



Radiochimiothérapie Préopératoire dans le Cancer du Rectum Localement Avancé au CHU de Pointe à Pitre : Analyse d'une Série de 73 cas

Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal cancer at Pointe Pitre University Hospital: Analyse of a series of 73 cases

Keita M^{1,2,3,*}, Sacino F¹, Touré A. I^{2,3}, Koundouno AM³, Kondano SY³, Camara A², Bah Malick^{2,3}, Traoré B^{2,3}

¹Université des Antilles, Département de Radiothérapie- Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre, 465-97159 Pointe à Pitre, Guadeloupe- France. ²Service de Cancérologie, Hôpital National Donka, CHU de Conakry, 5575, Guinée. ³Faculté des Sciences et Techniques de la Santé de l'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry, 10117, Guinée.

Correspondance : Mamady KEITA, MD. PhD, Oncologie – Radiothérapie. E- mail : mamadykeita@rocketmail.com

MOTS CLÉS : Cancer du rectum, Radio chimiothérapie préopératoire, Chirurgie des cancers du rectum.

KEY WORDS: Rectal cancer, Preoperativechemo radiotherapy, Rectal cancer surgery

RÉSUMÉ :

Objectif : Évaluer l'efficacité de la radio chimiothérapie préopératoire des cancers du rectum localement avancés.

Matériels et Méthodes : 73 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé ont été traités par radio chimiothérapie préopératoire. La dose totale de radiothérapie était de 45 – 50 Gy/1,8 Gy/5 jours/semaine. Deux cures de chimiothérapie, avec 50 mg/m² d'acide folinique, suivies d'une dose de 5-Fluouracil de 500 mg/m² par voie intraveineuse ou de Capécitabine 1 650 mg/m²/jour pendant de la radiothérapie ont été administrées. Le délai de la chirurgie était de 4-6 semaines après les traitements préopératoires. 2 à 4 cures de chimiothérapie adjuvantes étaient administrées 3- 4 semaines après la chirurgie. Le taux de réponse et les toxicités liés aux traitements ont été évalués.

Résultats : Au total, seuls 5 patients (6,8%) ont présenté une toxicité hématopoïétique de grade III. Aucune toxicité aiguë gastro-intestinale, cutanée ou urinaire de grade III-IV n'a été observée dans l'ensemble du groupe. Tous ont bénéficié d'une résection chirurgicale et aucun décès péri opératoire n'a été observé. Cependant, les complications chirurgicales sont survenues dans 6,8% des cas et aucune complication à long terme n'a été rapporté. Au terme du traitement préopératoire, le diamètre moyen des tumeurs a été réduit dans 38,0 % cas, 14 cas (19,2 %) ont obtenu une rémission pathologique complète, le taux de réponse objective était de 85%. Le taux de ganglions lymphatiques négatifs a atteint 57,7 %, et le taux global de ganglions lymphatiques positifs est passé de 71,2 % à 30%.

Conclusion : La radio chimiothérapie préopératoire est sûre et fiable. Elle permet de réduire le volume de la tumeur primitive et le taux de métastases ganglionnaires, réduisant ainsi le stade de la maladie et augmentant considérablement l'effet curatif de la chirurgie.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.

Materials and Methods: 73 patients with locally advanced rectal cancer were treated with preoperative chemoradiotherapy. The total radiotherapy dose was 45-50 Gy, 1.8 Gy, 5 days/week. Two courses of chemotherapy, with 50 mg/m² folinic acid, followed by an intravenous dose of 5-Fluouracil 500 mg/m² or capecitabine 1,650 mg/m² per day during all radiotherapy course were administered. Time to surgery was 4-6 weeks after pre-operative treatments. 2 to 4 courses of adjuvant chemotherapy were administered 3 to 4 weeks after surgery. Response rates and treatment-related toxicities were assessed.

Results: In total, only 5 cases (6.8%) developed grade III haematopoietic toxicity. No grade III-IV acute gastrointestinal, cutaneous or urinary toxicities were observed in the entire group. All patients underwent surgical resection and there were no perioperative deaths, 6.8% of cases had surgical complications and no long-term complications. During preoperative treatment, the mean diameter of the tumours was reduced in 38.0% of cases. 14 cases (19.2%) achieved complete pathological remission, with an objective response rate of 85%. The rate of negative lymph nodes was 57.7%, and the overall rate of positive lymph nodes fell from 71.2% to 30%.

Conclusion: Preoperative chemoradiotherapy is safe and reliable. It can reduce the primary tumour and the rate of lymph node metastases, thereby reducing the stage of the disease and considerably improving the curative effect of surgery.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent [1]. En 2020, on estime à 1,9 million de nouveaux cas et près de 930 000 décès à travers le monde [1]. Pour la même période, en Guadeloupe, département français d'outre-mer, le CCR reste un enjeu majeur de santé publique, 189 (8,9%) nouveaux cas ont été diagnostiqués, le classant ainsi au troisième rang des cancers après celui de la prostate et du sein [1].

Parmi les différentes stratégies thérapeutiques, la résection chirurgicale a toujours été la pierre angulaire du traitement des CCR. Cependant, le cancer du rectum à lui-même expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire), mais aussi dans 20 - 30% des cas, à des récidives locales très pénibles après la chirurgie seule [2].

Depuis le début des années 1990, l'intégration de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans l'évaluation de l'extension locorégionale de la maladie a permis de mieux cerner les caractéristiques des tumeurs qui dictent finalement les stratégies de traitement [3]. Dès lors, nous avons été témoins d'un nombre croissant de preuves soutenant l'approche multimodales pour lutter efficacement contre cette maladie. Parmi elles, la radiochimiothérapie préopératoire s'est imposée comme un traitement standard des cancers localement avancés et opérables du rectum [3, 4]. Elle a réduit le taux de récurrence de 30 % à 9 % [2, 5] et augmenté le taux de survie globale à 5 ans de 48 % à 58 % [6, 7].

Ainsi, dans notre contexte de pratique quotidienne, le pôle de chirurgie des cancers du CHU de Pointe à Pitre a développé ces dernières années l'utilisation de la radiochimiothérapie préopératoire dans les cancers du rectum localement avancés. Notre objectif était de déterminer sur la base de nos résultats clinicopathologiques, si la radiochimiothérapie préopératoire était-elle prédictive d'un meilleur contrôle local des cancers du rectum localement avancés.

MATERIELS ET METHODES

Caractéristiques cliniques

Entre Avril 2018 et Mai 2023, nous avons revu rétrospectivement, 73 dossiers consécutifs de patients atteints d'un cancer primitif du rectum localement avancé et traités par radiochimiothérapie préopératoire et chirurgie dans le service de Radiothérapie du CHU de Pointe à Pitre. Les critères

d'inclusion étaient les suivants : (1) - Indice de performance selon Karnofsky =70, (2) – Tumeur localisée entre 2 et 16 cm de la marge anale, (3) - Confirmation histologique d'un cancer du rectum avant le traitement adjuvant, (4) – IRM avant et après radiothérapie préopératoire, (5) – Tumeur classée T1-4N-/+ , tout M, (6) - Absence de traitement antérieur anticancéreux.

L'ensemble des caractéristiques cliniques de bases sont résumées dans le tableau 1. L'âge variait de 35-84 ans, avec un âge moyen 64,6 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle 47 et 57 ans, suivie de celle de 69 – 79 ans, soit 27,4% et 24,7%, respectivement (figure 1). Parmi eux, 57 étaient des hommes et 16 des femmes. Le type histopathologique était dominé par : adénocarcinomes lieberkühniens (43 cas), adénocarcinomes mucineux (17 cas), adénocarcinomes tubulaires (8 cas), carcinomes à cellules claires (3 cas) et les tumeurs carcinoïdes (2 cas). L'évaluation de l'extension a été faite au moyen d'un scanner thoracique et abdominopelvienne avant la radiochimiothérapie pour déterminer le stade de la tumeur, selon l'Union International de Lutte Contre le Cancer (UICC, 7^{ème} édition) [7]. La tomographie par émission de positron (TEP) a permis dans certains cas de préciser l'extension ganglionnaire. Toutefois, elle n'était pas un critère pour l'inclusion dans l'étude. Les caractéristiques tels que : la stadification clinique, les types de chirurgie, la stadification pathologique, les profils de toxicité de la radiochimiothérapie et les réponses au traitement néoadjuvant ont été recueillis. La chirurgie a été pratiquée au moins 4 semaines ou au plus à 6

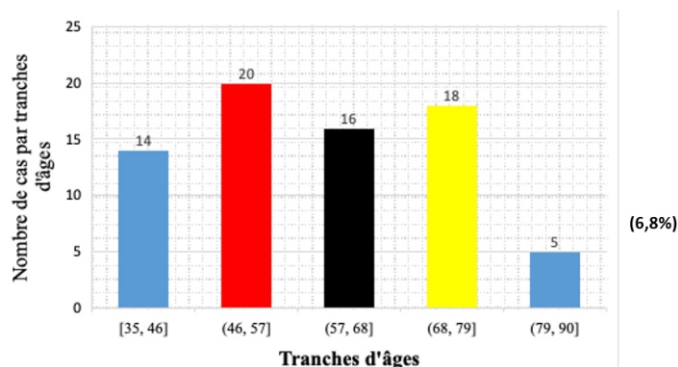


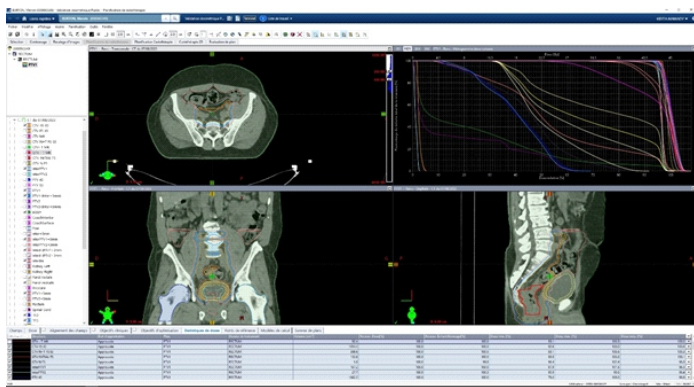
Figure 1 : Distribution des cas selon les tranches d'âges

Procédures

Radiothérapie préopératoire : La radiothérapie préopératoire a été délivrée au moyen de 2 accélérateurs linéaires, le **Clinac IX** et **Halcyon**, tous de la société VARIAN. Ces appareils permettent de

réaliser les techniques de modulation d'intensité (VMAT/IMRT), avec un recalage sur cible quotidien (CBCT). Le patient était allongé et le positionnement sous le scanner simulation de marque **SIEMENS** était effectué avec de multiples champs et des coupes fines, d'épaisseur = 3mm. La limite supérieure du champ d'irradiation était généralement située au bord inférieur de L5- S1, et si la tumeur était située dans le rectum proximal, la limite supérieure pouvait être située au bord de L3- L4. La limite antérieure du champ d'irradiation dépend de la localisation de la tumeur primitive et de son invasion périphérique, en particulier de l'envahissement de la prostate.

Pour la définition des volumes cibles, lorsque le TEP/TDM était disponible, une fusion TEP/TDM, de l'IRM diagnostic et préopératoire, avec le scanner dosimétrique était obtenue pour faciliter la délimitation des volumes cibles. La dose totale de radiothérapie était de 45Gy en 25 fractions sur le pelvis, avec une surimpression sur la tumeur macroscopique initiale (avant chimiothérapie) et les éventuels ganglions pelviens péri-tumoraux envahis (soit un total de 50 Gy/25fr, 5 séances hebdomadaires). L'évaluation du plan de traitement permettait de veiller au respect des contraintes de doses appliquées aux organes à risque, selon le protocole du service. Ces contraintes de doses étaient appliquées aux organes suivants : Moelle épinière $D_{max} < 45Gy$, intestin $V_{45} < 150cc$, vessie $V_{40} < 40\%$, têtes fémorales $V_{50} < 5\%$, $95\%PTV = 45Gy$, $D2\% < 107\%$ de la dose prescrite.



Chimiothérapie préopératoire

Deux (2) cures de chimiothérapie systémique ont été administrées les jours 1 à 5 et 22 à 26 avant la radiothérapie. Le protocole de chimiothérapie systémique était fait à base d'acide folinique 50 mg/m² et du 5-Fluorouracil 500 mg/m², ou de la capécitabine à raison de 1.650 mg/m²/jour, 5 jours/7, lundi au vendredi et pendant toute la durée de la radiothérapie. Au cours de la première phase, l'acide folinique a été administré par voie intraveineuse, suivi

de l'administration intraveineuse de 5-Fluorouracil 500 mg/m² ; au cours de la deuxième phase, le 5-Fluorouracil a été administré par voie intraveineuse (plus de 30 min). Le **FOLFIRINOX** en six cycles en préopératoire a été réalisé dans de rares cas.

Chimiothérapie postopératoire

Différents schémas de chimiothérapie adjuvante tels que le FOLFOX4 (bolus et perfusion de Fluorouracil avec Oxaliplatine) et CAPOX (capécitabine et Oxaliplatine) ont été entamées 3 - 4 semaines après l'opération. Selon le degré de toxicité, les patients traités par FOLFOX ont reçu 85 mg/m² d'Oxaliplatine pendant 2 heures avec 20- 50 mg/m² de d'acide folinique par voie intraveineuse, suivis d'un bolus de Fluorouracil de 400 mg/m² le premier jour et d'une perfusion de Fluorouracil de 1200 - 2 400 mg/m² pendant 2 jours. Le traitement a été répété toutes les 2 semaines avec un total de 12 cycles en 6 mois.

Traitement chirurgical : L'indication de la chirurgie a été précisée après IRM à 40 Gy. 4-6 semaines après la fin du traitement préopératoire, l'exérèse chirurgicale de la tumeur a été réalisée en veillant à respecter une marge de résection saine de 2 cm par rapport à la portion distale du colon, une résection antérieure basse était privilégiée dans la mesure du possible, sinon une résection radicale abdominale et périnéale combinée était réalisée. L'ensemble du méso rectal, y compris la racine de l'artère mésentérique inférieure, est réséquée lors du curage des ganglions lymphatiques. Dans notre groupe, 3 hommes de 71 ans, qui présentaient un adénocarcinome rectal T3N0 à l'IRM avant le traitement ont bénéficié d'une excision locale de la tumeur anorectale. L'histologie postopératoire a retrouvé un résidu tumoral classé pT1, et aucune cellule cancéreuse n'a été observée au niveau de la marge de résection.

Évaluation de l'efficacité du traitement

préopératoire : Conformément à la norme d'évaluation de l'efficacité des traitements des tumeurs solides, critères **RECIST** [8]. Les pièces opératoires ont été examinées au microscope optique et classées en rémission complète (RC) et rémission partielle (RP). Le taux global de réponse objective associait le nombre total de RC + RP. Les toxicités hématologiques ont été évaluées selon Critères terminologiques communs pour les événements indésirables (CTCAE - Version 5.0) [9].

RESULTATS

Toxicités aiguës

Les effets secondaires de la radiochimiothérapie ont



été dominés par des réactions aiguës de grade I - II , et seuls 5 patients ont développé des réactions hématologiques de grade III . Aucune toxicité aiguë gastro-intestinale, cutanée ou urinaire de grade III - IV n'a été observée dans l'ensemble du groupe, et aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets secondaires toxiques

Tableau 2 Caractéristiques cliniques de bases

Caractéristiques cliniques	Effectifs	%
Age moyen	64,6± 8,2 ans	
Sex- ratio	3,5	
- Hommes	57	78,1
- Femmes	16	21,9
Histologies		
- ADK lieberkühniens	43	58,9
- ADK mucineux	17	23,8
- ADK tubuleux	8	10,9
- Carcinomes à cellules claires	3	4,1
- Tumeurs carcinoïdes	2	2,7

ADK : Adénocarcinomes

Traitement chirurgical et complications

La résection antérieure basse a été réalisée dans 47 cas pour des tumeurs situées entre 4 et 16 cm de la marge anale, avec une taille moyenne de 8,9 cm. La résection abdominopérinéale dans 24 cas pour des tumeurs situées entre 2 et 8 cm de la marge anale, avec une taille moyenne de 5,6 cm ; Dans 2 cas de résection transrectale, la tumeur se situait entre 3 et 7 cm de la marge anale. La chirurgie radicale a été pratiquée dans 61 cas, la résection palliative dans 12 cas. Après radiochimiothérapie préopératoire, aucune difficulté technique dans la dissection, ni d'augmentation significatif des saignements n'a été observé en per opératoire. En post opératoire, la cicatrisation a été normale et il n'y a pas eu de décès périopératoire dans l'ensemble du groupe. Les complications post opératoires sont survenues dans 5 cas, dont 2 cas de fistule anastomotique, qui ont été guéris par un traitement conservateur ; 1 cas de pelvipéritonite, 1 cas d'occlusion intestinale et 1 cas de pneumonie.

Réponse de la tumeur primitive :

Le diamètre maximal de la tumeur avant le traitement adjuvant était compris entre 2,1 et 9,3 cm, avec une moyenne de 4,35 cm. Après radiochimiothérapie préopératoire, le diamètre moyen de la tumeur a été réduit de 38,0 %. La comparaison des stades pathologiques des tumeurs avant et après l'opération

est présentée dans le tableau 2. La profondeur d'invasion (T) de la tumeur a été significativement améliorée, les métastases ganglionnaires périphériques de la tumeur se sont également améliorées de manière significative.

D'après les résultats de l'IRM avant traitement et de l'examen histologique postopératoire, sur les 52 patients ayant des ganglions lymphatiques positifs avant la radiothérapie, 30 cas (57,7%) avaient des ganglions lymphatiques négatifs confirmés par l'examen histologique postopératoire. Dans 2 cas, l'IRM avant le traitement a révélé l'absence d'adénopathie (N0) et l'examen histologique postopératoire a confirmé la présence de ganglions lymphatiques positifs dans 1 cas. Toutefois, après la radiochimiothérapie préopératoire, le taux de positivité des ganglions lymphatiques est passé de 71,2 % à 30 %. L'histologie postopératoire a révélé différents degrés de nécrose au sein des cellules cancéreuses, et que le taux de nécrose des cellules cancéreuses variait de 5 % à 100 %. 14 cas ont obtenu une rémission pathologique complète, 19,2% des échantillons histologiques ne présentaient aucune cellule cancéreuse résiduelle ; 29 cas présentaient moins de 10 % de cellules cancéreuses résiduelles, soit 39,7 % ; 48 cas présentaient moins de 50 % de cellules cancéreuses résiduelles, soit 65,8 % et le taux global de réponse objective (RC + RP) était de 85 %.

Toxicités à long termes

Il n'y a pas eu de complications à long terme telles que sténose rectale, rectite, dysurie ou occlusion intestinale dans l'ensemble du groupe.

Tableau 2 Efficacité radio chimiothérapie sur le stade clinique du cancer du rectum

Stades Cliniques	Stade clinique cTNM		Stade postopératoire pTNM	
	n	(%)	N	(%)
Stade 0				
TONOM0	0		3	4,1
Stade I				
T1- 2 NOM0	0		7	9,6
Stade II				
T3- 4 NOM0	15	20,5	29	39,7
Stade III		63,0		30,1
T1- 4N1M0	38		16	
T1- 4N2M0	8		6	
Stade IV		16,4		16,4
TONOM1	4		11	
T3N2M1	6		0	
T1-4N0M1	2		1	

DISCUSSION

La radio chimiothérapie préopératoire peut induire un downstaging et améliorer considérablement l'effet curatif de la chirurgie chez les patients atteints de cancers localement avancés du rectum. Nos résultats ont montré que 57,7% des patients avec des ganglions lymphatiques positifs à l'IRM diagnostic ont été confirmés comme négatifs après examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Le taux de ganglions métastatiques positifs est passé de 71,2% à 30%, avec un taux de réponse complète de 19,2% après radio chimiothérapie préopératoire. Ba MB et al, au Sénégal ont rapporté sur une série de 42 patients traités par radio chimiothérapie préopératoire, un taux de stérilisation complète du cancer à l'examen histopathologique des pièces opératoires de 21% [10].

Dans la présente étude, plusieurs autres essais cliniques sont passés en revue. Le traitement adjuvant est recommandé comme traitement standard aux Etats-Unis depuis 1990. La conférence de consensus nationale allemande de mars 1994 et certains pays en Europe comme la France ont également recommandé le traitement adjuvant comme un standard dans les cancers du rectum [3]. Toutefois, ce n'est qu'en 1998 que les études du NIH (National Institutes of Health) ont apporté de nouveaux ajustements sur la séquence des traitements adjuvants du cancer primitif du rectum [4], recommandant une radio chimiothérapie concomitante préopératoire uniquement pour les cancers du rectum classés T3 et T4NxM0.

Dès lors, plusieurs centres de recherche contre le cancer se sont intéressés au rôle de l'association de certains drugs chimio thérapeutiques et la radiothérapie. Parmi les résultats obtenus, il apparaît évident que la radiothérapie pelvienne combinée à une chimiothérapie systémique à base du 5-Fluoruracil est largement utilisée en pratique courante pour ses effets radio sensibilisateurs et sa capacité à augmenter le taux de préservation du sphincter l'anal [4, 2,11]. Nos résultats antérieurs ont montré que la modulation biochimique du 5-Fluoruracil par l'acide folinique favorise également sensibilisation du 5-Fluoruracil à l'action des rayonnements ionisants [11]. Awawda M et al [5] se sont intéressées à l'effet radio sensibilisant des sels de platines et le cisplatine (CDDP) a démontré une efficacité similaire à celui du 5-Fluoruracil.

Sur les questions de la dose optimale de rayonnement, des essais cliniques randomisés ont

montré que la dose totale de radiothérapie préopératoire et le délai de la chirurgie sont les deux principaux facteurs influençant le taux de rémission complète des tumeurs dans le rectum. Aucun cas de RC n'a été trouvé avec une dose de radiothérapie préopératoire <20 Gy. Minsky [12] a analysé 11 études cliniques randomisées entre 1977 et 1996, qui utilisaient toutes des doses faibles de radiothérapie préopératoire, et seuls 5 groupes ont montré une réduction significative de la tumeur primitive. Dans notre étude, le diamètre moyen de la tumeur a été réduit dans 38,0 % des cas et 85,0 % des patients avaient une réduction du stade du cancer après 45 Gy - 50 Gy.

Par ailleurs, dans des études cliniques où la chirurgie a été pratiquée dans la semaine suivant la fin de la radiothérapie, aucun cas de rémission histopathologique complète n'a été rapporté. Un intervalle de 4 à 6 semaines entre la radiothérapie préopératoire et la chirurgie serait nécessaire pour maximiser la réponse de la tumeur primitive au traitement et de restaurer le tissu normal dans le champ d'irradiation. Dans notre série, le délai de chirurgie était de 4 semaines après la fin de la radio chimiothérapie, 19, 2% et 65,8 % des patients avaient une réponse complète ou partielle de la maladie, respectivement.

Glimelius B et al [13] ont rapporté que la radiothérapie préopératoire à des doses biologiques efficaces supérieures à 30 Gy diminue le risque relatif d'échec local de 50-70%. Dans leur étude, Modiuddin et al [14] ont administré une dose totale de 40-70 Gy de radiothérapie préopératoire (20-35 fractions) à 220 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, avec un taux de RC de pas moins de 9%.

Kokaine L et al [15] ont rapporté que le 5-Fu + CDDP combiné à une dose totale de 45 Gy de radiothérapie préopératoire, 51% des cas ont obtenu une rémission clinique complète ; le taux de RC pathologique confirmée en postopératoire a atteint 27% [6,7]. Dans notre étude, Tous les patients ont terminé le plan de traitement pré établi, seuls 5 patients ont présenté des toxicités hématologiques de grade III. Aucune réaction gastro-intestinale urologique ou cutanée de grade III -IV n'a été observée. Valentini et al [16] ont rapporté que les toxicités de grade IV étaient quasiment rares, les toxicités hématologiques de grade III étaient inférieures à 10 %, les réactions gastro-intestinales étaient < 30 %, alors que les toxicités de grades I et II étaient prédominants. Chez

nos patients, en raison de l'intervalle suffisant entre la chirurgie et le traitement préopératoire, il n'y a pas eu d'augmentation significative des complications postopératoires, ce qui est cohérent avec la littérature.

Conclusion

La radiochimiothérapie préopératoire est une thérapie adjuvante sûre, fiable et n'augmente pas les complications chirurgicales. L'intervalle entre le traitement préopératoire et la chirurgie doit être environ de 4 – 6 semaines. Dans notre étude, elle a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 85% et d'améliorer l'efficacité de la chirurgie.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Dr. Joëlle OTZ, Mme Nelly Jacinthe, Mr. Tristan FRIGO et tous les collègues pour leur soutien continu ainsi que les patientes pour leur coopération.

REFERENCES

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May ;71(3) :209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. **Thomas PR, Lindblad AS.** Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol.* 1988 Dec;13(4):245-52. doi: 10.1016/0167-8140(88)90219-8.
3. **Gunderson LL, Haddock MG, Schild SE.** Rectal cancer: Preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Oct;13(4):419-32. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00073-0.
4. **Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M.** The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2020). doi: 10.1038/s41575-020-0275-y.
5. **Awawda M, Taha T, Salman S, Billan S, Hijab A.** The evolving treatment paradigm of locally advanced rectal cancer: a narrative review. *J Gastrointest Oncol.* 2022 Aug ;13(4):2033-2047. doi: 10.21037/jgo-22-13.
6. **Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P and Guillou PJ.** Bladder and Sexual Function Following Resection for Rectal Cancer in a Randomized Clinical Trial of Laparoscopic versus Open Technique. *British Journal of Surgery* 2005, 92, 1124-1132. <https://doi.org/10.1002/bjs.4989>.
7. **Obrocea FL, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D.** Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol.* 2011 ;52(2):537-44.
8. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 228–47.
9. **Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A.** Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Jan;112(1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
10. **Ba MB, Sarr FN, Diallo AC, Mané M, Diène PM et Gaye PM.** Radio-Chemotherapy in Pre-Operative Rectal Adenocarcinoma at Dalal Jamm Hospital, Senegal. *Journal of Cancer Therapy,* 2021; 12: 221-231. <https://doi.org/10.4236/jct.2021.124021>.
11. **Keita M, Bah M, Kondano SY et al.** Responses of Patients with T3-4N0-2M0 Rectal Cancer to Preoperative Chemoradiotherapy: A Review of Current Literature. *Integr J Med Sci [Internet].* 2022 Feb. 2 [cited 2023 Aug. 20];9. Available from: <https://mbmj.org/index.php/ijms/article/view/617>.
12. **Minsky BD.** The role of adjuvant radiation therapy in the treatment of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin Nor A*, 1997 ,11 :4312438.
13. **Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003 ; 42 (5 - 6) : 476 - 92 . doi : 10.1080/02841860310012301.
14. **Mohiuddin M, Marks G.** High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976-1988. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jan ;20(1):37-43. doi : 10.1016/0360-3016(91)90135-q.
15. **Kokaine L, Gardovskis A, Gardovskis J.** Evaluation and Predictive Factors of Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2021 Sep 30 ; 57 (10) : 1044 . doi : 10.3390/medicina57101044.
16. **Valentini V, Coco C, Cellini N, et al.** Preoperative chemoradiation for extra-peritoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* , 1998 , 40 : 106721075.