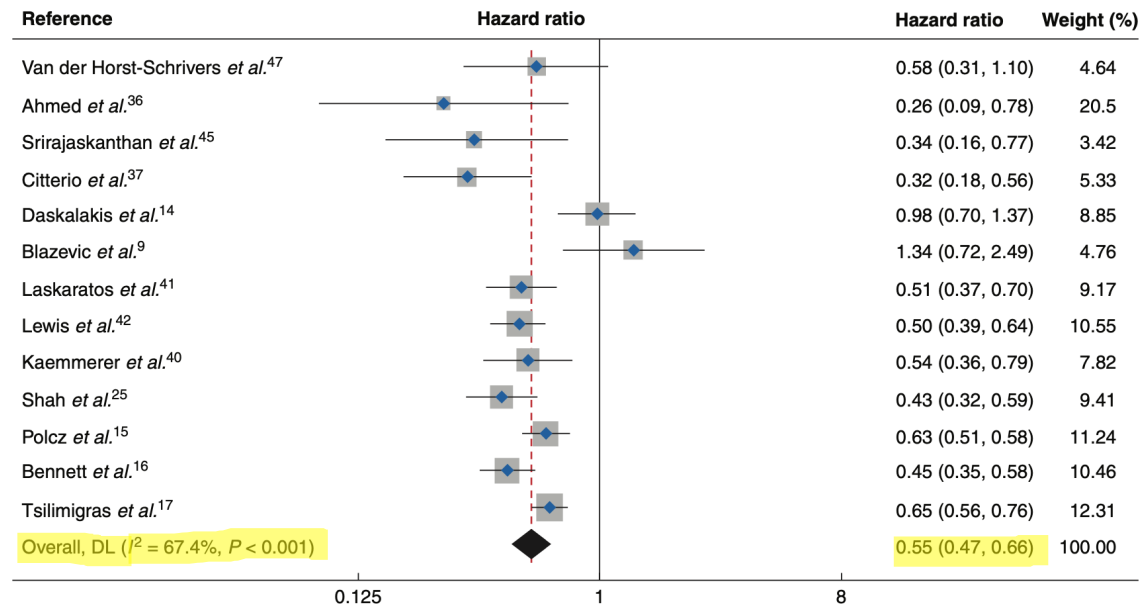


Fig. 1 Forest plot showing survival benefit of primary tumour resection in all 13 studies

Hazard ratios are shown with 95 per cent confidence intervals. A random-effects model was used for meta-analysis. DL, DerSimonian and Laird.

Méta-analyse

- **13 études avec HR ajustés via analyse multivariée**
- **Survie: HR de 0,55 (ic 95% 0,47-0,66) en faveur de la résection du primaire**
 - 0,56 dans études avec ajustement selon charge tumorale et résection hépatique
 - 0,57 dans études avec ajustement selon âge et sexe

Table 3 Subgroup analysis of survival among 13 studies reporting hazard ratios

	Hazard ratio*	No. of studies	I ² (%) [†]	Egger's P	Funnel plot finding
All ^{9,14-17,25,36,37,40-42,45,47}	0.55 (0.47, 0.66)	13	67.4	0.367	No bias
Adjusted for liver disease/resection ^{9,14,17,25,36,37,40-42,45}	0.56 (0.45, 0.69)	10	72.2	0.314	No bias
Adjusted for age and sex ^{9,14,16,17,25,37,40,45,47}	0.57 (0.45, 0.73)	9	75.1	0.798	No bias
Adjusted for grade ^{9,14,15,17,25,40}	0.67 (0.53, 0.84)	6	73.5	0.213	No bias
Adjusted for co-morbidity ^{14-16,40,42}	0.59 (0.46, 0.75)	5	73.9	0.565	No bias
Adjusted for lymph node involvement ^{9,17,41}	0.69 (0.48, 0.99)	3	73.1	0.228	Non applicable
Adjusted for socioeconomic factors ^{15,16,42}	0.53 (0.43, 0.64)	3	54.1	0.040	Non applicable

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. *Pooled hazard ratios for primary tumour resection versus no resection. [†] Percentage of variation attributable to heterogeneity, categorized as low (25–50 per cent), moderate (51–75 per cent) or high (over 75 per cent).

Tendance similaire favorisant la résection du primaire dans études avec ajustement selon grade, co-morbidités, envahissement ganglionnaire et facteurs socio-économiques

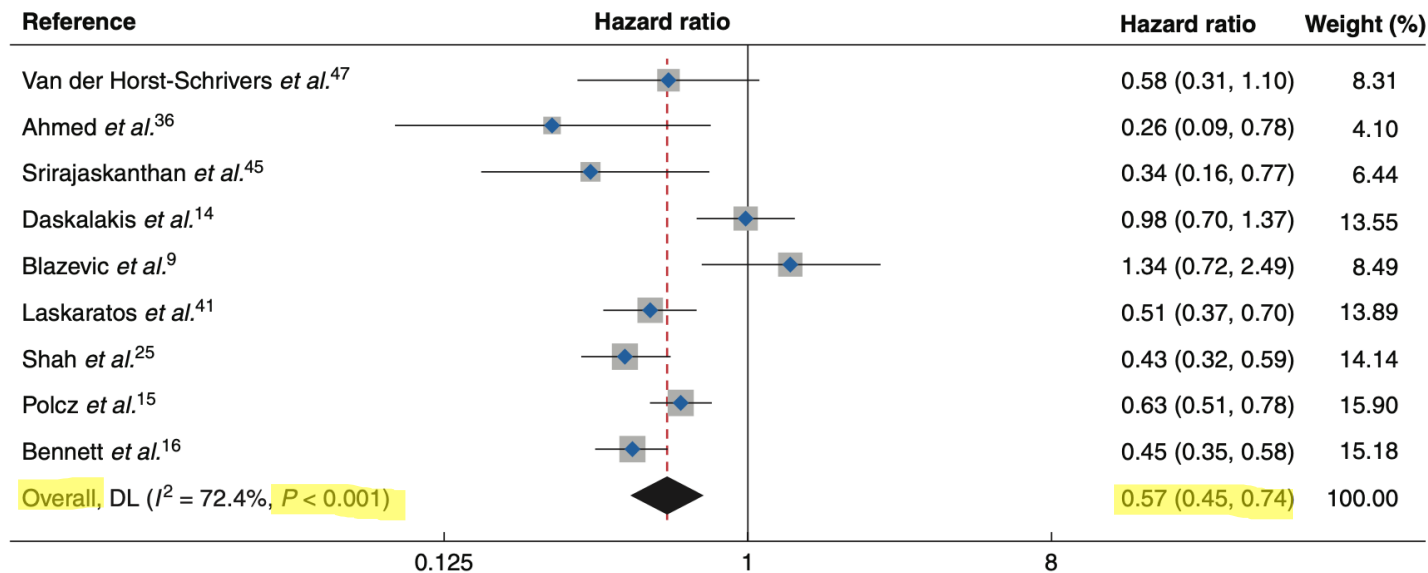


Fig. 3 Forest plot showing survival benefit of primary tumour resection in **nine studies reporting only on small intestinal neuroendocrine tumours**

Hazard ratios are shown with 95 per cent confidence intervals. A random-effects model was used for meta-analysis. DL, DerSimonian and Laird.

HR global 0,57 (ic 95% 0,45-0,74) en faveur de la résection du primaire

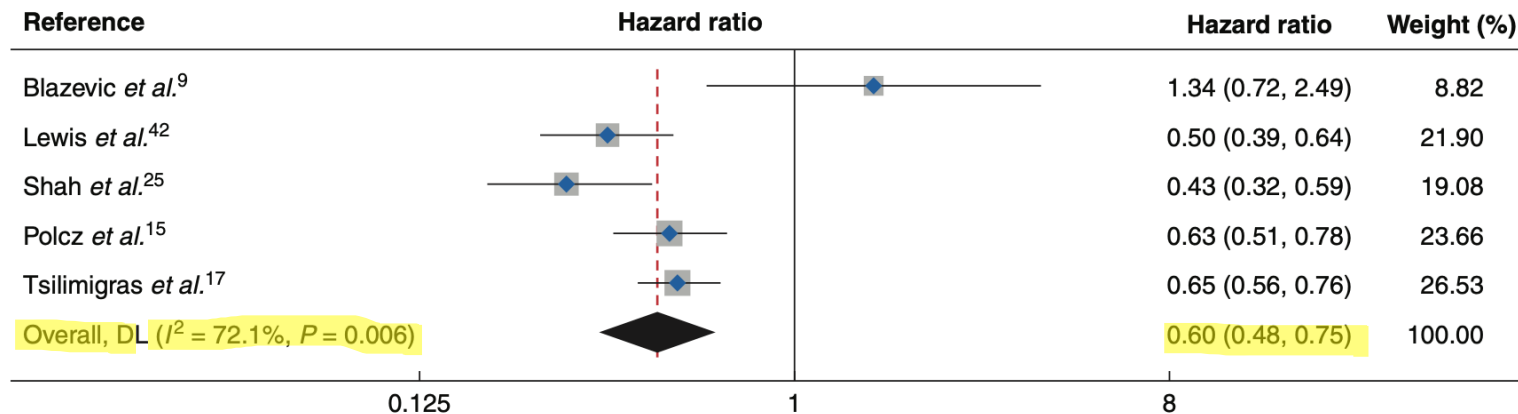


Fig. 4 Forest plot showing survival benefit of strictly primary tumour resection in five studies

Hazard ratios are shown with 95 per cent confidence intervals. A random-effects model was used for meta-analysis. DL, DerSimonian and Laird.

Résection du primaire exclusivement, avec analyse multivariée
HR poolé 0,60 (ic 95% 0,48-0,75)

Discussion

- **Bénéfice de survie lorsque résection du primaire en cas de TNE intestinale avancée, à visée non-curative**
 - Hypothèse: évite la réaction fibroblastique péritumorale pouvant mener à ischémie mésentérique, congestion veineuse, douleur, malabsorption, malnutrition

Limites

- **Pathologie difficile à étudier dans des ERC**
- **Études rétrospectives avec risques de biais plus élevés, hétérogénéité clinique et statistique**
- **Variabilité des pathologies et traitements proposés et population étudiée, études avec overlap de population étudiée**
- **Bias de sélection des patients opérés**
 - plus jeunes, moins de comorbidités, maladie moins avancée et/ou moins agressive
- **Pas de données sur l'urgence de la chirurgie**

Discussion

- **Rôle de la lymphadénectomie à étudier**
 - avantage de survie avec lymphadénectomie selon 3 études

Question 4

- **Dans votre milieu, quelle est l'approche privilégiée pour un cancer avancé du rectum T4N+M0**
 - 1: chimioradiothérapie suivie de chx avec TME puis chimiothérapie adjuvante
 - 2- RoRx short-course, puis chimiothérapie, puis chx avec TME
 - 3- chimiothérapie, puis radiochimiothérapie 50 Gy, puis chx avec TME
 - 4- chirurgie d'emblée

Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial

Renu R Bahadoer, Esmée A Dijkstra*, Boudewijn van Etten†, Corrie A M Marijnen†, Hein Putter, Elma Meershoek-Klein Kranenbarg, Annet G H Roodvoets, Iris D Nagtegaal, Regina G H Beets-Tan, Lennart K Blomqvist, Tone Fokstuen, Albert J ten Tije, Jaume Capdevila, Mathijs P Hendriks, Ibrahim Edhemovic, Andrés Cervantes, Per J Nilsson†‡, Bengt Glimelius†‡, Cornelis J H van de Velde†‡, Geke A P Hospers†‡, and the RAPIDO collaborative investigators§*

www.thelancet.com/oncology Vol 22 January 2021

Le contexte

- Traitement recommandé pour cancer rectal localement avancé = chimioradiothérapie suivie de chirurgie avec excision totale du mésorectum (TME) 6-8 semaines plus tard
- Chimioradiothérapie néoadjuvante
 - downstaging tumoral (avec chimioradio long course ou short-course + chirurgie retardée)
 - amélioration du contrôle locorégional avec récurrence locale dans 5-9% des cas
 - pas d'incidence sur la récurrence à distance
- Chimiothérapie adjuvante pour diminuer la récurrence systémique:
 - bénéfices incertains, compliance sous-optimale

La question

- Stockholm III a démontré qu'on pouvait retarder la chirurgie après RoRx short course: opportunité de donner de la chimiothérapie néo-adjuvante
- But: diminuer l'incidence de métastases à distance sans compromettre le contrôle loco-régional
 - opportunité de donner un tx complet de chimiothérapie
 - augmente les chances de downstaging tumoral et réponse pathologique complète
 - Diminuer les métastases à distance et augmenter la survie

L'étude

- Rapido = Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation
- Objectif primaire
 - réduire l'échec de traitement à 3 ans par rapport au tx standard

Méthodologie

- Étude randomisée contrôlée multicentrique internationale de phase 3
 - 54 centres, 7 pays (Pays-Bas, Suède, Espagne, Slovénie, Danemark, Norvège, États-Unis)
- Intention to treat
- $p < 0,05$

Critères d'inclusion

- > 18 ans
- Nouveau diagnostic d'adénocarcinome primaire du rectum localement avancé avec extension distale à < 16 cm de la verge anale
- Apte physiquement et mentalement à recevoir de la chimiothérapie
- ECOG 0-1
- Évaluation pour staging dans les 5 semaines avant randomisation
- Disponible pour suivi
- Consentement éclairé signé

Critères d'inclusion

- IRM pelvien démontrant au moins un critère à haut risque
 - cT4a ou cT4b
 - envahissement vasculaire extra-mural
 - cN2
 - fascia mésorectal envahi (tumeur ou gg < 1 mm du fascia)
 - gg latéraux augmentés de volume, considérés métastatiques

Critères d'exclusion

- Croissance extensive de la tumeur dans la partie céphalade du sacrum ou des racines nerveuses lombo-sacrées (maladie inopérable même si downstaging)
- Maladie métastatique
- Récidive de cancer rectal

Design de l'étude

- Randomisation 1:1 via logiciel spécialisé
- Investigateurs masqués, mais pas les patients ni l'équipe clinique
- IRM dédiée effectuée avant et après le Tx pré-opératoire

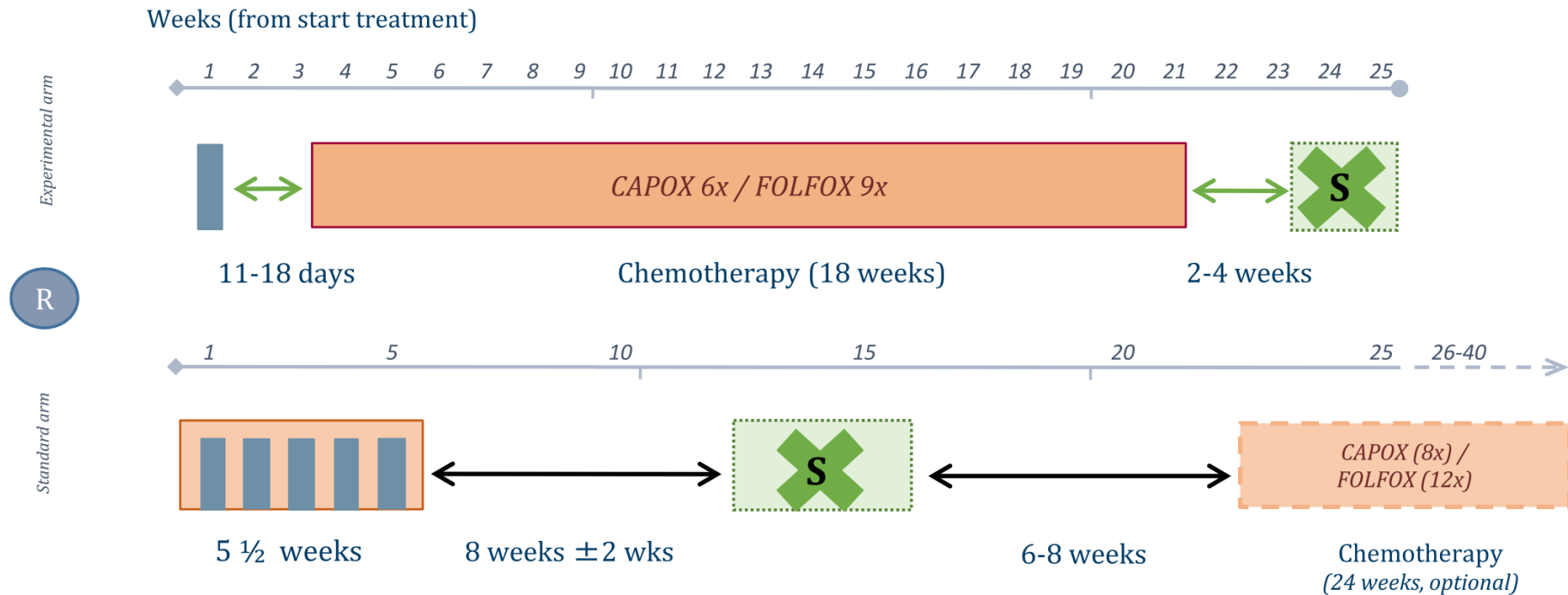


Fig. 1. Study protocol treatment for the experimental arm and standard arm per week.

Suivi

- Évaluations cliniques
 - 6, 12, 24, 36 et 60 mois, avec CEA
- Colonoscopie dans la première année et 60 mois post-op
- RX poumons et écho abdo vs CT TAP à 12 et 36 mois
- Évaluation des résultats fonctionnels et de la qualité de vie dans les premiers 36 mois

Issues

- Primaire: échec de traitement relié à la maladie (initialement survie sans maladie)
 - récidive loco-régionale
 - maladie localement progressive menant à une maladie non-résécable
 - résection locale R2
 - récidive locale après résection R0-R1
 - métastase à distance
 - nouveau primaire colo-rectal
 - décès secondaire au traitement

Issues

- Secondaires
 - taux de complétion du traitement néo-adjuvant
 - toxicité
 - résections R0
 - pCR
 - complications chirurgicales à 30 jours
 - qualité de vie
 - résultats fonctionnels
 - survie globale
 - récurrence locale
- Métastases à distance analysées séparément

Analyses intérimaires

- 1ère après 226 événements (échec de traitement relié à la maladie)
- 2ème planifiée après 339 événements
 - amendée car moins d'événements que prévu
 - Amendement de l'hypothèse de l'étude, passée de diminution de 50-40% d'événements à 22,5-30% sur 3 ans avec le traitement expérimental

Résultats

- 920 patients enrôlés entre 2011 et 2016
 - 468 au groupe expérimental vs 452 traitement standard
- Suivi médian 4,6 ans

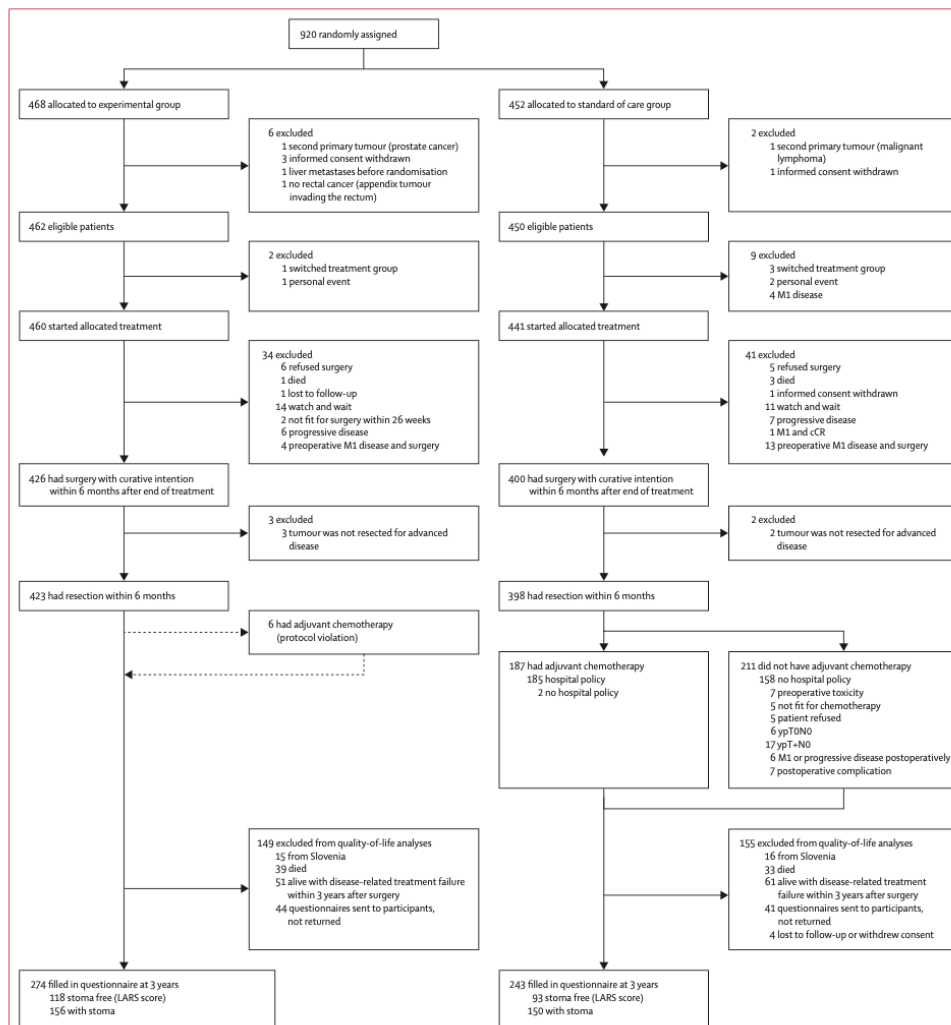


Figure 1: Study profile

	Experimental group (n=462)	Standard of care group (n=450)
Sex		
Male	300 (65%)	312 (69%)
Female	162 (35%)	138 (31%)
Age at randomisation, years		
Median (IQR)	62 (55–68)	62 (55–68)
Range	31–83	23–84
Age category		
<65	280 (61%)	270 (60%)
≥65	182 (39%)	180 (40%)
Clinical T stage*†		
cT2	14 (3%)	14 (3%)
cT3	301 (65%)	299 (66%)
cT4	147 (32%)	137 (30%)
Clinical N stage*†		
cN0	42 (9%)	35 (8%)
cN1	118 (26%)	120 (27%)
cN2	302 (65%)	295 (66%)
Other high-risk criteria†		
Enlarged lateral nodes	66 (14%)	69 (15%)
Extramural vascular invasion positive	148 (32%)	125 (28%)
Mesorectal fascia positive	285 (62%)	271 (60%)

Number of high-risk criteria per patient†		
1	158 (34%)	168 (37%)
2	160 (35%)	146 (32%)
3	98 (21%)	96 (21%)
4	39 (8%)	29 (6%)
5	7 (2%)	11 (2%)
ECOG performance status		
0	369 (80%)	365 (81%)
1	93 (20%)	85 (19%)
Distance from anal verge on endoscopy, cm		
<5	103 (22%)	115 (26%)
5–10	181 (39%)	153 (34%)
≥10	146 (32%)	151 (34%)
Unknown	32 (7%)	31 (7%)
Treated in a hospital with policy for adjuvant chemotherapy		
Yes	273 (59%)	265 (59%)
No	189 (41%)	185 (41%)

Data are n (%), unless otherwise indicated. Percentages might not equal 100% due to rounding. cN=clinical nodal. cT=clinical tumour. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. N stage=nodal stage. T stage=tumour stage.

*According TNM-5. †MRI defined.

Table 1: Baseline characteristics of eligible patients

Chimiothérapie

- Groupe expérimental
 - 99% CAPOX
 - 44% réduction de dose
 - 15% arrêt prématuré
- Groupe contrôle (néoadjuvant)
 - 100% capecitabine
 - 6% réduction de dose en néo-adjuvant (37% en adjuvant)
 - 9% arrêt prématuré en néo-adjuvant (37% en adjuvant)

Chimiothérapie adjuvante (gr contrôle)

- 52% des centres ont offert de la chimio adjuvante
- Analyses de sous-groupes: pas de différence à la survie à 3 ans entre les centres offrant la chimio adjuvante et ceux ne l'offrant pas ($p=0,32$)
 - métastases à distance: 28,5% avec vs 24,4% sans $p=0,34$
 - récurrence loco-régionale: 7,2% avec vs 4,3% sans $p=0,20$

Toxicité de la chimiothérapie

- Groupe expérimental
 - 48% toxicité gr 3 (effets secondaires sévères et indésirables)
- Groupe contrôle
 - portion pré-opératoire: 25% de 441 pts
 - portion post-opératoire: 34% de 187 pts

	Experimental group				Standard of care group						
	During preoperative therapy (n=460)				During preoperative therapy (n=441)				During adjuvant therapy (n=187)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
General adverse events											
Allergic reaction	19 (4%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0	0	6 (3%)	1 (1%)	0
Alopecia	9 (2%)	0	0	0	6 (1%)	0	0	0	3 (2%)	0	0
Cystitis	38 (8%)	1 (<1%)	0	0	97 (22%)	0	0	0	9 (5%)	0	0
Fatigue or lethargy	297 (65%)	14 (3%)	0	0	255 (58%)	6 (1%)	0	0	118 (63%)	10 (5%)	0
Febrile neutropenia	0	5 (1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0
Hand-foot syndrome	134 (29%)	8 (2%)	0	0	77 (17%)	5 (1%)	0	0	68 (36%)	4 (2%)	0
Neurological toxicity	362 (79%)	19 (4%)	1 (<1%)	0	30 (7%)	1 (<1%)	0	0	119 (64%)	16 (9%)	0
Radiation dermatitis	24 (5%)	2 (<1%)	0	0	112 (25%)	14 (3%)	0	0	1 (1%)	0	0
Rash maculopapular	18 (4%)	0	0	0	16 (4%)	2 (<1%)	0	0	5 (3%)	0	0
Weight loss	78 (17%)	3 (1%)	0	0	48 (11%)	1 (<1%)	0	0	22 (12%)	0	0
Other*	266 (58%)	111 (24%)	20 (4%)	1 (<1%)	235 (53%)	46 (10%)	8 (2%)	2 (<1%)	106 (57%)	26 (14%)	7 (4%)
Gastrointestinal toxicity											
Abdominal pain†	213 (46%)	25 (5%)	2 (<1%)	0	161 (37%)	6 (1%)	2 (<1%)	0	40 (21%)	4 (2%)	0
Diarrhoea	225 (49%)	75 (16%)	6 (1%)	0	220 (50%)	40 (9%)	1 (<1%)	0	95 (51%)	13 (7%)	0
Faecal incontinence	37 (8%)	0	0	0	43 (10%)	0	0	0	2 (1%)	0	0
Nausea	232 (50%)	16 (3%)	0	0	139 (32%)	3 (1%)	0	0	90 (48%)	4 (2%)	0
Oral mucositis	49 (11%)	3 (1%)	0	0	23 (5%)	0	0	0	21 (11%)	0	0
Proctitis	44 (10%)	4 (1%)	0	0	48 (11%)	6 (1%)	0	0	3 (2%)	0	0
Rectal bleeding	103 (22%)	1 (<1%)	0	0	93 (21%)	3 (1%)	0	0	2 (1%)	1 (1%)	0
Rectal mucositis	43 (9%)	3 (1%)	0	0	53 (12%)	3 (1%)	0	0	5 (3%)	0	0
Rectal pain	106 (23%)	4 (1%)	0	0	135 (31%)	5 (1%)	0	0	22 (12%)	0	0
Vomiting	99 (22%)	9 (2%)	0	0	38 (9%)	3 (1%)	0	0	38 (20%)	3 (2%)	0

In the standard of care group, no grade 5 adverse events occurred during adjuvant chemotherapy. *According to Common Terminology Criteria for Adverse events version 4.0 (ear and labyrinth disorders, endocrine disorders, eye disorders, general disorders and administration site conditions, hepatobiliary disorders, immune system disorders, injury, poisoning and procedural complications, investigations, metabolism and nutrition disorders, musculoskeletal and connective tissue disorders, neoplasms benign, malignant and unspecified [including cysts and polyps], nervous system disorders, psychiatric disorders, renal and urinary disorders, reproductive system and breast disorders, respiratory, thoracic and mediastinal disorders; and skin and subcutaneous tissue disorders). †Due to constipation, obstruction, or other causes.

Table 3: Adverse events

La chirurgie

- 92% du groupe expérimental et 89% du groupe contrôle ont eu la chirurgie ($p=0,086$)
 - approche, type de résection et taux de résection R0 similaire dans les 2 groupes

Résultats

- Réponse pathologique complète
 - 28% groupe expérimental vs 14% groupe contrôle (Ic 95% 1,67-3,37 $p < 0,0001$)
- Survie globale à 3 ans
 - 89,1% groupe expérimental vs 88,8% groupe contrôle (HR 0,92 IC 95% 0,67-1,25, $p = 0,59$)

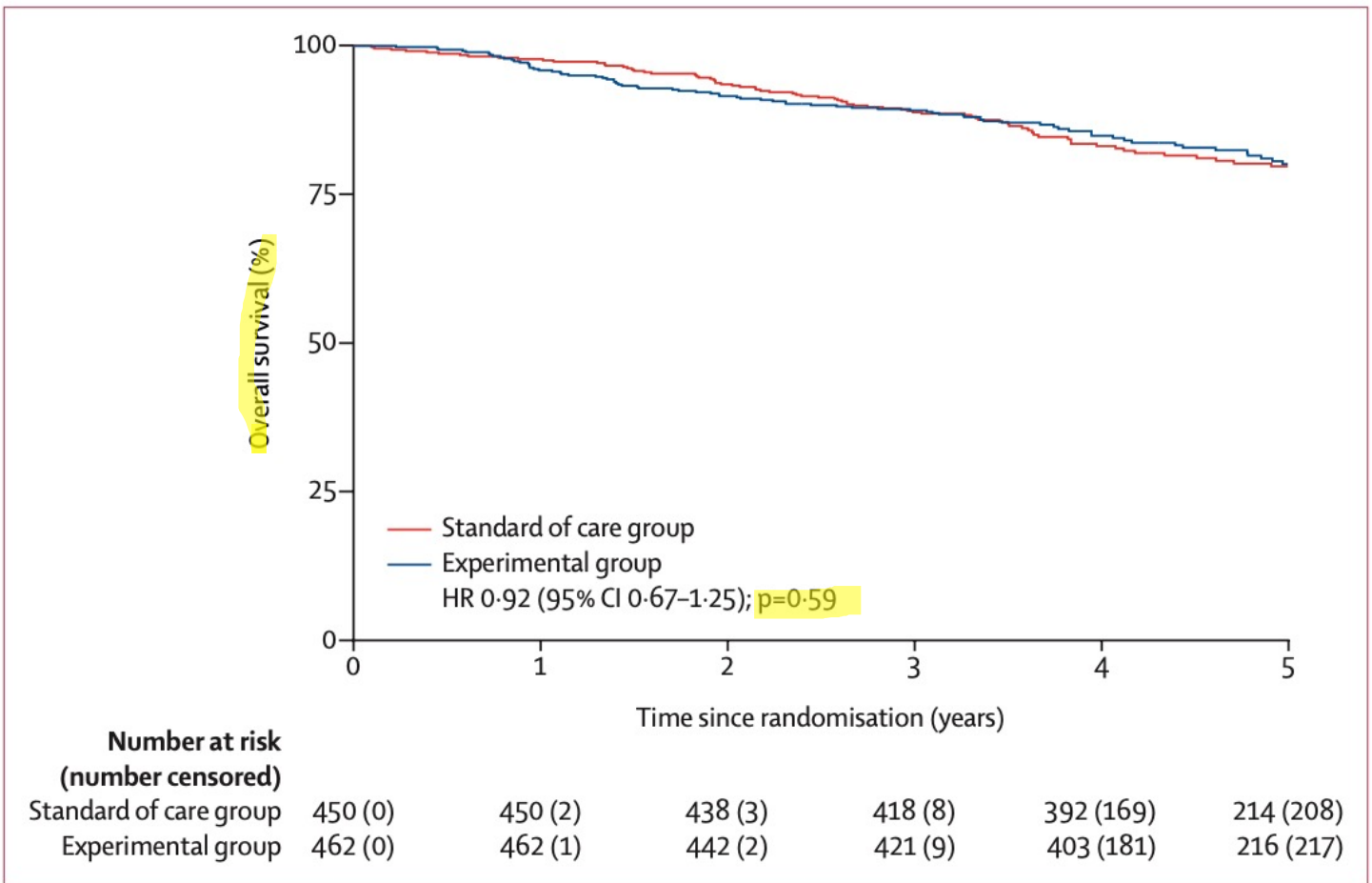
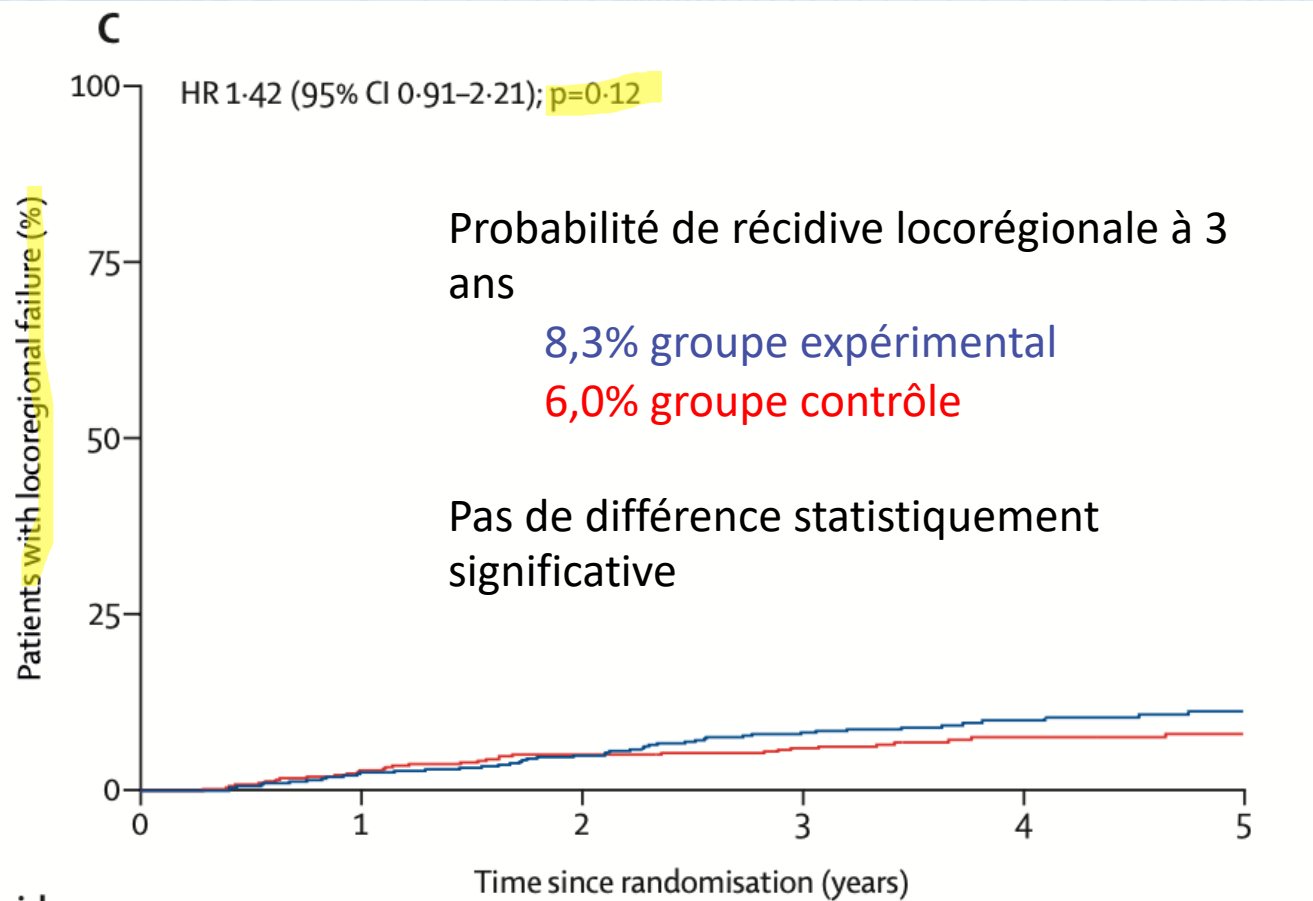


Figure 3: Overall survival

HR=hazard ratio.

Mortalité

- Groupe expérimental: 17%
 - 5% secondaire au tx (arrêt cardiaque, EP, cx infectieuses)
 - 79% secondaire au cancer rectal
 - 6% secondaire à un deuxième primaire
 - 9% raisons autres ou inconnues
- Groupe contrôle: 18%
 - 5% secondaires au tx (EP, sepsis neutropénique, aspiration, suicide sur dépression)
 - 82% secondaire au cancer rectal
 - 9% deuxième primaire
 - 5% autre



	Number at risk (number censored)					
Standard of care group	450 (0)	450 (2)	428 (3)	405 (8)	379 (161)	209 (199)
Experimental group	462 (0)	462 (1)	436 (2)	411 (8)	384 (172)	204 (207)

A

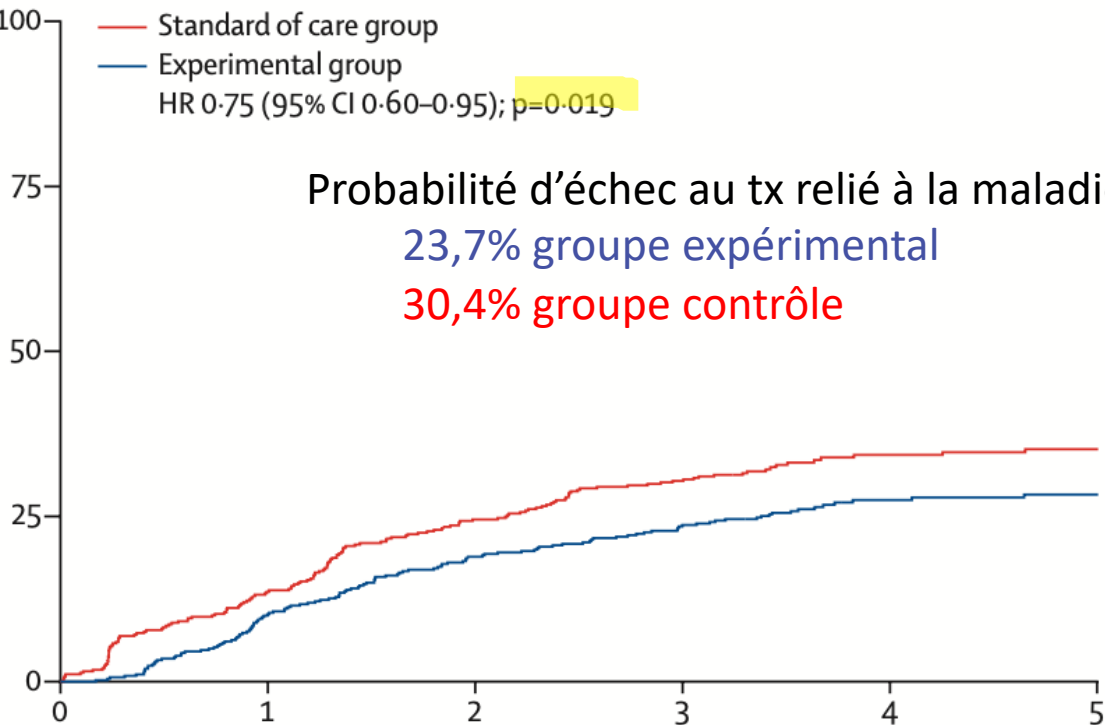
Patients with disease-related treatment failure (%)

— Standard of care group
— Experimental group
HR 0.75 (95% CI 0.60–0.95); $p=0.019$

Probabilité d'échec au tx relié à la maladie:

23,7% groupe expérimental

30,4% groupe contrôle



Number at risk
(number censored)

Standard of care group	450 (0)	450 (2)	385 (3)	334 (7)	300 (133)	159 (160)
Experimental group	462 (0)	462 (1)	411 (2)	367 (8)	339 (150)	179 (182)

ation

ASSOCIATION QUÉBÉCOISE
DE CHIRURGIE

BHR 0.69 (95% CI 0.54–0.90); $p=0.0048$

Patients with distant metastases (%)

Probabilité de métastases à distance à 3 ans

20% groupe expérimental

26,8% groupe contrôle

0 1 2 3 4 5

Number at risk
(number censored)

Standard of care group	450 (0)	450 (2)	390 (3)	343 (7)	311 (138)	164 (166)
Experimental group	462 (0)	462 (1)	414 (2)	372 (9)	349 (156)	189 (188)

	Experimental group	Standard of care group	p value
All eligible patients			
Surgery with curative intent within 6 months after the end of preoperative treatment			
Yes	426/462 (92%)	400/450 (89%)	0.086*
No	36/462 (8%)	50/450 (11%)	..
Disease-related treatment failure, first occurring	128 (23.7%)†	152 (30.4%)†	0.019†
Locoregional failure			
Local progression, unresectable tumour	1/128 (1%)	1/152 (1%)	..
R2 resection	0	0	..
Local recurrence	22/128 (17%)	13/152 (10%)	..
Locoregional failure and distant metastasis‡			
Local progression, unresectable tumour	4/128 (3%)	2/152 (1%)	..
R2 resection	1/128 (1%)	0	..
Local recurrence	7/128 (5%)	4/152 (3%)	..
Distant metastasis	86/128 (67%)	123/152 (81%)	..
New primary colorectal tumour	3/128 (2%)	5/152 (3%)	..
Treatment-related death	4/128 (3%)	4/152 (3%)	..

Discussion

- À 3 ans: Diminution de l'échec au traitement relié à la maladie, principalement par une diminution des métastases à distance dans gr expérimental
 - meilleure compliance/complétion de la chimiothérapie
 - meilleure condition en pré-opératoire
 - 18 semaines de chimio vs 24 dans gr contrôle
 - Chimiothérapie débutée plus précocément dans le processus (18 semaines plus tôt que dans le gr contrôle)
 - Efficacité de la chimiothérapie adjuvante en doute
 - pas de différence entre centres offrant chimio adj ou pas

Réponse pathologique

Patients with a resection within 6 months after the end of preoperative treatment

Residual tumour classification			
R0 >1 mm	382/423 (90%)	360/398 (90%)	0.87*
R1 ≤1 mm	38/423 (9%)	37/398 (9%)	..
R2	3/423 (1%)	1/398 (<1%)	..
Circumferential resection margin			
>1 mm	385/423 (91%)	363/398 (91%)	0.92*
≤1 mm	38/423 (9%)	35/398 (9%)	..
Differentiation grade during pathological assessment			
Well differentiated	62/423 (15%)	82/398 (21%)	0.09*§
Moderately differentiated	167/423 (39%)	189/398 (47%)	..
Poorly differentiated	44/423 (10%)	35/398 (9%)	..
No tumour	129/423 (30%)	69/398 (17%)	..
Not assessed	21/423 (5%)	23/398 (6%)	..
Pathological complete response			
Yes	120/423 (28%)	57/398 (14%)	<0.0001*
No	303/423 (72%)	341/398 (86%)	..
Pathological T stage¶			
ypT0	129/423 (30%)	69/398 (17%)	<0.0001*
ypTis	2/423 (<1%)	1/398 (<1%)	..
ypT1	17/423 (4%)	17/398 (4%)	..
ypT2	82/423 (19%)	96/398 (24%)	..
ypT3	157/423 (37%)	190/398 (48%)	..
ypT4	36/423 (9%)	25/398 (6%)	..
Pathological N stage¶			
ypN0	317/423 (75%)	273/398 (69%)	0.017*
ypN1	75/423 (18%)	78/398 (20%)	..
ypN2	31/423 (7%)	47/398 (12%)	..
Postoperative M stage¶			
ypM0	420/423 (99%)	396/398 (99%)	0.70*
ypM1	3/423 (1%)	2/398 (1%)	..

Data are n (%). Proportions might not equal 100% due to rounding. M stage=metastasis stage. N stage=nodal stage.

R0=clear resection margins. R1=resection margin of 0–1 mm. R2=macroscopic residual tumour. T stage=tumour stage.

*p value calculated using χ^2 test. †3-year cumulative probability; p value calculated using the log-rank test.

‡Locoregional failure and distant metastasis diagnosed simultaneously within 30 days of each other. §p value calculated on the basis of well, moderately, and poorly differentiated. ¶According to TNM 5.

Table 2: Number of surgeries with curative intent, disease-related treatment failures, and pathological outcomes

Discussion: réponse pathologique

- 2 fois plus de PCR dans le groupe expérimental (28 vs 14%)
 - peut-être aidé par un plus grand intervalle entre la RöRx et la chx
 - meilleur potentiel de préservation du rectum (potentiel d'approche watch and wait à étudier)
 - espoir d'amélioration de la survie: pas prouvé
- Plus de PCR que dans Stockholm III (10,4% de PCR avec short course et long délai avant chx vs 2,2% après long course)
 - effet potentiel de la chimio néo-adjuvante et du plus long délai entre RöRx et chx sur la réponse pathologique

Discussion: réponse pathologique

- Récidive loco-régionale similaire par contre
 - effet du délai avant chx potentiellement délétère pour pts avec mauvaise réponse à la RÖRxIndication d'imagerie précoce pour vérifier la réponse au tx??

Discussion: survie

- Pas d'impact sur la survie globale
 - suivi moyen 4,6 ans
 - à revisiter avec résultats à 10 ans

Discussion

- Autres études
 - Polish II (protocole similaire à Rapido, 515 pts)
 - pas de diminution des méts à distance à 3 ans (30 vs 27%)
 - 3 cycles de folfox dans Polish2 vs 9 dans Rapido

Discussion: autres études

- PRODIGE 23 (chimio néo-adj suivi de chimioradiothérapie standard, puis TME et chimio adjuvante)
 - mise sur contrôle prioritaire de la maladie systémique > loco-régionale
 - meilleure survie sans maladie à 3 ans
 - meilleure survie sans métastases
 - plus de PCR vs tx radiochimio pré-op standard + TME + chimio adjuvante

Limites

- Changement des l'issue primaire en cours d'étude et du nombre de patients recrutés
- Tx adjuvant non standardisé dans le groupe contrôle
- IRM interprétés localement, pas de révision centrale (hétérogénéité potentielle du staging)
- Suivi court, pas de démarcation des courbes de survie
- Conclusion que le protocole Rapido est préférable à d'autres formes de tx néo-adjuvant total (ex: Prodiges 23) difficile à justifier

Question 5

- **Dans votre centre, quel délai respectez-vous après une infection à la Covid pour effectuer une chirurgie électorive majeure?**
 - 1) Dès que l'infection est terminée
 - 2) 2-4 semaines
 - 3) 4-8 semaines
 - 4) plus de 8 semaines
 - 5) au cas par cas

The Risk of Postoperative Complications After Major Elective Surgery in Active or Resolved COVID-19 in the United States

John Z. Deng, BS, Janine S. Chan, BS,† Alexandra L. Potter,‡ Ya-Wen Chen, MD,§
Harpal S. Sandhu, MD, FRCSC,||¶ Nikhil Panda, MD, MPH,§
David C. Chang, PhD, MPH, MBA,§ and Chi-Fu Jeffrey Yang, MD#✉*

Contexte clinique

- **Risque péri-opératoire augmenté chez patients avec Covid**
 - Pulmonaire (24,2-52,2%)
 - ETE (6,8-13,9%)
 - Choc (11-13,9%)
 - Mortalité à 30 jours (9,1-32,6%)
- **Peu de données chez patients après récupération**

Méthodologie

- **Étude à partir d'une banque de données américaine**
 - Covid 19 Research Database, via Symphony Health
 - Pts avec Covid entre 1er mars 2020 et 31 mai 2021, dx via PCR, avec chirurgie
 - Exclusions: patients vaccinés avant chx ou 90 jours après, multiples chirurgies, chirurgies urgentes

Méthodologie

- **Population à l'étude**

- Tous patients avec un Dx de Covid via test PCR, entre 1er mars 2020 et 30 mai 2021
 - Date du PCR + utilisée comme date de dx de covid

- **Sévérité de l'infection**

- Légère à modérée (98,5%)
- Sévère (nécessitant O2 supplémentaire) (0,4%)
- Critique (choc, ARDS) (0,9%)

Méthodologie

- **Chirurgies à l'étude**
 - Chirurgies électives majeures
 - Exclusion des chirurgies pouvant avoir une indication urgente
 - Analyse de sous-groupe pour chirurgies plus pressantes
 - (RAAA, EVAR, endartérectomie carotidienne, gastrectomy, hépatectomie, resection pulmonaire, neurochirurgie pour tumeur, pancréatectomie, chirurgie colorectale, oesophagectomie)

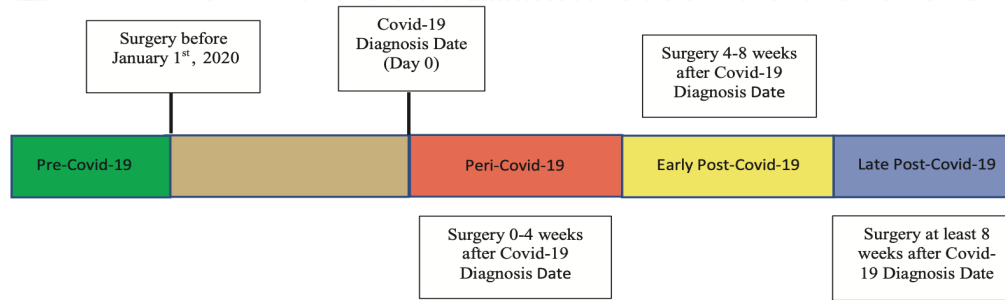


FIGURE 2. Surgery timing categories relative to Covid-19 diagnosis date.

• Lien temporel entre chirurgie et Dx de Covid: 4 groupes

- 1- Pré-covid (2621 pts ou 47,8%)
 - groupe contrôle, chx au moins 30 jrs pré-dx
- 2-Péri-covid (780 pts ou 14,2%)
 - Chx 0-4 semaines après Dx
- 3- Post-Covid précoce (445 pts ou 8,1%)
 - 4-8 semaines post-Dx
- 4- Post-Covid tardif (1633 pts ou 29,8%)
 - Plus de 8 semaines post-Dx

Issues à l'étude

- **Primaires: complications pulmonaires**
 - Pneumonie post-opératoire
 - Décompensation pulmonaire
- **Secondaires**
 - Thrombose veineuse profonde
 - Embolie pulmonaire
 - Arythmies
 - Sepsis

Analyse statistique

- **Modèle de regression linéaire multivariable pour le risque de développer des complications post-opératoires**
 - Ajusté selon facteurs de risque/comorbidités des patients
- **Signification statistique avec $p < 0,05$**

Résultats

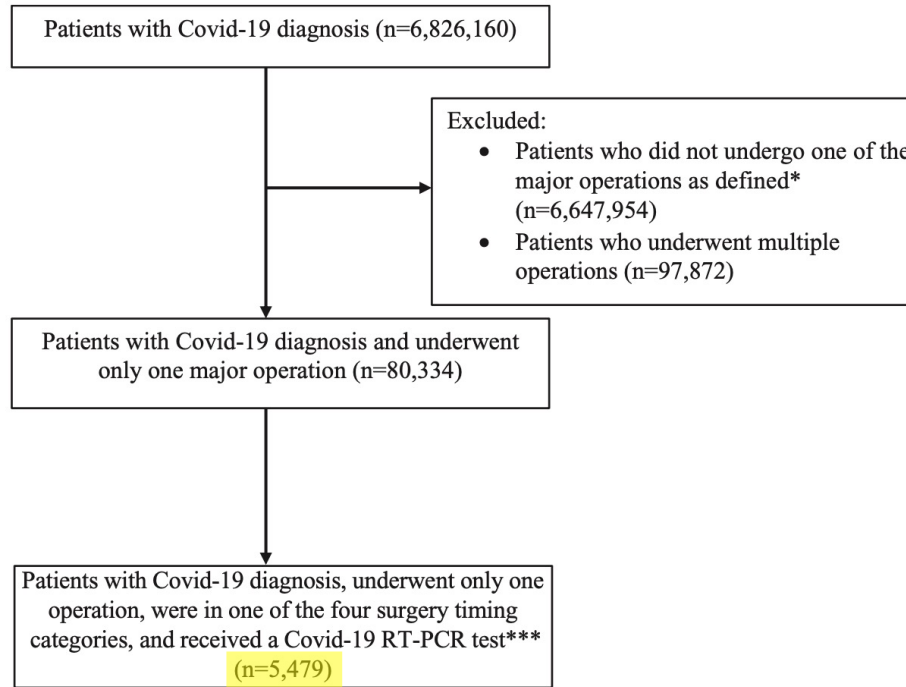


FIGURE 1. Flow diagram detailing schema of study subject selection.

Operations included:** abdominal aortic aneurysm repair (endovascular approach), abdominal aortic aneurysm repair (open approach), brain tumor resection, carotid endarterectomy, colon surgery, coronary artery bypass grafting, esophagectomy, gastrectomy, mastectomy, hepatectomy, hip replacement, hysterectomy, knee replacement, laminectomy, lung resection (lobectomy, pneumonectomy, and segmentectomy), pancreatic surgery (Whipple, total pancreatectomy, and distal pancreatectomy), prostatectomy, and spinal fusion. *Surgery timing categories:** "pre-Covid-19": patients underwent surgery before January 1, 2020 before their Covid-19 diagnosis; "peri-Covid-19": patients underwent surgery 0 days to 4 weeks after their Covid-19 diagnosis; "early post-Covid-19": patients underwent surgery 4 to 8 weeks after their Covid-19 diagnosis; "late post-Covid-19": patients underwent surgery $\geq$ 8 weeks after their Covid-19 diagnosis.

TABLE 1. Postoperative Outcomes

Outcomes	Pre-Covid-19 Surgery Before January 1, 2020 (n = 2621)	Peri-Covid-19 Surgery 0 to 4 Weeks After Covid-19 (n = 780)	Early Post-Covid-19 Surgery 4 to 8 Weeks After Covid-19 (n = 445)	Late Post-Covid-19 Surgery at Least 8 Weeks After Covid-19 (n = 1633)	P Value
Postoperative pneumonia	33 (1.3%)	57 (7.3%) aOR 6,46	11 (2.5%) aOR 2,44	23 (1.4%)	<0.001
Postoperative respiratory failure	62 (2.4%)	57 (7.3%) aOR 3,36	11 (2.5%)	45 (2.8%)	<0.001
Postoperative pulmonary embolism	18 (0.7%)	14 (1.8%) aOR 2,73	3 (0.7%)	16 (1.0%)	0.039
Postoperative sepsis	30 (1.1%)	33 (4.2%) aOR 3,67	9 (2.0%)	20 (1.2%)	<0.001
Postoperative arrhythmia	50 (1.9%)	13 (1.7%)	13 (2.9%)	37 (2.3%)	0.41
Postoperative renal failure	68 (2.6%)	36 (4.6%)	10 (2.3%)	58 (3.6%)	0.017
Postoperative urinary tract infection	69 (2.6%)	22 (2.8%)	11 (2.5%)	46 (2.8%)	0.097
Postoperative deep vein thrombosis	35 (1.3%)	15 (1.9%)	6 (1.4%)	28 (1.7%)	0.59
Any postoperative complication	270 (10.3%)	131 (16.8%)	52 (11.7%)	183 (11.2%)	<0.001

Retour à
la normale

Discussion

- **Risque de complications augmenté surtout dans les 4 premières semaines, mais notés jusqu'à 8 semaines post diagnostic de Covid**
 - Pour chirurgies électorives, plus sage d'attendre au moins 8 semaines si possible

Limites de l'étude

- **Exclue les patients vaccinés**
- **Variants plus récents pas étudiés**
- **Impacts d'une infection sévère ou critique pas étudiés**
- **Pas de sous-groupe d'infection asymptomatique**
 - Petite étude brésilienne (49 patients) ne démontrait pas de risque augmenté chez ces patients
- **Chirurgies plus mineures, sans anesthésie générale?**

RÉFÉRENCES

1. **Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients, A Tran et al, *Annals of Surgery* 2022;275:19-28**
2. **Oncological Outcomes of laparoscopic versus open rectal resections: meta-analysis of randomized clinical trials, B Creavin et al, *British Journal of Surgery* 2021;108:469-476**
3. **The Risk of Post-Operative Complications After Major Elective Surgery in Active or Resolved COVID-19 in the United States; JZ Deng et al, *Annals of Surgery*, Volume 275 #2, February 20**
4. **Laparoscopic versus open resection for rectal cancer: a non-inferiority meta-analysis of quality of surgical resection outcomes. *Ann Surg* 2019;269:849-855**

RÉFÉRENCES

1. **Effect of primary tumour resection without curative intent in patients with metastatic neuroendocrine tumours of the small intestine and right colon: meta-analysis, Klaas Van Den Heede et al, British Journal of Surgery 2022, Vol 109 #2**
2. **Short Course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiation therapy, TME and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial, R Bahadoer et al, *The Lancet* vol 22, January 2021**
3. **Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high risk rectal cancer- results of the international randomized RAPIDO-trial, van der Valk et al, Radiotherapy and Oncology 147 (2020) 75-83**