



HAL
open science

Apport du tep-scanner au 18F-FDG dans l'évaluation post-thérapeutique du carcinome épidermoïde du canal anal : à propos d'une série de 87 patients

Clémence Houard

► **To cite this version:**

Clémence Houard. Apport du tep-scanner au 18F-FDG dans l'évaluation post-thérapeutique du carcinome épidermoïde du canal anal : à propos d'une série de 87 patients. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01111312

HAL Id: dumas-01111312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01111312>

Submitted on 30 Jan 2015

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

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

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n°3123

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 24 octobre 2014
par

Clémence HOUARD

née le 10 octobre 1986
à Dijon

**APPORT DU TEP-SCANNER AU 18F-FDG DANS
L'EVALUATION POST-THERAPEUTIQUE DU CARCINOME
EPIDERMOIDE DU CANAL ANAL
A PROPOS D'UNE SERIE DE 87 PATIENTS**

Directeur de thèse.....**Docteur Véronique VENDRELY**

Rapporteur.....**Professeur Thomas APARICIO**

Jury

Mme le Professeur Laurence BORDENAVE.....Présidente

Mr le Professeur Christophe LAURENT.....Juge

Mr le Professeur Dominique BECHADE.....Juge

Mme le Docteur Véronique VENDRELY..... Juge

Mr le Docteur Jean-Baptiste PINAQUY.....Juge

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n°3123

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
le 24 octobre 2014
par

Clémence HOUARD

née le 10 octobre 1986
à Dijon

**APPORT DU TEP-SCANNER AU 18F-FDG DANS
L'EVALUATION POST-THERAPEUTIQUE DU CARCINOME
EPIDERMOIDE DU CANAL ANAL
A PROPOS D'UNE SERIE DE 87 PATIENTS**

Directeur de thèse.....**Docteur Véronique VENDRELY**
Rapporteur.....**Professeur Thomas APARICIO**

Jury

Mme le Professeur Laurence BORDENAVE.....Présidente
Mr le Professeur Christophe LAURENT.....Juge
Mr le Professeur Dominique BECHADE.....Juge
Mme le Docteur Véronique VENDRELY..... Juge
Mr le Docteur Jean-Baptiste PINAQUY.....Juge

A Moune qui aurait aimé être là...

REMERCIEMENTS

A notre Présidente de thèse,

Madame le Professeur Laurence Bordenave,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier.

Chef de service de Médecine Nucléaire

Hôpital du Haut Lévêque - CHU Bordeaux 2- Segalen

Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter de présider cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous m'avez témoigné en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre engagement dans nos cursus d'interne et d'assistant. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

A nos juges,

Madame le Docteur Véronique Vendrely,

Praticien Hospitalier

Service de radiothérapie

Hôpital du Haut Lévêque

Vous êtes à l'initiative de ce travail. Je vous remercie sincèrement de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant cette thèse et de l'honneur que vous me faites en la dirigeant.

Je vous remercie infiniment de votre patience, votre disponibilité, votre enseignement mais aussi des conseils et du soutien que vous m'avez apportés.

Monsieur le Professeur Dominique Bechade,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Coordonnateur du groupe hépato-gastro-entérologie. Oncologie Médicale.

Institut Bergonié – Centre Régional de Lutte Contre le Cancer d'Aquitaine

Je suis très honorée de votre présence en qualité de juge de cette thèse, qui se voit ainsi enrichie de votre savoir et de votre expérience.

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Christophe Laurent,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de chirurgie viscérale et de transplantation hépatique

Hôpital Saint-André – CHU Bordeaux 2 – Segalen

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy,

Praticien Hospitalier

Service de médecine Nucléaire

Hopital Haut-Lévêque

Je vous remercie sincèrement de votre aide précieuse qui m'a aidé à aller au bout de ce travail. Tout au long de sa réalisation j'ai eu l'occasion d'apprécier vos compétences, votre enthousiasme et votre disponibilité.

A notre rapporteur,

Monsieur le Professeur Thomas Aparicio,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de cancérologie digestive

Hôpital Avicenne – Bobigny

Je suis très honorée que vous ayez accepté de lire ce travail et d'y apporter votre expertise en dépit de la charge de travail qui vous incombe

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe Fernandez,

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier,

Service de médecine nucléaire

Hôpital Pellegrin – CHU Bordeaux 2- Segalen

Je vous remercie sincèrement de votre aide précieuse et de votre disponibilité qui ont permis d'enrichir singulièrement ce travail de votre savoir et de votre expérience.

Vous m'avez initiée à cette passionnante discipline qu'est la médecine nucléaire.

Je suis très honorée de faire partie de votre service de médecine nucléaire à partir de novembre 2014.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus grand respect.

A nos maitres d'internat,

Monsieur le professeur FERNANDEZ

Monsieur le professeur HINDIE

Monsieur le docteur LAFFON

Monsieur le docteur DE CLERMONT

Madame le docteur GUYOT

Madame le docteur CAZEAU

Monsieur le docteur GODBERT

Monsieur le docteur GUILLET

Monsieur le professeur MAIRE

Monsieur le docteur ROLE

Monsieur le docteur NGUYEN

Monsieur le docteur STEGEN

Madame le docteur GALY-LACOUR

Monsieur le docteur SCARWELL

A ma famille,

A mes parents,

Merci de vos conseils et de votre soutien permanent. Vous m'avez appris la persévérance qui m'a permis de réaliser ce travail. Vous m'avez donné le goût de la médecine et vous resterez mes deux plus grands maîtres dans ce domaine. Ce travail vous est dédié.

A Charles et Mathilde, mes âmes sœurs.

A mes grands-parents, Anny et Jean-Claude,

Vous m'avez toujours soutenue et aidée le plus généreusement qu'il soit tout au long de ces longues études. Votre amour, votre dévouement et votre dynamisme m'ont accompagnée à chaque étape.

Je vous remercie de tout cœur et je suis très fière d'être votre petite-fille.

A Laurent,

Merci de ton amour, de ton soutien indéfectible et de tes encouragements permanents. Ta gaieté et ton humour me font avancer chaque jour.

A Bruno,

Tes conseils judicieux, ton enthousiasme et ton oreille attentive m'ont souvent beaucoup fait avancer. Il est temps pour moi de te remercier de tout ce que tu fais pour nous.

Je remercie également **Lauriane** et **Alexian** de votre joie de vivre.

A Bernadette,

Nos familles se sont maintenant rassemblées, pour notre plus grande joie, depuis quelques années. Merci à toi, ainsi qu'à **Bérangère, Margaux, Arthur, Nicolas, Pierre** et **Camille** pour ces moments passés, présents et futurs.

A Hélène,

Je suis ravie que tu fasses désormais partie de notre famille et que tu sois là aujourd'hui pour partager ce moment avec nous.

A Agnès et Vincent,

Je suis très heureuse de tous ces moments de rire, d'émotion récemment partagés avec vous. Merci **Vincent** d'être présent aujourd'hui, cela me touche beaucoup.

A mes amis,

A Anais,

Je ne te remercierai jamais assez de ta patience, qui a permis que notre amitié fasse fi du manque de temps, de la distance, du temps qui passe.

Elle ne s'en trouve que plus renforcée et solide au cours des années.

Merci aussi de ton précieux soutien indéfectible en toutes circonstances, ainsi que de tes conseils, toujours avisés.

Merci également à **Mickaël** et à la petite **Céleste**, ma filleule. Ton joli minois est une source de bonheur inépuisable.

A Lucile,

Ma coéquipière de travail et ma sœur de cœur,

Que de souvenirs au cours de ces dernières années,

Que de joies, de peines, d'émotions, de stress partagés.

Merci pour tout, pour ton soutien, ton calme et ta grande sagesse.

A Rébecca,

Merci pour ton soutien sans faille, ta patience, ta justesse pendant toutes ces années de fac pendant lesquelles nous avons partagés au combien de souvenirs inoubliables. J'ai hâte de pouvoir de nouveau partager du temps avec toi.

A Clémentine, Mélanie, Amandine, Stéphanie, Déborah

Vous êtes toutes exceptionnelles, chacune avec vos particularités qui sont si amusantes et qui vous rendent uniques. J'ai hâte de pouvoir (enfin) revivre des moments ensembles.

A Guillaume,

Merci pour ton humour toujours décapant et caustique. Je suis sûre que cela te fera plaisir.

A mes amis bordelais,

A Amandine,

Tu es la première personne que j'ai rencontrée en arrivant à Bordeaux. Nous avons partagé depuis tant de moments sincères, tant de rire et de pleurs..

J'espère de tout cœur qu'il en reste encore plus à venir et que nos routes évolueront ensemble. Je te remercie pour tous ces précieux instants.

A Aurélie,

Tu es certainement une des personnes qui m'a le plus soutenue, écoutée (pas toujours facile..) et faite évoluer ces dernières années. Merci pour tous ces débats, ces échanges d'idées, ces soirées passées, présente et à venir.

Je suis très touchée que tu te déplaces de si loin pour partager ce moment avec moi.

A Céline,

Ma colocataire, sans qui la vie serait morose... Merci d'égayer notre quotidien. Merci pour ton dynamisme, ta générosité, ton écoute attentive et sincère. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans les jours et les mois à venir. Notre rencontre a été une grande chance.

A Louis, Pierre, Cédric,

Les colocs anciens et présents. Je vous remercie de tous ces moments de vie partagés mais également de votre joie de vivre, votre bonne humeur, vos opinions et votre savoir divers et variés dont je me suis enrichie au fil de ces dernières années.

Un merci particulier à **Pierre** pour ton précieux soutien au quotidien dans ces derniers mois.

A Charles,

Pour tous ces instants partagés aux quatre coins du monde (Bordeaux, Paris, New-York et.. Saclay, the must..).

Au Bayonnais de coeur : Audrey, Claryssa, Nico, Elise, Romain, Marie, JET, Anne-Sophie, Isabelle, Pauline, Juliette, Etienne, Jérémy, Jean-Baptiste et Ombeline,

Pour ces 6 mois de rire, de joie et ces nombreux moments passés ensemble dans la pays Basque.

A Anne-Sophie, François, Damien, Nico, Jean-Pierre

Merci pour tous ces moments passés ensemble, professionnels pour certains, mais surtout lors d'apéro bien arrosés (Anne-So !). Je suis heureuse de pouvoir partager ce moment important avec vous.

A Jenny, Nino, Philou, Ely, Maxime

Merci pour votre humour au sommet et pour toutes ces soirées uniques, drôles, souvent épiques et toujours très fatigantes. Ne changez rien vous êtes parfait.

A Axelle,

Merci pour ta bonne humeur, ta motivation et ton investissement dans notre cursus de médecine nucléaire.

Au Docteur Anne-Laure CAZEAU et au Docteur Yann GODBERT,

Je vous remercie pour vos qualités pédagogiques incontestables qui m'ont permis de progresser durant tout ce semestre passé à vos côtés au sein de l'Institut Bergonié. Je vous suis également très reconnaissante de la flexibilité et de la gentillesse dont vous avez fait preuve à mon égard.

Je vous remercie infiniment de votre patience et votre soutien.

A Madame le Docteur Hortense Laharie et au service de radiothérapie de la clinique Tivoli,

Nous vous remercions d'avoir collaboré avec nous sur ce projet. Notre étude a ainsi pu bénéficier d'une plus grande puissance et nous sommes très honorés d'avoir pu partager ce projet avec vous.

Au service de médecine nucléaire de Bayonne,

Madame le Docteur Claire Galy-Lacour,

Monsieur le Docteur Stegen,

Monsieur le docteur Scarwell

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir permis d'inclure de nouveaux patients du Centre Hospitalier de la Côte Basque au sein de notre étude. Notre étude a ainsi bénéficié d'une grande valeur ajoutée.

A Monsieur Sébastien Buges,

Je te remercie pour ta précieuse aide informatique et pour ta disponibilité qui m'ont permis de faire face à certaines difficultés rencontrées au cours de ce travail.

A tous les médecins et co-internes qui ont accompagné mon internat, Etienne, Marie, Clémence, Anne, Vincent, Isabelle, Marie, Alexandre, Paul, Mathieu, Marguerite, Pierre Gordien, Ghoufrane Tlili, Alexis Gonnet, Jean-Baptiste Allard, Jean-Simon Arnould.

A tous les manipulateurs et secrétaires avec lesquels j'ai eu la chance de travailler durant ces quatre années dans les services d'Agen, de Pellegrin, de Haut Lévêque, de Bayonne, un grand merci de votre accueil, votre professionnalisme.

Je remercie tout particulièrement la formidable équipe de médecine nucléaire de l'institut Bergonié: **Michel, Evelyne, Marie-Laure, Laure, Chrystelle, Guylaine, Colette, Sandra, Paul, Florence, Anthony** pour leur soutien et leur bienveillance durant tout ce semestre.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	20
TABLE DES ILLUSTRATIONS	28
GLOSSAIRE	30
INTRODUCTION	31
PARTIE I : RAPPELS.....	35
I. Canal anal : généralités	36
A- Définition.....	36
B- Rappels embryologique (5) (6)	37
C- Histologie du canal anal (10) (38)	39
D- Anatomie (7) (8).....	40
1) Localisation.....	40
2) Morphologie	40
3) Muqueuse anale	41
4) Appareil Sphinctérien.....	42
5) Rapports	43
6) Vascularisation	43
7) Drainage lymphatique.....	44
8) Innervation	45
E- Imagerie normale (9).....	Erreur ! Signet non défini.
1) Échographie endoscopique anale	46
2) Tomodensitométrie	47
3) Imagerie par résonance magnétique	49
a) Déroulement et protocole de l'examen	49
b) Radio-anatomie proctologique en IRM	50

4) TEP-TDM 18F-FDG.....	50
II. Caractéristiques des cancers du canal anal.....	52
A- Épidémiologie	52
1) Dans le monde	52
2) En France.....	54
3) Individuelle	54
B- Facteurs de risque	55
1) Human papillomavirus	55
2) L'immunodépression	57
3) Autres facteurs de risque.....	58
C- Survie et facteurs pronostiques.....	59
D- Variétés anatomopathologiques	60
1) Carcinomes épidermoïdes	60
2) Adénocarcinomes.....	61
3) Le mélanome malin de l'anus	62
4) Maladie de Paget extramammaire	62
5) Tumeurs mésoenchymateuses	62
6) Tumeurs neuro-endocrines, lymphomes du canal anal	62
7) Lésions précancéreuses	63
a) Epidémiologie de l'human papillomavirus	64
b) Histoire naturelle de l'infection à HPV	64
8) Voies d'extension naturelle.....	67
III. Diagnostic et Bilan d'extension du carcinome épidermoïde anal.....	68

A- Clinique.....	68
1) Symptômes cliniques.....	68
2) Examen Clinique	68
B- Diagnostic anatomopathologique	69
C- Bilan d'extension paraclinique.....	70
1) Imagerie loco-régionale	70
a) L'echoendoscopie anale	70
b) L'Irm pelvienne	71
2) Bilan paraclinique à distance	71
a) Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien	71
b) La tomographie par émissions de positons au 18F-FDG	71
c) Bilan biologique.....	73
D- Stadification tumorale	73
1) Classification TNM	73
2) Stadification de l'AJCC	75
IV. Principes thérapeuthiques	76
A- Historique.....	77
B- Chimiothérapie	78
1) Chimiothérapie associée à l'irradiation	78
2) Autres protocoles de chimiothérapie.....	79
a) Chimiothérapie néoadjuvante	79
b) Chimiothérapie de maintenance	79
c) Vers de nouvelles molécules?	79
C- Radiothérapie	80
1) Les différentes techniques.....	81

a) Radiothérapie 2D	81
b) Radiothérapie conformationnelle	81
c) Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT).....	82
d) La curiethérapie	84
2) Les volumes à irradier	85
3) Les doses à délivrer	86
4) Les effets secondaires.....	87
a) Effets secondaires aigües.....	87
b) Effets secondaires tardifs	87
D- La chirurgie	87
1) L'Amputation abdomino-périnéale (AAP)	88
a) La technique	88
b) Les indications	90
2) La colostomie de décharge.....	91
3) L'exèrese locale	91
4) Curage ganglionnaire	91
E- Les stratégies thérapeutiques et les résultats.....	92
1) Stade T1N0	92
2) Tous les autres stades	92
2) Les patients VIH	93
V. Le suivi des patients après traitement	94
A- Quand obtient-on la meilleure réponse?.....	94
B- Délai d'apparition des récives.....	95
C- Comment évaluer la réponse au traitement.....	95
1) Cliniquement	95
2) Paraclinique	95

a) Echoendoscopie anale	96
b) Imagerie par Résonance Magnétique.....	97
c) TEP-scanner au 18F-FDG	97
VI. TEP Scanner au 18F-FDG dans le cancer du canal anal	98
A- Généralités sur le TEP scanner au 18 F-FDG	98
1) Principes et fonctionnement	98
a) Base et physique	98
b) Propriétés, intérêts et limites du 2-désoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose (18F-FDG) en cancérologie	101
2) Réalisation de l'examen (92)	103
a) Règles à appliquer avant l'examen.....	103
b) Déroulement de l'examen.....	104
c) Particularités de la réalisation dans le cadre du cancer du canal anal	104
B- Place du TEP-scanner au 18F-FDG dans le cancer du canal anal.....	105
1) Dans le bilan d'extension initial.....	105
a) Dans la détection de la tumeur primitive.....	105
b) Dans la détection des ganglions.....	105
c) Dans la détection des métastases à distance.....	107
d) Dans la stadification tumorale.....	107
e) Dans le plan de radiothérapie.....	108
f) Comme marqueur pronostique	108
2) Dans l'évaluation thérapeutique.....	109
C- Paramètres de quantification du métabolisme du TEP-scanner au 18F-FDG	109
1) Qu'est ce que la quantification?.....	111
2) Pourquoi faut-il quantifier?.....	111

3) Les paramètres de quantification usuels.....	112
a) Valeur de fixation normalisée : le SUV.....	113
b) Le volume tumoral métabolique.....	115
c) Index glycolytique totale.....	115
d) Normalisation à la fixation hépatique.....	116
e) Mesure des différences absolues et relatives.....	116
4) Echelle standardisée de réponse tumorale score PERCIST.....	117
PARTIE II : PRESENTATION DE L'ETUDE	119
I. But de l'étude	120
A- Objectif principal :	120
B- Objectifs secondaires :.....	120
II. Matériels et méthodes	121
A- Patients et réalisation de l'étude	121
B- Paramètres TEP-Scanner au 18F-FDG	123
C- Analyse des images TEP-scanner au 18F-FDG	124
D- Analyses statistiques	126
III. Résultats	128
A- Caractéristiques et suivi des patients	128
1) Caractéristiques des patients	128
2) Caractéristiques des traitements	129
3) Suivi et devenir des patients.....	130
B- Réponse métabolique TEP et survie	133
1) Analyses de survie	133
2) Performances de l'examen	135
3) Impact sur le prise en charge des patients.....	137

C- Analyse univariée	137
D- Analyse multivariée.....	140
E- Analyse de la courbe ROC	141
F- Normalisation par le SUV max hépatique	144
G- Algorithme d'aide à l'interprétation du TEP scanner 18F-FDG post traitement du cancer du canal anal.....	145
H- Evaluation de la réponse tumorale métabolique par le score PERCIST.....	146
I- Concordance de l'interprétation senior/junior.....	146
IV. Discussion.....	150
CONCLUSION.....	160
REFERENCES.....	163
SERMENT D'HIPPOCRATE	177
RESUME FRANCAIS	180
RESUME ANGLAIS.....	182

Table des illustrations

Figures :

Figure 1. Carcinome épidermoïde du canal anal	36
Figure 2. Anatomie du canal anal	45
Figure 3. Echographie endoscopique anale	47
Figure 4. Scanner en coupe axiale passant par le canal anal	48
Figure 5. Atteintes anatomopathologiques en fonction du revêtement histologique	63
Figure 6. Histoire naturelle du cancer du canal anal	66
Figure 7. Condylomes plans de la marge anale	66
Figure 8. Classification echo-endoscopique.....	70
Figure 9. Dosimétrie prévisionnelle en 3D d'une tomothérapie pelvi-inguinale ...	84
Figure 10. AAP et graciloplastie pour confection d'un néo-sphincter	89
Figure 11. Annihilation positon/electron	100
Figure 12. Modèle compartimental utilisé pour décrire la métabolisation du FDG dans les tissus.....	102
Figure 13. Shéma de l'étude.....	121
Figure 14. Courbes de KM exprimant la survie sans récidence en fonction de la réponse TEP	134
Figure 15. Courbes KM exprimant la survie globale en fonction de la réponse TEP	135
Figure 16. Courbes KM exprimant la survie sans récidence en fonction du SUV max	139

Figure 17. Courbe ROC des valeurs SUV post-traitement.....	142
Figure 18. Algorithme d'aide à l'interprétation du TEP-scanner post-thérapeutique.....	145
Figure 19. Exemple de réponse métabolique complète non ambiguë.....	147
Figure 20. Exemple de tumeur résiduelle.....	148
Figure 21. TEP-scanner d'interprétation ambiguë	149

Tableaux :

Tableau 1. Stadification selon l'American Joint Committee on Cancer.....	75
Tableau 2. Caractéristiques des études analysant le TEP-scanner en post traitement.....	110
Tableau 3. Caractéristiques des patients.....	129
Tableau 4. Résultats TEP pour chaque récurrence.....	132
Tableau 5. Résultats de l'analyse univariée.....	138

Glossaire

TEP : Tomographie par Emission de Positons

18 F-FDG : 2-désoxy-2-18F-fluoro-D-glucose

SUV : Standard Uptake Value

ROI : Région d'Intérêt

VOI : Volume d'intérêt

MTV : Metabolic Tumor Volume

TLG : Index Glycolytique totale

AAP : Amputation Abdomino-périnéale

5-Fu : 5-Fluorouracil

MMC : Mitomycine-c

KM : Kaplan Meier

IMRT : Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

SCC : Squamous Cell Carcinoma

PERCIST : Pet Response Criteria in Solid Tumor

INTRODUCTION

Le cancer du canal anal est rare, représentant 1,5% de l'ensemble des cancers digestifs (1), avec une incidence annuelle de 100000 nouveaux cas dans le monde, 1000 nouveaux cas par an en France (2). Il s'agit néanmoins d'un des cancers dont l'incidence a le plus augmentée durant ces dernières décennies, entre 1 et 3% par an depuis les années 1970. Il existe notamment un pic d'incidence chez des patients masculins, jeunes, homosexuels, séropositifs pour le VIH, imputable au fait que le cancer du canal anal est induit par l'Human Papillomavirus, Infection Sexuellement Transmissible dont l'incidence augmente. L'histologie la plus fréquente est le carcinome épidermoïde. Le traitement comprend une association radiothérapie et chimiothérapie (par 5-Fluorouracil et Mitomycin-c). La chirurgie, qui consiste en une Amputation Abdomino-Pelvienne, particulièrement délabrante, est réservée aux échecs ou aux récurrences locales après traitement. La grande majorité des récurrences surviennent dans les deux ans, particulièrement la première année. La surveillance post-thérapeutique actuellement recommandée est essentiellement clinique, les explorations secondaires par échographie endoscopie, IRM pelvienne et scanner thoraco-abdomino-pelvien étant théoriquement réservées aux cas de doute clinique. La réponse après radio-chimiothérapie reste malgré tout souvent difficile à évaluer en raison d'une fréquente persistance d'une cicatrice fibreuse ou d'une inflammation post-radique susceptible de mimer un résidu tumoral. Les biopsies locales sont à éviter, risquant d'induire une nécrose qui imposerait une sanction chirurgicale définitive, et, sont, de plus, d'interprétation difficile.

C'est dans ce contexte que l'étude des performances, ainsi que de l'impact sur la prise en charge des patients du TEP-scanner au 18F-FDG post-traitement, qui est actuellement recommandé uniquement à titre optionnel dans l'évaluation tumorale post-thérapeutique, semble pertinente.

Cette modalité d'imagerie fonctionnelle a déjà obtenu de très bonnes performances dans l'évaluation de la réponse tumorale de plusieurs néoplasies, y compris de même histologie que le cancer du canal anal (ORL, col utérin) (3), (4). De plus, les premières études réalisées sur l'intérêt de l'utilisation du TEP-scanner post-thérapeutique dans le canal anal ont montré des résultats encourageants qui mériteraient d'être confirmés par de plus grandes séries de patients (5), (6). Les TEP post-traitement peuvent néanmoins être d'interprétation difficile en raison d'une fréquente hyperfixation locale post-radique non spécifique.

La survie globale à 5 ans est estimée à 65% avec un pronostic variable selon les différents index pronostiques. L'atteinte ganglionnaire et la taille tumorale (>5cm) sont à ce jour les deux facteurs pronostiques établis (7). L'identification de nouveaux paramètres pronostiques semble donc nécessaire, afin de pouvoir clairement établir des groupes à haut risque qui pourraient bénéficier d'une intensification thérapeutique, d'autant plus que, dans certaines études, pourtant bien menées, mais de plus faibles effectifs, ces paramètres n'apparaissent pas toujours significatif. De plus, plusieurs études récentes ont déjà mises en évidence en oncologie la valeur pronostique de différents paramètres de quantification de la fixation TEP, ces paramètres décrivent le métabolisme tumoral. Seulement deux séries ont, à ce jour, étudiées la valeur pronostique de tels paramètres TEP (SUV max et MTV) en pré-thérapeutique dans le cancer du canal anal (8), (9).

L'objectif principal était d'évaluer la valeur du TEP-scanner au 18 F-FDG dans l'évaluation tumorale post-thérapeutique des patients atteints d'une tumeur du canal anal en comparant la réponse métabolique au devenir du patient (survie sans-récidive et survie globale) et évaluant l'impact sur la prise en charge thérapeutique.

L'objectif secondaire de cette étude sera de mesurer l'association de différents paramètres de quantification, mesurés sur les TEP avant et après traitement, au devenir du patient et de comparer leur valeur pronostique propre à celle des facteurs cliniques connus.

Dans un troisième temps, nous proposerons un algorithme décisionnel qui offrirait de meilleures performances pour discriminer les atteintes tumorales résiduelles ou récidivantes des simples remaniements post-radiques sur le TEP-scanner post-traitement chez les patients présentant une fixation résiduelle douteuse du canal anal en post-traitement.

PARTIE I : RAPPELS

I. Canal anal : généralités

A- Définition

On retrouve différentes définitions du canal anal dans la littérature (clinique, anatomique, histologique ou fondée sur l'imagerie). On considère actuellement que le canal anal s'étend vers le bas et l'arrière sur une longueur de 3 à 4 cm de la jonction anorectale (limite supérieure) jusqu'à la marge anale (limite inférieure). La marge anale correspond au revêtement cutané périanal étendu jusqu'à 5 cm de la jonction anocutanée (1). Les cancers de l'anus comprennent à la fois les cancers du canal anal et les cancers de la marge anale qui représentent 85 % et 15 % de l'ensemble respectivement.



Figure 1

Carcinome épidermoïde du canal anal. (Extrait de *Lobry, 2010*)

B- Rappels embryologique (10) (11)

Un rappel embryologique est indispensable pour comprendre l'histologie du canal anal et, a fortiori, les différentes variétés anatomopathologiques.

Au 21^{ème} jours, l'embryon est un disque tridermique composé de « trois feuillets primitifs » :

- entoblaste (ou endoblaste ou endoderme), à l'origine du revêtement épithélial de l'intestin et des glandes
- mésoblaste (ou mesoderme)
- ectoblaste (ou ectoderme)

L'organogénèse du système digestif débute lors de la 4^{ème} semaine et se termine au cours de la 12^{ème} semaine. Lors de la 6^{ème} semaine l'entoblaste prolifère et remplit complètement le tube digestif primitif qui subit une apoptose et se recanalise lors de la 9^{ème} semaine.

L'intestin est divisé en trois portions, antérieur, moyen et postérieur déterminées par les territoires de vascularisation. La formation du canal anal dépend du développement de l'intestin postérieur. L'intestin postérieur, correspondant au territoire de l'artère mésentérique inférieure, s'étend du tiers distal du colon transverse à la moitié supérieure du canal anal, s'abouche initialement (6^{ème} semaine) dans le cloaque primitif, qui sera à l'origine du rectum, du sinus uro-génital et de la partie supérieure du canal anal. Il est tapissé d'endoblaste, s'abouche à l'ectoblaste superficiel caudal. La zone de contact ectoblaste superficiel/endoblaste constitue la membrane cloacale, située dans une dépression ectodermique appelé proctodaem.

Lors de la 7^{ème} semaine, une cloison mésodermique (le septum uro-rectal) croît vers la membrane cloacale, séparant donc le cloaque en une partie ventrale (sinus uro-génital) et une partie dorsale (canal ano-rectal). Le point d'attache entre le septum uro-rectal et la membrane cloacale formera le centre tendineux du périnée. La membrane cloacale est alors divisée en deux membranes, l'une antérieure, la membrane urogénitale, et l'autre postérieure, la membrane anale. Autour se dispose petit à petit du mésoblaste à l'origine des sphincters et des muscles périnéaux. A la fin de la septième semaine, la membrane anale se trouve au fond d'une dépression ectoblastique ou dépression anale. Elle est perméabilisée à la neuvième semaine du développement, et le rectum peut alors communiquer avec l'extérieur. Ainsi, la muqueuse de la moitié supérieure du canal anal dérive de l'endoblaste de l'intestin postérieur et sa vascularisation provient de l'artère de l'intestin postérieur, c'est-à-dire l'artère mésentérique inférieure, tandis que la muqueuse de la moitié inférieure du canal anal dérive de l'ectoblaste, et sa vascularisation provient de l'artère iliaque interne. La jonction entre l'endoblaste et l'ectoblaste constitue la ligne pectinée, qui se trouve juste au-dessous des colonnes de Morgagni. C'est à ce niveau que l'épithélium glandulaire se continue par un épithélium stratifié.

C- Histologie du canal anal (10)

Il n'existe pas de corrélation exacte entre les limites anatomiques et les différents épithéliums individualisables au niveau du canal anal.

- la portion proximale est constituée d'une muqueuse glandulaire, cylindrique de type lieberkühnienne identique à celle qui la précède au niveau rectal.

- la zone inférieure (sous la ligne pectinée) est faite d'un épithélium malpighien non kératinisé, dépourvu d'annexe épidermique.

- la zone transitionnelle anale de 10 à 15 mm de hauteur est intermédiaire, située de part et d'autre de la ligne pectinée. C'est une zone de transformation progressive d'un épithélium dans l'autre. Elle dérive de la fusion embryologique entre deux épithéliums, l'un endoblastique, l'autre ectoblastique. Il s'agit d'un revêtement pluristratifié mais dont la couche superficielle peut varier : couche de cellules cylindriques, cuboïdes, polygonales ou aplaties, d'où les différents noms données à cette muqueuse dans la littérature : muqueuse transitionnelle, intermédiaire, jonctionnelle.

A la partie inférieure, il est fondamental de distinguer la marge anale, dont l'épithélium présente les caractéristiques habituelles du revêtement cutané (pigmentation, kératinisation, annexes pilo-sébacées), dont les tumeurs peuvent être traitées par une large excision de façon similaire aux tumeurs cutanées avec 80 % de survie à 5 ans, de la muqueuse terminale du canal anal qui présente un épithélium lisse, pavimenteux, stratifié, kératinisé mais dépourvu de follicules pileux et dont les tumeurs sont épidermoïdes (12).

D- Anatomie (13) (2)

1) Localisation:

Le canal anal est long de 3 à 5 cm, il se situe au dessous du plancher des muscles releveurs de l'anوس, entre les deux fosses ischio-rectales. Il s'ouvre par l'anوس, situé à la partie médiane du périnée postérieure, un peu en arrière de la ligne bi-ischiatique, à environ 2 cm en avant de la pointe du coccyx.

Sa limite supérieure est la jonction ou ligne ano-rectale, qui correspond au bord supérieur de l'appareil sphinctérien.

Sa limite inférieure, ou ligne ano-cutané, correspond à la marge anale.

2) Morphologie:

Le canal anal, comme le montre l'échographie endo-anale, est formé de trois cylindres concentriques : le plus interne est muqueux, entouré par un manchon de fibres lisses constituant le sphincter interne, lui-même entouré par un manchon musculaire strié constituant le sphincter externe qui établit des connexions étroites avec le faisceau puborectal du releveur de l'anوس.

3) Muqueuse anale

La portion supérieure du canal anal est constituée d'une muqueuse munie de plis verticaux, les colonnes de Morgagni, au nombre de 8 à 14, qui s'élèvent verticalement vers le haut du canal anal et sont séparées par des dépressions intercolumnaires . A ce niveau, la muqueuse anale est rose et sa coloration se rapproche de celle du rectum, adjacent.

La ligne ano-rectale est un anneau festonné situé à la partie supérieure des colonnes de Morgagni.

Les colonnes s'unissent entre elles en bas pour former les valvules semilunaires, dont le bord inférieur constitue la ligne pectinée qui constitue ainsi un repère très visible du fait d'un aspect « en dents de peigne », situé environ à la moitié de la hauteur du canal anal. La muqueuse anale est à ce niveau rouge foncée ou violacée du fait de la vascularisation sous-jacente intense par le plexus hémorroïdaire interne.

- Sous la ligne pectinée, la muqueuse est lisse, sec, gris-brun (constituant le pecten dans la littérature Anglo-Saxonne).

- La marge de l'anus présente une peau fine, marquée par les plis radiés de l'anus, souvent pigmentée, riche en poils et en glandes sébacées.

Il n'existe pas de superposition exacte entre l'aspect purement anatomique et les trois zones différentes d'épithélium individualisable (cf. histologie).

4) Appareil Sphinctérien:

- Le sphincter interne est un manchon musculaire circulaire entourant le manchon muqueux. Son bord supérieur, qui se situe environ 1 cm au dessus de la ligne pectinée, n'est pas net puisqu'il prolonge la couche circulaire de la musculature rectale. Son bord inférieur est bien individualisable et marque le sillon inter-sphinctérien. En regard de la ligne pectinée, le ligament suspenseur de Parks amarre le plan profond de la muqueuse au sphincter interne.

- Le sphincter externe, qui est constitué de fibres musculaires striées provenant des différents faisceaux des muscles releveurs de l'anus, entoure le sphincter interne sur toute sa hauteur, et entre directement en contact avec la peau de la marge de l'anus.

Le muscle releveur de l'anus participe par son faisceau puborectal à la constitution du sphincter de l'anus et par ses autres faisceaux à celle du plancher pelvien des releveurs. Il joue un rôle primordial dans la continence anale.

- La couche musculaire longitudinale (ou externe) est constituée de fibres musculaires lisses, fait suite à la couche longitudinale du rectum. Elle s'insinue entre les sphincters interne et externe d'où émanent des fibres musculaires qui traversent perpendiculairement le sphincter interne et atteignent la sous-muqueuse. Certaines vont également pénétrer en dehors du sphincter externe.

5) Rapports:

Le canal anal est en contact étroit avec :

- en arrière avec le raphé anococcygien, puis le coccyx
- latéralement, avec les fosses ischiorectales, limitées en haut par la partie inférieure du muscle releveur de l'anوس
- en avant, chez la femme, avec la cloison recto-vaginale, et, chez l'homme le fascia intergénéto-rectal ou aponévrose de Dénonvilliers

6) Vascularisation :

La vascularisation du rectum et du canal anal est de type pédiculaire.

- Les artères hémorroïdales sont désormais appelées artères rectales et assurent la vascularisation du canal anal. Les artères inférieures, nées de l'artère honteuse interne, en vascularisent en général la majeure partie, et s'anastomosent avec les rameaux des artères rectales supérieures et moyennes.

- La distribution du retour veineux, particulièrement développée dans cette région, est calquée sur celle des artères mais toute l'originalité du système veineux réside dans la présence de lacs veineux appendus aux troncs veineux et organisés en deux plexus hémorroïdaires interne et externe.

7) Drainage lymphatique:

Le drainage lymphatique est effectué par deux courants principaux, l'un ascensionnel vers les lymphatiques du rectum, l'autre descendant vers les chaînes ganglionnaires inguinales.

- Le réseau supérieur est constitué par les collecteurs satellites de l'artère rectale supérieure qui se dirigent ensuite vers les principaux relais du rectum (ganglions anorectaux, du promontoire, de la chaîne lymphatique mésentérique inférieure).
- Le système lymphatique satellite de l'artère rectale moyenne se dirige vers les ganglions hypogastriques. Une partie du drainage passe à travers les muscles des releveurs justifiant l'exérèse des releveurs en monobloc avec le rectum dans les amputations abdomino-périnéales.
- La partie inférieure du canal anal (sous la ligne pectinée) et la peau périanale sont drainées vers les ganglions inguinaux superficiels.

8) Innervation:

L'innervation du canal anal est assurée par des branches du plexus hypogastriques, et surtout par le nerf anal, rameau collatéral du plexus honteux issu essentiellement de la quatrième racine sacrée.

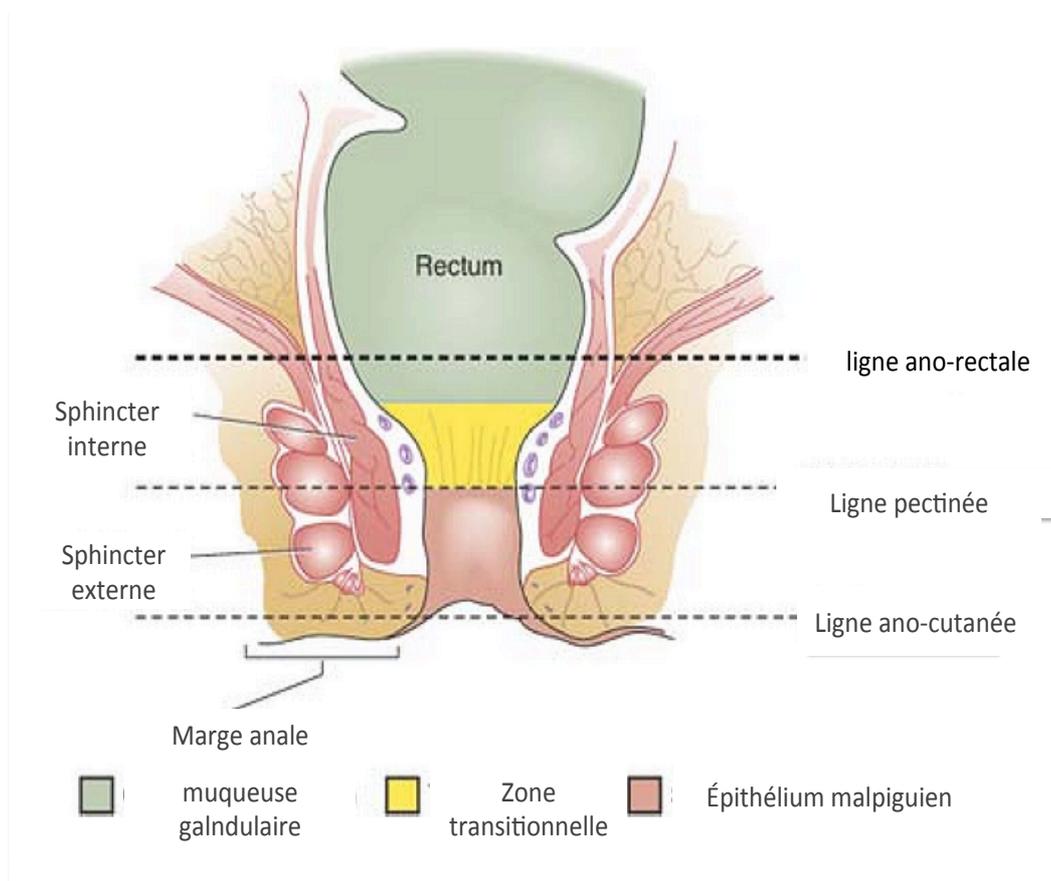


Figure 2

Anatomie du canal anal

E- Imagerie normale (14)

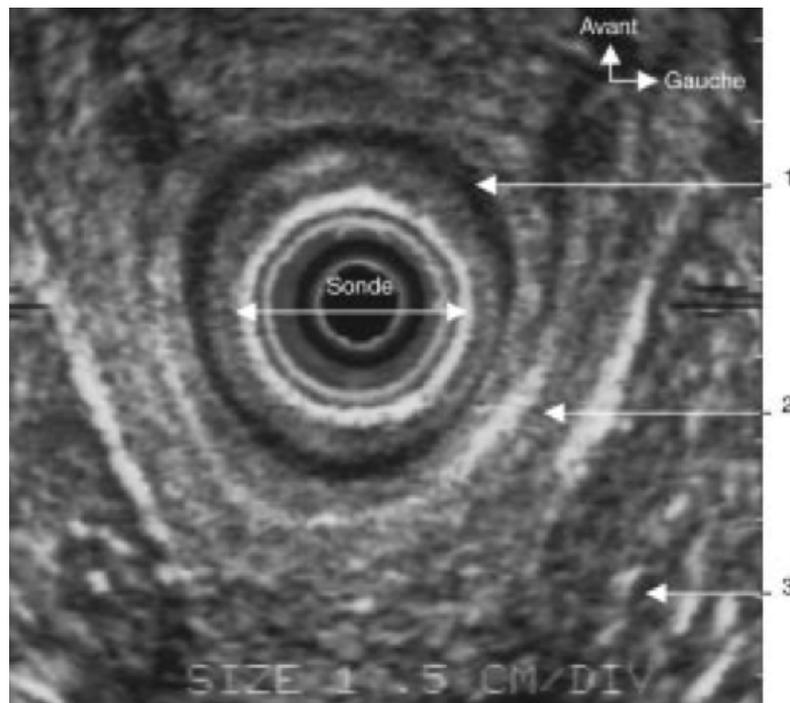
Différentes modalités d'imagerie permettent l'étude de la radioanatomie proctologique. Dans le domaine de l'oncologie, elles permettent le bilan d'extension locale et/ou régionale et il est nécessaire de connaître les performances et les limites de chacune d'entre elles dans l'individualisation et la reconnaissance des structures anatomiques du périnée. Ces différents examens sont complémentaires.

1) Echographie endoscopique anale:

Elle a été une des premières techniques d'imagerie à être utilisée pour visualiser les parois anales ainsi que l'appareil sphinctérien. L'interprétation des données anatomiques est complexe et opérateur dépendant. Elle montre des couches concentriques hyper et hypoéchogènes. Les interfaces entre les éléments anatomiques sont très hyperéchogènes. Les éléments anatomiques forment des anneaux hypoéchogènes.

L'échographie endoscopique anale, du fait de son excellente résolution spatiale, est la technique de référence pour déterminer l'extension en profondeur du cancer du canal anal dans l'épaisseur de la paroi.

Elle permet d'établir la classification UT, la seule prenant en compte le degré d'envahissement sphinctérien (cf paragraphe C-1).



1-Sphincter interne ; 2- Muscle puborectal ; 3-Fosse ischiorectal

Figure 3

Echographie endo-anale passant par la jonction anorectale (sonde B et K 7,5 MHz)
(Extrait de *Arigon, 2002*)

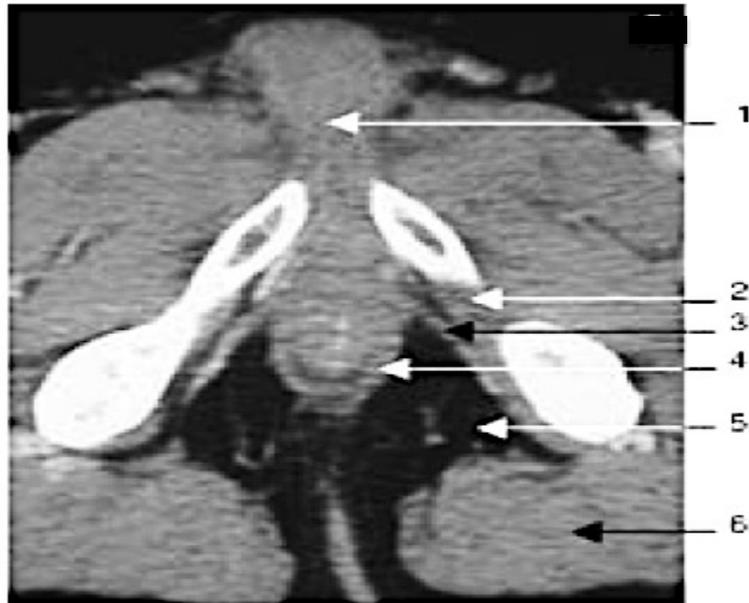
2) Tomodensitométrie:

Elle permet une étude :

- du cadre osseux
- des espaces graisseux péri-anaux et péri-rectaux
- des éléments musculaires, avec un effet de volume partiel entre les muscles ne permettant pas toujours l'obtention de limites anatomiques précises ;
- du rectum, de l'appareil sphinctérien anal

- des chaînes ganglionnaires inguinales et rétropéritonéales

L'injection d'iode par voie veineuse durant l'examen, permet un réhaussement des parois anales et rectales.



1-Corps érectiles 2-Muscle obturateur interne 3-Pédicule honteux interne 4-Anneau sphinctérien 5- Fosse ischio-rectale 6-Muscle grand fessier

Figure 4

Coupe tomodensitométrique à hauteur du canal anal (Extrait de *Arigon, 2012*)

Le canal anal apparaît sous la forme d'un cylindre de 3 à 4 cm de hauteur et de 2 à 3 cm de diamètre situé à la partie médiane des fosses ischio-rectales.

3) Imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet d'effectuer des coupes dans tous les plans de l'espace.

De plus, du fait de la possibilité de faire varier l'intensité du signal entre les éléments musculaires, graisseux et liquidiens en fonction des multiples paramètres d'acquisition on obtient un excellent contraste entre les différentes structures anatomique.

a) Déroulement et protocole de l'examen :

- Le canal anal, cavité virtuelle, est matérialisé par la mise en place d'une sonde à lavement de 10 mm de diamètre, dont le ballonnet gonflé avec 15ml d'air, est positionné sur jonction ano-rectale.

- Les plans de coupe « axiaux » sont orientés perpendiculairement à l'axe du canal anal.

Les plans de coupes coronaux et sagittaux sont orientés parallèlement à l'axe du canal anal ainsi matérialisé.

Les antennes utilisées sont extracorporelles, en quadratures.

b) Radio-anatomie proctologique en IRM :

Le massif sphinctérien anal est identifié en T1 et T2 comme une structure cylindrique en hyposignal de 3 à 5 cm de hauteur entre le muscle puborectal et la marge anale. Son diamètre est de détermination facile compte tenu de ses limites très précises avec la graisse des fosses ischioanales. Les séquences en écho de gradient T2 ou écho de spin T1 avec gadolinium permettent de rehausser le signal du Sphincter interne lisse, en anneau. Le sphincter externe est moins bien réhaussé par le gadolinium. Son excellente résolution en contraste en fait un examen de choix dans le bilan d'extension local et régionale de la pathologie tumorale anale.

4) TEP-scanner au 18F-FDG

Les principes physiques, les protocoles de cette modalité d'imagerie ainsi que son rôle dans le bilan d'extension du cancer du canal anal seront développés dans le paragraphe consacré.

La fixation physiologique du canal anal doit être inférieure à celle du tissu environnant. On décrit cependant chez un nombre non négligeable de patients une augmentation de la captation anale du traceur 18F-FDG.

L'étude de Heusner *et al.* (15), portant sur 1006 patients indemnes de néoplasie gastro-intestinale, avait pour objectif d'évaluer la valeur clinique de ces augmentations d'intensité de captation du traceur sans anomalie scannographique associée. 50% des patients présentaient une hypercaptation du canal anal (supérieure au bruit de fond hépatique) avec une moyenne des SUV max=3,9, un minimum=1,4, et un maximum de 11,4.

Les patients ont été suivis sur une durée minimale de 2 ans et aucun n'a développé de néoplasie du canal anal ou d'autre atteinte pathologique inflammatoire ou infectieuse susceptible d'expliquer l'hyperfixation.

Les auteurs ont conclu qu'il n'était donc pas nécessaire de réaliser des investigations complémentaires chez les patients avec une hyperfixation du canal anal sans anomalie scannographique en regard.

Les causes de l'augmentation de la fixation sont multifactorielles, de plus, l'intensité est toujours la somme de différents processus :

=> Physiologique :

- contracture des muscles lisses, elle-même possiblement majorée par une constipation (16)

- sécrétion de la muqueuse

=> Physiopathologique :

- infection ou inflammation sub-clinique

- colonisation microbienne importante dans le bas rectum (17)

La plupart du temps la cause de l'hyperfixation reste non identifiée.

L'étude de Rosenbaum *et al.* (18) a également montré que la fixation digestive du ¹⁸F-FDG était très variable selon les individus et qu'une hyperfixation diffuse était très souvent corrélée à une coloscopie normale et segmentaire plutôt à un processus inflammatoire. Les lésions focales étaient plus suspectes. L'analyse des images en coupes sagittales et en rotation permettait la plupart du temps d'éliminer une fixation pathologique.

II. Caractéristiques des cancers du canal anal

A- Epidémiologie

Le cancer anal connaît une augmentation d'incidence entre 1 et 3% par an depuis les années 1970 (19), (20). Il s'agit d'un des cancers dont l'incidence a le plus augmenté durant ces dernières décennies (21), avec un âge au moment du diagnostic en diminution (22).

La modification récente du profil épidémiologique s'explique par la croissance des infections sexuellement transmissibles virales à HPV, notamment chez les patients masculins, plus jeunes, séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine. Il reste cependant un cancer rare. Il ne représente que 0,5% à 1% de tous les cancers (23), 1,5% de l'ensemble des cancers digestifs (24), 3% des cancers colo-rectaux (25).

1) Dans le monde

L'incidence standardisée sur l'âge et sur la population mondiale de référence est comprise entre 0,2 et 1,3 pour 100 000 chez les hommes et entre 0,2 et 2,1 pour 100 000 chez les femmes (26), correspondant à une incidence de 30400 nouveaux cas par an dans le monde (2).

L'âge médian de diagnostic est de 57 ans chez les hommes et 68 ans chez les femmes.

Il n'existe pas de variations majeures de l'incidence de ce cancer entre les différents pays du monde (27).

Les données épidémiologiques, régulièrement publiées par le Centre International de Recherche contre le Cancer dans ses monographies, ne permettent pas de distinguer l'incidence des cancers de l'anus de celle des cancers du rectum qu'à partir de l'année 1988.

Elles rapportent une augmentation de l'incidence de ce cancer pour les deux sexes entre les périodes 1988-1992 et 1998-2002 au Canada et aux États-Unis et, pour les femmes, au Danemark, en Slovénie, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande. L'augmentation a été observée dès la fin des années 60 aux États-Unis, au Danemark et en Suède (28), (29), (30).

Trois études européennes récentes montrent que l'augmentation de la fréquence des formes épidermoïdes persiste chez les femmes aux Royaume-Uni et au Danemark (31), (32), (33), et certaines données mettent en évidence, depuis quelques années un pic d'incidence chez les hommes jeunes HIV positifs (28), (30), (34).

Au total, l'incidence du carcinome épidermoïde anal est en augmentation d'1 à 3 % par an dans les pays développés (19), (20).

La plupart des études soulignent des taux d'incidence plus élevés en milieu urbain qu'en milieu rural.

2) En France

Grâce à l'utilisation de la base de données du réseau FRANCIM, regroupant les données de 15 registres départementaux français de cancer et de la base hospitalière française FHD, l'incidence en population générale et dans la population infectée par le VIH en France ont pu être précisée (35).

L'incidence du cancer anal a été récemment estimée à 1,4/100000 personnes/ année (PA) en population générale, à 56,3/100000 PA dans la population infectée par le VIH et à 95,0/100 000 PA dans le sous- groupe homosexuels masculins VIH+.

Cela représente environ 1000 nouveaux cas par an en France.

Il existe une nette prédominance féminine dans la population générale (sex ratio de 4) et un âge médian de survenue du cancer compris entre 65-69 ans.

3) Individuelle

La population la plus touchée jusqu'à présent est la femme d'âge mûre avec un pic d'incidence dans la septième décade (36), le sex ratio femme/homme de l'ordre de 1,5 à 3. Pour les deux sexes, l'incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans environ.

Il existe cependant, depuis quelques années, un pic d'incidence chez les hommes jeunes, VIH, homosexuels.

Certaines études retrouvent une incidence de la maladie significativement plus élevée chez les hommes de race noire que chez ceux de race blanche (36).

B- Facteurs de risque

1) Human papillomavirus

Les études épidémiologiques et de biologie moléculaire ont montré que les infections sexuellement transmissibles par le virus Human Papillomavirus (HPV) était le facteur étiologique le plus important (1), (37), (12). Ils font partie de la famille des *Papillomaviridae*.

La recherche d'ADN du HPV est positive dans près de 90 % des cancers anaux. Ce chiffre était de 97 % dans une étude française publiée en 2011 (38).

Ce virus, qui comporte plus de 120 types, dont une quarantaine répertoriés au niveau génital, est associé au cancer du col de l'utérus et du canal anal ainsi qu'à d'autres types de cancer dont ceux de la sphère ORL et de l'œsophage. En 2003, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé les différents types en 3 groupes selon leur risque oncogène : (i) groupe des HPV à haut risque (PVH- HR) : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, et 82 ; (ii) groupe des HPV à bas risque (HPV-BR) : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, et CP6108 (iii) groupe des HPV à risque inconnu (PVH-RI) : tous les autres (39).

Sur les soixantes types d'HPV répertoriés, environ un tiers ont la capacité d'infecter l'épithélium de la région ano-génitale (40).

Comme dans les carcinomes épidermoïdes du col utérin, les sous-types d'HPV 16 et 18 semblent être les plus fréquemment associés aux cancers épidermoïdes du canal anal et aux néoplasies intra-épithéliales haut grade, alors que les sous-types 6 et 11 sont plus souvent isolés chez les patients porteurs de condylomes et néoplasie de bas grade (41), (42).

Le HPV 16 est présent dans 54% des dysplasies de haut grades et 73% des cancers de l'an us alors que sous-type 18 dans seulement 6% (43).

La répartition des différents types d'HPV associés au cancer diffère cependant selon les contextes cliniques (infection VIH ou non), (38).

L'augmentation de la fréquence des infestations virales à HPV de types 16 et 18 a augmenté considérablement ces dernières années, ce qui explique en grande partie l'augmentation de l'incidence des cancers anaux ces dernières décennies. Elle est actuellement estimée à environ 6 % dans la population générale et, à plus de 30 % dans la population homosexuelle masculine (1) et son incidence devrait continuer à se majorer dans les années à venir.

La physiopathologie du virus HPV dans la genèse du cancer épidermoïde du canal anal fera l'objet d'un chapitre particulier (F- Histoire naturelle du cancer).

2) L'immunodépression

L'immunodépression favorise la transformation maligne de la dysplasie induite par HPV. La prévalence des dysplasies et des infections à HPV augmente chez les patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Ainsi, plusieurs études ont montré des risques de cancer de l'anus élevés chez des patients ayant bénéficié de greffes d'organes et chez les sujets infectés par le VIH (44), avec un risque relatif nettement plus élevé chez les patients dont l'immunodéficience est secondaire au VIH (56,3/100000 PA), en effet, dans cette population, le risque de développer un cancer du canal anal par rapport à la population générale est multiplié par 24 pour les femmes, 32 pour les hommes, et 52 pour les hommes ayant eu des pratiques homosexuelles.

Aux Etats-Unis, le cancer anal arrive en 4ème position (après LNH, maladie de Kaposi, cancer pulmonaire) parmi les cancers les plus fréquents chez les patients vivants avec le VIH (45).

Dans cette population, plusieurs facteurs ont été associés à une majoration du risque de cancer anal: âge avancé, homosexualité masculine (95/100000 PA), tabagisme, stade SIDA et nadir de lymphocytes CD4 bas, taux de Lymphocytes CD4 bas chronique ($<200/\text{mm}^3$) et une charge virale élevée (>100000 copies/ml) (46).

En effet, dans la base de données du réseau FRANCIM le risque de cancer anal chez les homosexuels masculins infectés par le VIH est 5 fois supérieur à celui des femmes infectées et 2 fois supérieur à celui des hommes infectés n'ayant pas déclaré de pratiques homosexuelles (47).

De plus, l'augmentation significative de l'incidence du cancer anal chez les patients VIH persiste malgré l'avènement des traitements antirétroviraux en 1996, ce qui suggère que la restauration immunitaire secondaire au traitement est sans effet sur le risque de survenue du cancer anal et des lésions précancéreuses associées à l'infection HPV, contrairement à l'effet bénéfique de ces traitements pour d'autres cancers, notamment pour les cancers classant SIDA (Sarcome de Kaposi et lymphomes non hodgkiniens).

Le cancer anal est un cancer non classant SIDA chez les patients infectés par le VIH. D'après l'étude française ONCOVIH, il représentait 9 % des cancers non classant diagnostiqués en 2006 chez les hommes infectés et 4 % des cancers non classant diagnostiqués chez les femmes infectées (47).

3) Autres facteurs de risque

Si la plupart des études suggèrent que l'infection HPV est nécessaire à la survenue du cancer anal, le rôle d'autres facteurs est évoqué. L'indépendance de la liaison entre ces facteurs et le cancer anal est difficile à établir en raison des liens qui les unissent avec l'infection à HPV. Ainsi, les rapports anaux réceptifs (pour les deux sexes), l'homosexualité masculine, la présence de condylomes, le cancer du col utérin chez la femme, un nombre élevé de partenaires sont associés à la survenue de cancer anal; ils sont aussi associés à l'infection HPV (48).

Le tabagisme serait un facteur de risque indépendant du cancer du canal anal au même titre que dans le cancer du col cervical. Une étude cas /témoins menée aux États-Unis suggère que le tabac pourrait avoir un rôle promoteur lors des étapes terminales de la carcinogenèse (41).

Le sexe féminin semble également être un facteur de risque de cancer du canal anal avec un sex ratio allant de 1,5 à 3 (cf chapitre B-3 épidémiologie individuelle). Cette constatation pourrait également être expliquée en partie par la plus forte prévalence de l'infection à HPV chez la femme (49).

C- Survie et facteurs pronostiques

Le cancer du canal anal est de bon pronostic avec une survie globale, tous stades et genre confondus, évaluée à 65% (7).

Les données du programme de la Surveillance, Epidemiology and End Results Programm (SEER, registre de patients atteint de pathologie tumorale aux Etats-Unis), montrent que la survie relative à 5 ans des cancers de l'anus s'est améliorée chez les femmes. Elle est passée de 59 % à 5 ans pour la période 1973-1979 à 73 % à 5 ans pour la période 1994-2000. Cette amélioration significative n'a pas été observée chez les hommes (survie à 5 ans de 60 % et de 61 % respectivement pour les 2 périodes considérées) (50).

Les facteurs reconnus comme étant associés indépendamment à un pronostic plus péjoratifs (7), (51), (52) sont:

- la stadification TNM avec :

* un T>5cm

* un N positif notamment un envahissement inguinal

* une maladie métastatique d'emblée

- le sexe masculin

Les résultats de l'analyse prospective de la plus grande cohorte existante actuellement de patients atteints de cancer du canal anal (682 patients, RTOG 98-11) (49) montrent qu'un patient avec une tumeur supérieure à 5 cm et une atteinte ganglionnaire a seulement 30% de chance d'être en rémission à 3 ans.

Il apparaît également que différents profils génétiques sembleraient être associés à des atteintes tumorales de pronostics différents (7).

D- Variétés anatomopathologiques

La région anale constitue une zone de transition entre le rectum et le revêtement cutané, ce qui explique la diversité histologique des lésions néoplasiques regroupées sous le terme de cancer de l'anus.

1) Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes de l'anus représente la forme la plus fréquente de cancer de l'anus, soit environ 75% des cancers du canal anal. Ils proviennent de l'épithélium malpighien de la partie inférieure du canal anal (le plus fréquent) ou de la muqueuse transitionnelle. Dans tous les cas il s'agit de carcinome épidermoïdes. Ceux provenant de l'épithélium transitionnel, sont des variantes, appelés dans la littérature carcinome cloacogéniques, basaloïdes ou transitionnels. Ils sont beaucoup plus rares, représentent entre 0,9% et 2% des carcinomes épidermoïdes du canal anal selon les études, cette imprécision reflétant probablement la difficulté du diagnostic épidémiologique.

Leur distinction n'est cependant plus recommandée par la World Health Organization et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) car, d'une part elle n'a aucune conséquence clinique ni thérapeutique et ces variétés répondent aux mêmes facteurs de risque (HPV), et, d'autre part ces différents aspects anatomopathologiques coexistent souvent au sein d'une même tumeur. Ces tumeurs sont nommées « carcinomes épidermoïdes non kératinisés » par l'AJCC (53). En effet ces tumeurs sont habituellement moins kératinisées que les tumeurs plus distales (12).

Une autre variante histologique est le condylome géant de Buschke-Lowenstein ou carcinome verruqueux anogénital qui correspond à un authentique carcinome épidermoïde de bas grade ne dérivant pas d'une lésion condylomateuse transformée (2), de moins bon pronostic (54).

2) Adénocarcinomes

Il représente environ 10% des cancers de l'anus.

- La majorité dérive du tiers supérieur du canal anal, la prise en charge est la même que celle des adénocarcinomes du rectum. Certains adénocarcinomes du bas rectum peuvent s'étendre au canal anal.
- Le cancer colloïde du canal anal est un adénocarcinome muco-sécrétant développé au niveau de l'épithélium glandulaire des glandes anales. La lésion se présente sous forme d'une fistule anale traînante, récidivante ou multi-opérée.

3) Le mélanome malin de l'an

Il représente environ 4% des tumeurs de l'an et moins de 1% de tous les mélanomes (2). Leur pronostic est très sombre avec une survie de 17% à 5 ans (55).

4) Maladie de Paget extramammaire

Elle touche plutôt le sujet âgé et se présente comme une lésion prurigineuse et squameuse rouge ou blanchâtre de l'an. Elle peut être primitive ou secondaire (associée à une néoplasie sous-jacente).

5) Tumeurs mésenchymateuses

Plusieurs types anatomopathologiques peuvent se développer dans le canal anal : léiomyosarcomes et tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

6) Tumeurs neuro-endocrines, lymphomes du canal anal

Elles sont exceptionnelles mais quelques cas ont été rapportés (environ 0,5% de l'ensemble des tumeurs).

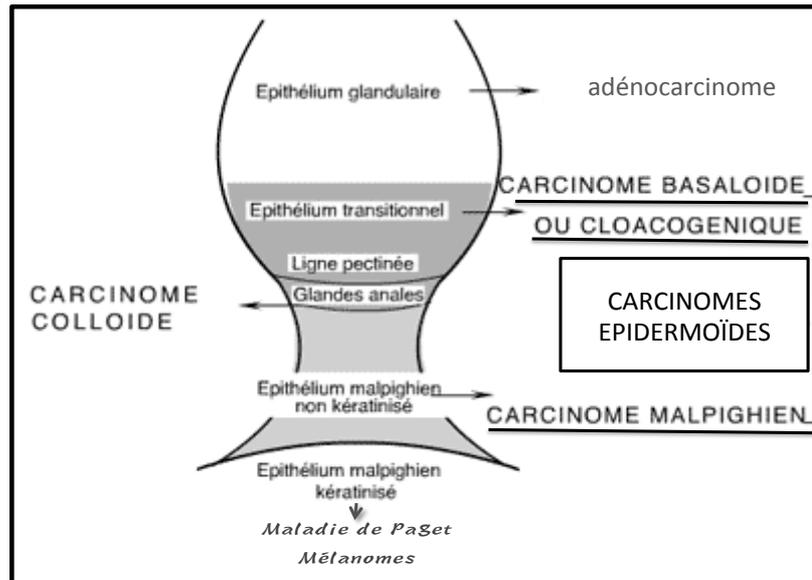


Figure 5

Les atteintes anatomopathologiques en fonction du revêtement histologique.

7) Lésions précancéreuses

a) Epidémiologie de l'human papillomavirus

Le Human Papillomavirus (HPV) est le principal carcinogène du carcinome épidermoïde du canal anal (1), (21), (22). Il est retrouvé dans 80 à 100% des lésions précurseurs et des carcinomes du canal anal (43). De plus, les facteurs de risque de cancer épidermoïdes anaux sont communs à ceux de l'HPV : le nombre de partenaires sexuels, la précocité des rapports, les rapports anaux, l'immunodépression.

L'HPV est la première Infection Sexuellement Transmissible (IST) dans le monde, sa prévalence varie avec l'âge et le sexe avec un premier pic entre

20 et 25 ans, lors des premiers rapports, puis un deuxième après 55 ans pouvant correspondre à une réactivation du virus latent (56) .

Tous les HPV ont un tropisme pour les épithéliums épidermoïdes ce qui explique également son implication dans d'autres cancers comme les carcinomes épidermoïdes du col utérin, ORL et de l'œsophage. Les HPV sont répartis en trois groupes selon leur risque oncogène, les sérotypes 16 et 18 étant considérés comme à haut grade. Le HPV 16 est présent dans 54% des lésions de dysplasie de haut grade et 73% des cancers anaux (43).

b) Histoire naturelle de l'infection à HPV

Il s'agit d'un petit virus à ADN circulaire double brin non enveloppé. L'ADN infeste les cellules de l'assise basale de l'épithélium, puis la réplication virale a lieu dans le noyau des cellules infestées, en même temps que la différenciation de l'épithélium, dans les assises plus superficielles, le virus est libéré lors de la desquamation.

L'infection anale par le HPV est le plus souvent rapidement transitoire, l'immunité naturelle permettant l'élimination de ce virus dans 80% des cas (57). La persistance du virus est favorisée par l'infection par le VIH, l'immunosuppression, le sérotype HPV 16 (risque multiplié par 10 à 30).

La notion de clairance-persistance reste mal définie. L'indélectabilité correspond-elle à la clairance du virus ou à une phase de latence avec persistance virale non détectable? Ce qui expliquerait la réactivation suite à un déficit immunitaire sans réinfestation nécessaire. L'épithélium transitionnel

retrouvé au niveau du canal anal est très sensible à HPV et propice au développement d'une dysplasie en cas de persistance virale (56).

La dysplasie (= néoplasie intra-épithéliale bénigne) est classée en trois groupes selon la sévérité histologique de la lésion (I = bas grade, III= haut grade= dysplasie sévère, II=stade intermédiaire). Les condylomes (acuminés, à faible potentiel oncogène, et plans, rencontrés essentiellement chez les patients VIH et plus souvent le siège de dysplasies) sont des lésions précancéreuses car la dysplasie y survient plus souvent qu'en muqueuse saine. Les lésions dysplasiques de haut grade sont à haut risque de transformation en cancer invasifs mais sont également susceptibles de régresser spontanément. L'histoire naturelle des néoplasies intra-épithéliales n'est pas complètement connue, en particulier le taux de progression en cancer invasif.

Le traitement de la dysplasie repose sur l'imiquimod (famille des imidazoquinolines) et la destruction par électrocoagulation (56).

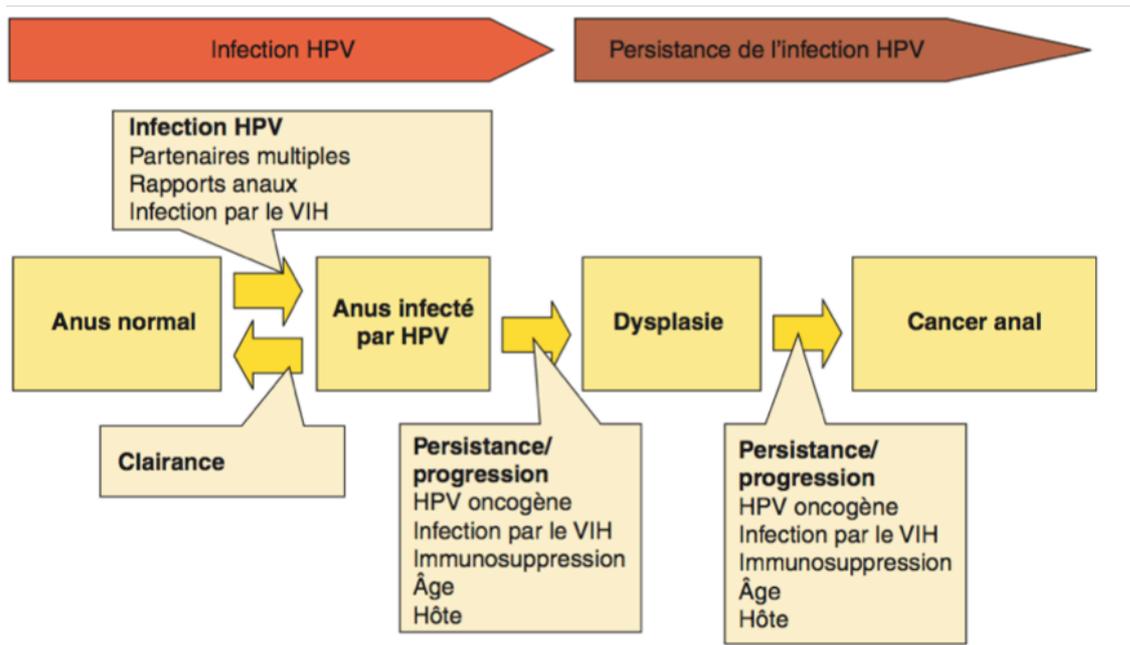


Figure 6

Histoire naturelle du cancer du canal anal



Figure 7

Condylomes plans de la marge anale (Extrait de Lobry, 2010)

8) Voies d'extension naturelle

Le cancer du canal anal est une tumeur d'évolution lente avec une extension essentiellement lymphatique: mésorectale, ganglions honteux internes, iliaques internes et externes et inguinales. L'extension à distance est plus rare, avec principalement une extension ganglionnaire lombo-aortique mais également l'apparition de métastases viscérales hépatiques, pulmonaires, plus rarement osseuses ou cutanées.

Une atteinte lymphatique au diagnostic est observé dans 30 à 40% des cas alors que l'envahissement systémique est retrouvé dans seulement 5 à 8% (58).

L'étude ACT II retrouvait chez les patients suivis après radio-chimiothérapie 11% de récurrences locorégionales, 5% de récurrences mixtes (locorégionales et métastatiques) et 3% de récurrences métastatiques avec un recul médian de 5 ans (59).

III. Diagnostic et Bilan d'extension du carcinome épidermoïde anal

A- Clinique

1) Symptômes cliniques

- Les symptômes ne sont pas spécifiques et sont rencontrés dans des pathologies courantes et bénignes, conduisant très fréquemment à un retard diagnostique : douleurs, prurit anal, rectorragies, adénopathies inguinales révélatrices, ténesme, constipation, fausses diarrhées.
- Les signes cliniques plus tardifs témoignant d'une pathologie localement plus avancée : incontinence anale, fistule recto-vaginale, occlusion mécanique.

2) Examen Clinique

L'interrogatoire est important afin de rechercher les antécédents, les facteurs de risque, une infection VIH, de faire le point sur les symptômes du patient et sur le suivi gynécologique chez les femmes.

L'examen comprend :

- un examen clinique général permettant parfois de découvrir une atteinte viscérale à distance (hépatomégalie, ganglion sus-claviculaire), et

comprenant systématiquement une palpation soigneuse des aires ganglionnaires inguinales

- un examen local avec inspection du périnée, de la marge anale, une anoscopie et un toucher rectal permettant l'examen de la tumeur: on notifie sur schéma daté ses dimensions, le pourcentage d'envahissement circonférentiel, sa localisation sur un quadrant horaire, sa fixité, son caractère bourgeonnant, infiltrant ou ulcéré, la distance par rapport à la marge anale et aux muscles releveurs, l'atteinte éventuelle de la marge anale ou l'extension au bas rectum. Chez les femmes un examen gynécologique permet de rechercher une infiltration, voir une fistule de la cloison rectovaginale et d'examiner le col utérin. Un frottis cervical doit impérativement être réalisé si la patiente n'a pas de suivi gynécologique régulier.

L'examen local peut parfois être réalisé sous anesthésie générale si il est trop douloureux.

B- Diagnostic anatomopathologique

Une anoscopie avec biopsie tumorale à la pince pour analyse anatomopathologique, éventuellement sous anesthésie générale est réalisée.

Une échographie inguinale avec cytoponction d'une adénopathie suspecte peut être proposée (22).

C- Bilan d'extension paraclinique

1) Imagerie loco-régionale

a) L'échographie endoscopique anale

Elle permet d'évaluer l'atteinte des sphincters internes et externes et des muscles releveurs. Cette évaluation de l'atteinte sphinctérienne a donné lieu à la classification uTNM. Elle permet également une bonne appréciation des adénopathies péri-rectales (pathologiques si supérieures à 10mm ou entre 5 et 10mm si elles sont rondes, hypoéchogènes et à contours nets). Elle permet par ailleurs une meilleure détection des petites tumeurs superficielles du canal anal que l'IRM (2).

Tumeur primitive (usT)

- usT1 Atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
- usT2 Atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
- usT3 Atteinte du sphincter externe
- usT4 Atteinte d'un organe pelvien de voisinage

Adénopathies régionales (usN)

- usN0 Pas d'adénopathie suspecte
- usN+ Adénopathie périrectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre

Figure 8

Classification écho-endoscopique

b) L'IRM pelvienne

Elle est particulièrement intéressante pour les tumeurs localement évoluées (supérieure à 4 cm), pour lesquelles elle évalue avec précision l'envahissement des organes de voisinage, de la cloison rectovaginale, ainsi que l'atteinte ganglionnaire inguinale, iliaque interne ou externe et du mésorectum.

Elle peut être fusionnée avec le scanner de centrage en vue de la détermination des volumes à irradier par le radiothérapeute (2).

2) Bilan paraclinique à distance

a) Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien

Il est actuellement préconisé pour le bilan d'extension à distance, bien que la présence de métastases soit rare lors du bilan initial. Il doit englober la totalité des aires ganglionnaires inguinales.

b) La tomographie par émissions de positons au 18F-FDG

Elle est maintenant considérée comme un examen standard dans le cadre du bilan d'extension du cancer du canal anal par les sociétés savantes :

- françaises (recommandation de la Fédération Française de Cancérologie Digestive[FFCD], de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [SNFGE] (22)),

- européennes (European Society for Medical Oncology[ESMO] (58)). Nous verrons en effet dans le chapitre consacré à la TEP que plusieurs études récentes ont démontré une meilleure sensibilité, comparativement au scanner, pour la détection de la tumeur primitive, de l'envahissement ganglionnaire et des métastases à distance , modifiant ainsi la stadification tumorale entre 12,5 et 30% selon les séries, et la stratégie thérapeutique entre 3 et 5% (60), (61), (62), (58), (64), (65), (66), (67), (68), (6), (69).

Elle n'a en revanche pas été validée à titre systématique dans le bilan initial par la National Comprehensive Cancer Network [NCCN] (70), considérant que la TEP ne doit pas remplacer le scanner à visée diagnostique dans le bilan d'extension initial. Il la préconise néanmoins pour la planification de la radiothérapie.

Il est également intéressant pour le radiothérapeute de fusionner le scanner de centrage avec la tomoscintigraphie pour une meilleure précision de la délinéation des volumes cibles à irradier (71).

Deux études récentes ont également démontré que l'intensité de fixation tumorale était un facteur indépendant de mauvais pronostic (8) (9).

c) Bilan biologique

Une sérologie VIH, avec l'accord du patient, doit systématiquement être prélevée en plus du bilan biologique standard.

Enfin, un dosage du marqueur tumoral Squamous Cell Carcinoma (SCC) est un élément pronostique et constitue une base pour la surveillance ultérieure (2), bien que son utilisation dans le suivi soit controversée (58).

D- Stadification tumorale

1) Classification TNM

Au terme de ce bilan, la tumeur peut être classée selon la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer 2010 (UICC) :

Tumeur primitive (T)

Tx : Non évaluée

Tis : Tumeur in situ

T0 : pas d'évidence de tumeur primitive

T1 : tumeur inf. ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : tumeur sup. à 2 cm mais inf. ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm)

T3 : tumeur sup. à 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.

Adénopathies régionales (N)

Nx : ganglions non évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1 : ganglions périrectaux

N2 : ganglions iliaque interne et/ou inguinal unilatéraux

N3 : ganglions périrectaux et inguinaux et/ou iliaques internes bilatéraux et/ou inguinaux bilatéraux.

Métastases à distance (M)

MX : non évaluées

M0 : pas de métastase

M1 : métastases à distance

2) Stadification de l'AJCC

<u>STADE</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
0	<u>Tis</u>	N0	M0
I	<u>T1</u>	N0	M0
II	<u>T2</u>	N0	M0
	<u>T 3</u>	N0	M0
IIIa	<u>T1</u>	N1	M0
	<u>T2</u>	N1	M0
	<u>T3</u>	N1	M0
	<u>T4</u>	N0	M0
IIIb	<u>T4</u>	N1	M0
	<u>Tous les T</u>	N2	M0
	<u>Tous les T</u>	N3	M0
IV	<u>Tous les T</u>	Tous les N	M1

Tableau 1

Stadification selon l'American joint Commitee on Cancer (AJCC)

Ces classifications ne font pas état des rapports avec le sphincter qui est pris en compte dans la classification échographique.

Plus de 90 % des patients présentent une maladie locorégionale à la phase du diagnostic initial.

Les grandes séries rapportent une répartition des différents stades comme suit : T1 :10 %, T2 : 30-35 %, T3 : 35 %, T4 : 10-15 %, N0 : 60 %, N1 : 3-5 %, N2 : 20-25 % et N3 : 10 % (22).

IV. Principes thérapeutiques

Compte-tenu du faible risque métastatique du cancer du canal anal, l'enjeu du traitement concerne le contrôle loco-régional.

Le traitement du cancer du canal anal repose sur la radiothérapie, qui peut être sensibilisée par une chimiothérapie concomitante en fonction du degré d'évolution locale de la tumeur primitive. Ce traitement permet le plus souvent la guérison sans avoir recours à la chirurgie, qui n'est réservée qu'aux situations de progression ou de récurrence.

Les enjeux actuels comprennent l'amélioration des résultats des patients porteurs de tumeurs de mauvais pronostic. Nous verrons que la Tomographie par Emission de Positons au 18F-FDG peut, aider à déterminer cette population de patient, chez qui une intensification du traitement pourrait, être envisagée.

La diminution des toxicités aiguës et tardives est également un enjeu important.

A- Historique

Jusque dans les années 1960, le traitement des cancers du canal anal était chirurgical et consistait en une amputation abdominopérinéale, il s'accompagnait néanmoins de nombreuses récurrences, en particulier ganglionnaires. C'est en 1974, que Nigro *et al.* ont testé l'association de radiothérapie et de chimiothérapie par Mitomycine-c et 5 Fluorouracile comme traitement préopératoire de tumeurs localement évoluées pour les rendre résécables. Ils se sont alors rendu-compte lors de la chirurgie que le taux de stérilisation était important (81%), faisant ainsi basculer la stratégie thérapeutique vers une par radio-chimiothérapie, la résection chirurgicale étant réservée aux formes résistantes ou récidivantes (72).

Plusieurs grandes études de cohorte des années 1990 ont ensuite successivement démontrées le bénéfice significatif, en terme de survie et de contrôle local, de l'association radio-chimiothérapie versus radiothérapie seule(52), (73), puis de l'association MMC-5Fu versus 5Fu seul (74).

B- Chimiothérapie

1) Chimiothérapie associée à l'irradiation

La chimiothérapie historiquement associée à l'irradiation consiste en une association de Mitomycine et de 5-Fluorouracil (74).

Classiquement, la Mitomycine est délivrée à la dose de 8 ou 10 mg/m² et le 5Fu à la dose de 1000mg /m²/j sur quatre jours en première et cinquième semaines de l'irradiation, mais les protocoles exacts et les doses diffèrent suivant les publications.

Cette chimiothérapie, associée à la radiothérapie, demeure encore actuellement le traitement standard du cancer du canal anal (60). Plusieurs essais thérapeutiques et études ont cependant voulu prouver l'efficacité des sels de platine en substitution à la Mitomycine, en raison notamment d'une toxicité hématologique significativement plus importante de celle-ci (52), (75).

L'étude de phase III, randomisée, de 649 patients Radiation Therapy Oncology Group® (RTOG) 98-11, qui comparait 5-FU, MMC et radiothérapie avec une radio-chimiothérapie par 5-FU et Cisplatine, retrouvait une diminution significative du nombre de colostomie avec la Mitomycine (51).

Dans une récente mise à jour de cette étude (76), l'utilisation de MMC était associée à une meilleure survie sans récurrence (67,8% vs 57,8% à 5 ans ;p=0,006) et à une meilleure survie globale (78,3% vs 70,7% à 5 ans ;p=0,26), comparée au bras qui recevait le Cisplatine. La toxicité hématologique était significativement plus grande dans le bras Mitomycine que dans le bras Cisplatine. Les autres toxicités n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.

Réalisée parallèlement à RTOG 9811, les données préliminaires de l'ACT II présentée à l'American Society of Clinical Oncology en 2012, suggèreraient une équivalence entre la radiochimiothérapie par 5-FU et MMC et par 5FU et cisplatine (77).

Au vu de ces études, la chimiothérapie par 5-Fuorouracile et Mitomycine, associée à la radiothérapie, reste donc le traitement de référence du cancer du canal anal (60). L'association Cisplatine et 5 Fu reste une option en cas de contre-indication à la Mitomycine.

2) Autres protocoles de chimiothérapie

a) Chimiothérapie néoadjuvante

Les essais ACCORD-03 (qui a inclus 307 patients entre 1999 et 2005) (78) et RTOG 98-11, n'ont pas montré de bénéfice à la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

b) Chimiothérapie de maintenance

Il n'y a pas eu non plus de bénéfice significatif sur la survie globale et sans récurrence à l'adjonction d'une chimiothérapie de maintenance par 5-FU et Cisplatine en plus de la radio-chimiothérapie standard par Mitomycine ou Cisplatine dans l'essai ACTII (77).

c) Vers de nouvelles molécules?

Les thérapies ciblées par anti-angiogéniques, notamment dirigées contre les récepteurs à l'*Epidermal Growth Factor* (anti-EGFr), semblent

intéressantes du fait d'une surexpression des récepteurs à l'EFG dans les carcinomes épidermoïdes du canal anal.

De plus, de précédents essais dans le cancer de la tête et du cou, qui présente des similitudes anatomopathologiques avec le cancer du canal anal, ont montré de bons résultats de l'association radiochimiothérapie avec le Cetuximab, qui est devenu un standard de traitement (2).

Néanmoins l'essai ACCORD 16, qui associait radiochimiothérapie par 5-Fluorouracil, Cisplatine et Cetuximab a été interrompu prématurément après la déclaration de 15 cas de toxicité sévère (digestives, dermatologiques, infectieuses et hématologiques), concluant ainsi à une toxicité inacceptable de la radiochimiothérapie associée au Cetuximab dans cette population de patients (79).

L'essai FFCD0904 de phase 1 teste une radiochimiothérapie par Mitomycine-c, 5-FU et Panitumumab associée à la radiothérapie.

C- Radiothérapie

La radiothérapie est la base du traitement du canal anal depuis la publication de Nigro *et al.* en 1974. La technique et les recommandations sont restées en constante évolution depuis, dans le but d'améliorer les résultats et de diminuer les effets secondaires.

1) Les différentes techniques

a) Radiothérapie 2D

Les premières études randomisées utilisaient principalement la technique 2D. Elle a été détrônée par la radiothérapie conformationnelle qui permet de conformer la dose au volume à irradier par une acquisition scannographique des volumes et une reconstruction en 3 dimensions.

b) Radiothérapie conformationnelle

Elle est actuellement la modalité de radiothérapie la plus disponible et couramment utilisée. Le volume cible est repéré grâce à un examen tomodensitométrique réalisé en position de traitement, qui permettra sa reconstruction en 3D. Une balistique à quatre ou six champs conformés au volume cible est mise en place par le radio-physicien. Le traitement est réalisé en photons de haute énergie supérieure à 10 MV sur un accélérateur de particules; l'utilisation de faisceaux en électrons est souvent associée pour délivrer une dose homogène aux aires inguinales, plus superficielles.

c) Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)

Il s'agit d'une technique conformationnelle dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance afin de créer des isodoses ajustées au plus près du volume cible, permettant ainsi de mieux s'adapter aux formes complexes et de diminuer les doses reçues par les organes à risque. La modulation d'intensité peut être réalisée sur des accélérateurs de particules ou sur des machines dédiées comme la tomothérapie.

Elle semble particulièrement intéressante dans le cancer du canal anal où le volume à irradier a une forme complexe car il comprend le site tumoral du canal anal et les aires ganglionnaires inguinales, iliaques bilatérales avec des organes à risque (vessie, rectum, anses grêliques) à éviter situés au centre, entraînant fréquemment une toxicité aigue liée à l'irradiation de ces structures avec les techniques classiques responsable de pauses thérapeutiques responsable d'une augmentation du temps total de traitement (étalement). Plusieurs auteurs ont mis en évidence l'impact potentiellement négatif de ces arrêts de traitement sur le contrôle local de la maladie (80). L'utilisation de l'IMRT, en diminuant les toxicités aigues, et donc les pauses thérapeutiques, pourraient ainsi augmenter l'efficacité du traitement (81).

Les premières études utilisant l'IMRT mettent en évidence une diminution des toxicités aiguës digestives, urinaires et cutanées, évitant ainsi des interruptions de traitement :

- l'étude prospective de phase II RTOG 05-29 incluant 61 patients, retrouve une diminution statistiquement significative des toxicité sévères dermatologiques, gastro-intestinales, génito-urinaires par rapport à l'étude RTOG 98-11 qui utilisait des techniques standards (82). De plus, les premiers résultats montrent que les taux de rechute locale et de survie sans récurrence à 2 ans sont similaires à ceux de l'étude RTOG 98-11 (83).

- l'étude rétrospective de Bazan *et al.* montre une meilleure survie globale et un meilleur contrôle local à 3 ans des patients traités par IMRT par rapport à la radiothérapie standard (84).

Devant les résultats préliminaires très encourageants, The *American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria*® 2014 recommande désormais l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité dans le traitement du cancer du canal anal (85).

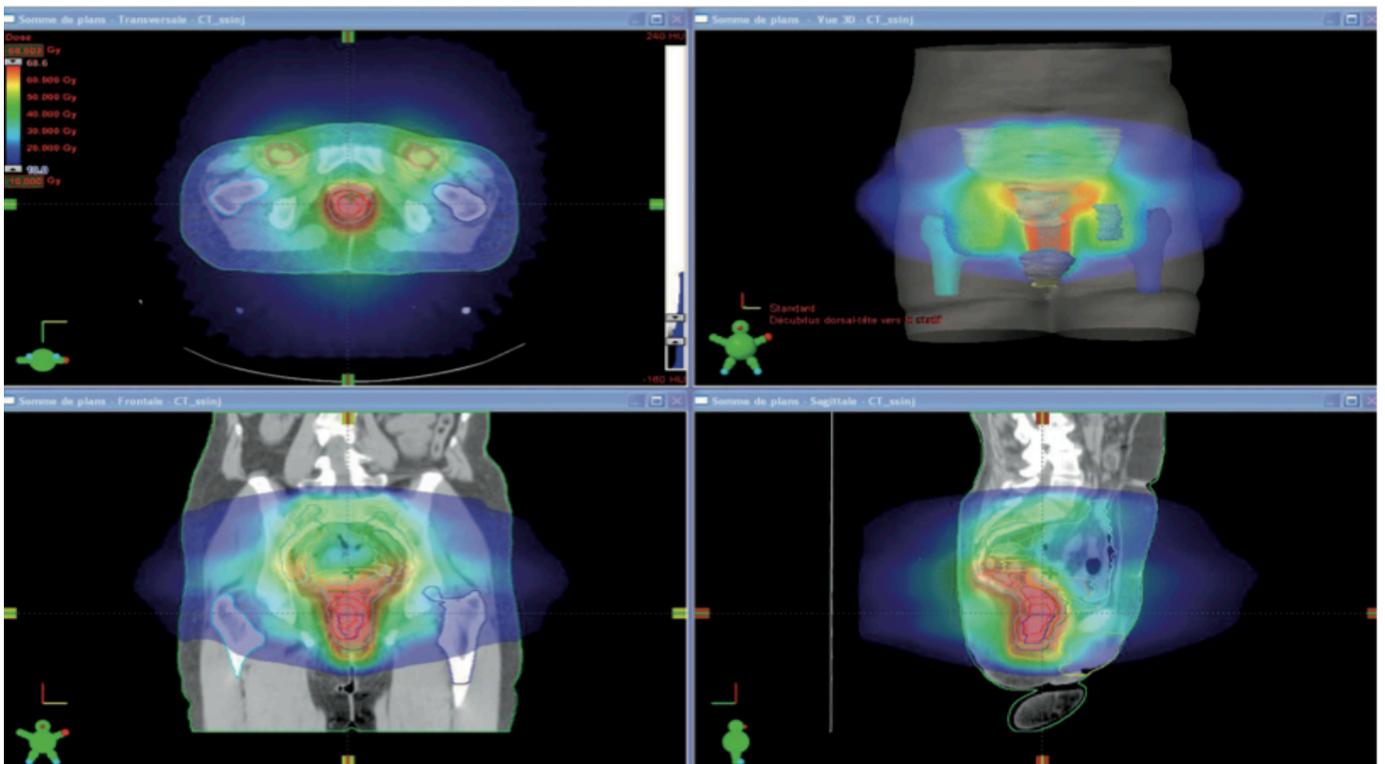


Figure 9

Dosimétrie prévisionnelle en 3D d'une tomothérapie pelvi-inguinale d'un carcinome épidermoïde infiltrant T3N1 (Extrait De la Rocheforedière, 2011)

d) La curiethérapie

Elle peut être utilisée comme traitement exclusif pour les petites tumeurs ou souvent après une première phase de traitement après radiothérapie externe pour délivrer le complément de dose au volume cible tumoral. Elle permet l'irradiation à forte dose de la zone tumorale en préservant les organes à risque. Elle peut néanmoins se compliquer localement (sténose, nécrose).

2) Les volumes à irradier

Les volumes à traiter sont déterminés par le radiothérapeute sur le scanner de centrage réalisé idéalement avec injection de produit de contraste, patient en position de traitement sur table de radiothérapie, avec un repère plombé placé à la marge anale. Le médecin peut également s'aider des séquences d'imagerie T2 de l'IRM et les séquences TEP peuvent être fusionnées au scanner de centrage pour aider à la délimitation des volumes (86), (71).

Le *Gross Tumor Volume* [GTV] correspond au volume cible tumoral et englobe la tumeur primitive et les adénopathies pathologiques. Il recevra l'intégralité de la dose.

Le *Clinical Target Volume* [CTV] correspondant au volume cible clinique incluant le GTV et les aires ganglionnaires à risque ainsi que les sites à risque de récurrence qui recevront une dose prophylactique. Il s'agit des aires ganglionnaires inguinales, ilio-obturatrices, iliaques externes et internes, ainsi que des espaces ischio-rectaux.

Le *Planning Target Volume* [PTV] correspond au CTV additionné à une marge périphérique de 8 à 10 mm afin de tenir compte des mouvements des organes et des incertitudes de repositionnement.

Krengli *et al.* (71) ont montré que les volumes déterminés sur la TEP étaient différents de ceux du scanner, surtout pour les patients T3, T4 (80% de différences) où l'imagerie scannographique ne détecte pas clairement les contours tumoraux du fait de la proximité avec les structures musculaires entraînant une fréquente surestimation. Chez ces patients, l'utilisation des volumes métaboliques semble meilleure.

La précision de la délimitation semble particulièrement fondamentale pour les techniques de radiothérapie par modulation d'intensité. La TEP modifie par ailleurs la stadification tumorale donc le GTV dans 20 à 25% des cas (63).

3) Les doses à délivrer

Il n'existe pas de consensus sur le niveau de dose à délivrer. Les résultats des essais sont difficiles à interpréter car ils mélangent des protocoles de radiothérapie et des fractionnements de doses différents, comme c'est le cas dans notre étude. La dose de radiothérapie actuellement recommandée en France et en Europe est de 60 Gy, 45 Gy en 5 semaines pour la tumeur, et les aires de drainages pelviennes et inguinales, puis, un complément de 15 à 20 Gy en fraction de 1,8 Gy sur la tumeur et les ganglions initialement atteints. Ces deux séquences doivent être séparées par un intervalle le plus court possible (22), (58). En effet nous avons vu qu'un étalement plus long s'accompagnait d'un plus haut risque de récurrence, probablement en raison d'une accélération de la repopulation cellulaire des carcinomes épidermoïdes. L'intérêt de rajouter un complément de dose dans le cas des tumeurs T1 et T2N0 reste débattu.

Aux Etats-Unis, les recommandations de dose sont de 50 à 59 Gy dans le volume initialement atteint et de 30 à 36 Gy dans les aires ganglionnaires de drainage (70).

L'essai ACCORD 03 n'a pas démontré de bénéfice d'une escalade de dose à 66 Gy versus 59,4 (78).

4) Les effets secondaires

a) Effets secondaires aigües

Ils apparaissent classiquement à la troisième semaine de traitement et ils régressent en général complètement dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement. Ils ne préjugent pas des effets secondaires tardifs. Ils sont en rapport avec l'atteinte des tissus à renouvellement rapide.

Ils peuvent être :

- digestifs (diarrhées, anite, rectite)
- cutanés (ulcération, radioépithélite)
- génito-urinaires (pollakiurie, dysurie, mucite vaginale)

L'inflammation des tissus locaux secondaire à la radiothérapie peut être responsable de faux positifs en TEP scanner au 18F-FDG.

b) Effets secondaires tardifs

Il s'agit des réactions apparaissant ou persistant plus de trois mois après le traitement et ils sont peu réversibles. Ils sont en rapport avec l'atteinte des tissus à renouvellement lent et sont dépendant des doses reçues par les organes à risque. Ils peuvent fortement altérer la qualité de vie.

Ils peuvent être :

- une incontinence anale, nécessitant parfois une colostomie définitive
- osseux : ostéoradionécrose de la tête fémorale, fracture radio-induite de la ceinture pelvienne

- digestifs (grêle radique, rectite radique avec diarrhées chroniques, douleurs, ténésmes, rectorragies), plus rares avec les techniques actuelles.

- génito-urinaire : fistule recto-vaginale, ménopause précoce, troubles sexuels et urinaires dans les deux sexes.

D- La chirurgie

Depuis l'étude de Nigro *et al.* en 1974, la chirurgie par amputation abdomino-périnéale n'est plus le traitement de référence du cancer du canal anal. Elle répond à des indications bien particulières mais peut néanmoins intervenir à tous les stades de la maladie dans un but oncologique ou fonctionnel.

1) L'Amputation abdomino-périnéale (AAP)

a) La technique

Elle consiste en une exérèse large de la peau périnéale, de l'anus, du rectum, du mesorectum, de l'appareil sphinctérien et d'une partie des muscles releveurs de l'anus avec mise en place d'une colostomie. L'exérèse peut comprendre également une colpectomie en cas d'envahissement de la paroi recto-vaginale, ainsi qu'un élargissement à la face postérieure de la prostate.

Le but est d'obtenir est d'obtenir une marge circonférentielle saine.

L'amputation abdomino-périnéale implique une colostomie abdominale définitive, difficilement acceptée par certains patients, notamment les patients jeunes, une alternative peut alors leur être proposée, celle de la reconstruction périnéale totale (RPT) avec colostomie périnéale.

Elle consiste à abaisser le colon gauche dans le pelvis, pour l'aboucher sur le périnée permettant ainsi de combler la cavité d'exérèse.

Cette technique engendre des troubles de la vidange colique pour lesquels plusieurs artifices ont été proposés (appendicostomie de Malone, création d'un néosphincter).

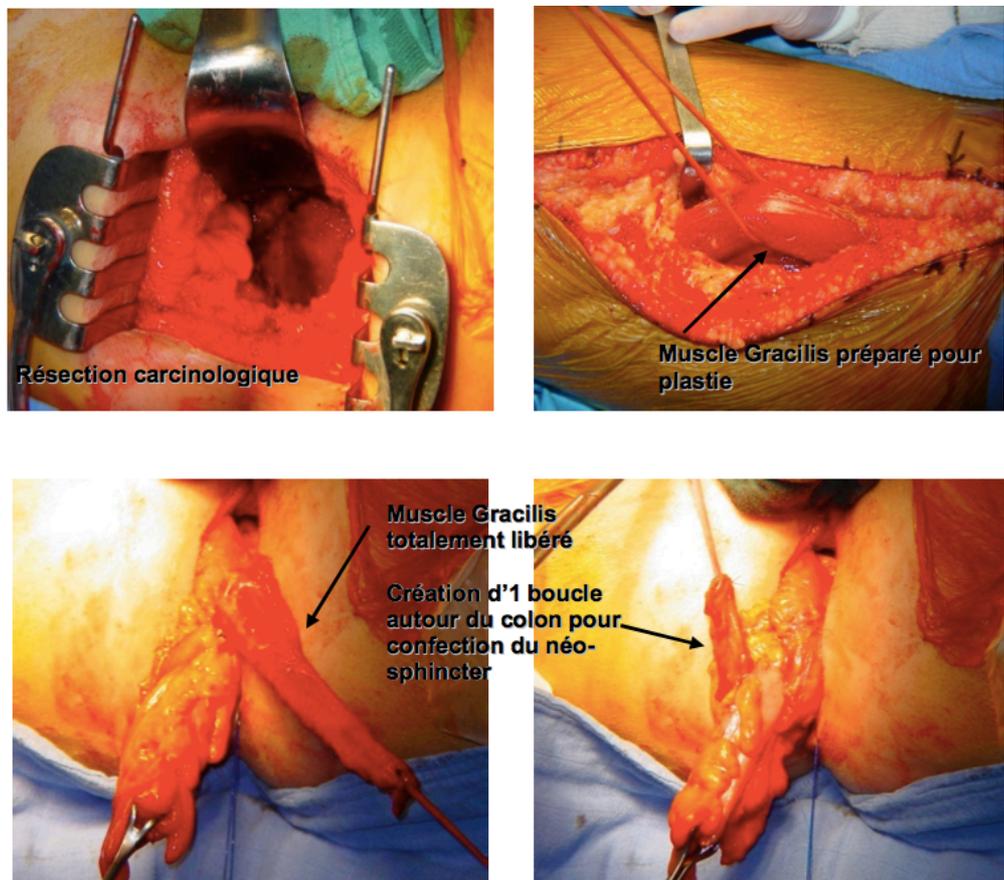


Figure 10

AAP et graciloplastie pour confection d'un néosphincter (Extrait de *Orabi, 201*)

b) Les indications

▪ Après radio-chimiothérapie

- L'AAP est le plus souvent proposé comme traitement chirurgical de rattrapage des échecs locaux du traitement médical.

Ces échecs peuvent être la poursuite évolutive (non-stérilisation de la tumeur 6 mois après la fin du traitement) et les récurrences locales après régression tumorale complète. Les taux de survie dans ces deux indications apparaissent identiques (87) (88).

La survie à 5 ans d'une amputation abdomino-périnéale de rattrapage varie de 24 à 58% (89).

L'exérèse R0 est le seul facteur pronostique de survie. Dans la série de Rouquié *et al.*, la survie médiane est de plus de 12 ans avec exérèse R0, alors que celle avec exérèse R1 et R2 était de 1 an ($p=0,001$).

- La chirurgie peut également être indiquée chez des patients présentant des séquelles fonctionnelles post-traitement particulièrement invalidantes comme une incontinence urinaire majeure, une fistule vaginale, une nécrose anale post-radique.

▪ Avant radio-chimiothérapie

L'amputation abdomino-périnéale peut intervenir chez les patients avec une contre-indication à la radiothérapie pelvienne.

2) La colostomie de décharge

Elle est nécessaire en prétraitement pour des tumeurs très sténosantes responsables d'occlusion mécanique basse, hyperalgiques, ou fistulisées au vagin ou à la peau.

Elle peut également être utilisée lors de récurrences chez des patients inopérables.

3) L'exérèse locale

Cette chirurgie locale, non délabrante peut être proposée pour les tumeurs de moins de 2 cm. Néanmoins ces tumeurs sont plutôt traitées par radiothérapie exclusive.

4) Curage ganglionnaire

Les curages iliaques et/ou inguinaux sont indiqués en cas de récurrence ou de persistance d'adénopathies après la radio-chimiothérapie.

E- Les stratégies thérapeutiques

Certains points sont encore débattus et la stratégie thérapeutique est toujours adaptée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1) Stade T1N0

Elle représente moins de 10% des cancers du canal anal. La radiothérapie exclusive (45 Gy) qui permet d'obtenir la conservation du sphincter et un taux élevé de contrôle loco-régional constitue le traitement de première intention. Elle permet un contrôle local à 5 ans entre 90 et 100% (thésaurus national de cancérologie digestive).

Il reste néanmoins des incertitudes quand à la dose à délivrer et le volume à irradier pour limiter les séquelles.

2) Tous les autres stades

Le traitement est standard et consiste en une radio-chimiothérapie concomitante. Il s'agit de délivrer dose prophylactique de 45 Gy à l'ensemble des aires ganglionnaires et à la tumeur (y compris les aires inguinales) associé à un complément de dose de 15 à 20 Gy dans le volume tumoral macroscopique (tumeur primitive et adénopathies pathologiques). La chimiothérapie standard demeure l'association de sel de platine et de 5-fluorouracil.

3) Les patients VIH

Une infection VIH n'est pas une contre-indication aux recommandations thérapeutiques standard. Le traitement antirétroviral doit être maintenu pendant la radio-chimiothérapie.

Cependant les patients avec une cytopénie ou une immunodéficience profonde ont une plus mauvaise tolérance au traitement (85).

Avant l'introduction des thérapies anti-rétrovirales, les patients séropositifs pour le VIH étaient réputés avoir de moins bon résultats comparés à la population générale. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans des études plus récentes. Dans notre série, les patients VIH avaient cependant une survie globale significativement moins bonne que le reste de la population.

V. Le suivi des patients après traitement

La réponse à la radio-chimiothérapie est souvent cliniquement difficile à évaluer car il persiste fréquemment une cicatrice fibreuse, voire une ulcération pouvant être prise à tort pour un reliquat tumoral. Le traitement de la récurrence étant l'amputation abdomino-périnéale très délabrante, il est cependant crucial de bien en poser les indications.

A- Quand obtient-on la meilleure réponse?

La réponse à la radio-chimiothérapie est lente. La société française de cancérologie digestive recommande d'évaluer la réponse tumorale au minimum 6 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire de 6 semaines étant nécessaire avant de décider une chirurgie.

En effet, dans l'étude ACT II (cohorte de 940 patients), 83% des patients étaient considérés en réponse complète 19 semaines après la fin du traitement alors que 60% d'entre eux étaient en réponse partielle à 4 semaines de la fin du traitement (77). Dans cette étude la meilleure réponse est donc obtenue entre 4 et 5 mois.

Les biopsies post-traitement ne doivent pas être réalisées systématiquement en fin de traitement. Un résultat histologique est cependant nécessaire avant d'envisager une chirurgie définitive (pas avant 3 mois) (58).

B- Délai d'apparition des récurrences

Les récurrences surviennent, dans leur grande majorité, dans les deux ans suivant la fin du traitement, plus particulièrement dans la première année.

Dans l'étude ACT II, avec un recul médian de cinq ans, 80% des rechutes survenaient dans les deux ans (54% la première année et 26% la seconde année) (77).

C- Comment évaluer la réponse au traitement

1) Clinique

Les recommandations françaises préconisent un examen clinique avec toucher pelvien, anoscopie, palpation inguinale bilatérale à 2 mois, puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

La surveillance est donc essentiellement clinique.

2) Paraclinique

Une radiographie thoracique et une échographie hépatique annuelles sont recommandées (recommandations grade B).

Bien qu'ils ne soient pas recommandés de façon systématique en pratique clinique, compte tenu de la facilité d'accès à l'échoendoscopie, l'IRM et au scanner thoraco-abdomino-pelvien, et du fait de leur caractère faiblement invasif, ces examens sont régulièrement prescrits en cas de doute clinique. En pratique, ils sont réalisés au moins chaque année et remplacent donc la radiographie du thorax et l'échographie hépatique.

a) échographie endoscopique anale

Elle permet de détecter les éventuelles récurrences locales après traitement avec une sensibilité qui semble supérieure à celle de la tomodensitométrie. Il n'a pas été clairement démontré qu'elle les dépistait plus précocement que l'examen clinique. Un résidu tumoral ou une récurrence loco-régionale peut avoir un aspect d'îlot hypo ou hyperéchogène (plus souvent hypoéchogène) dans la sous-muqueuse, la musculuse ou la graisse péri-anorectale, délicat à distinguer des images liées aux remaniements post-radiques. Ces remaniements peuvent correspondre à de l'oedème, de la nécrose ou de la fibrose tissulaire. Il est donc classiquement recommandé de respecter un délai suffisant par rapport à la radiochimiothérapie (4mois) (90).

b) Imagerie par Résonance Magnétique

Les caractéristiques du signal à l'IRM d'une récurrence sont identiques à celle d'une tumeur primitive. L'IRM peut donc aider à la détection de la récurrence ou de la maladie résiduelle. Ses performances dans cette indication ont peu été évaluées et elle n'apparaît pas prédictive du devenir des patients (76).

c) TEP-scanner au 18F-FDG

Longtemps considéré comme une mauvaise indication du fait de son manque de spécificité (91), il est désormais recommandé en option par la société française de cancérologie digestive 4 à 6 mois après la fin du traitement conservateur par radio-chimiothérapie (92).

Les résultats des différentes études dans l'évaluation post-traitement par TEP scanner seront largement développés dans le paragraphe consacré (VI).

VI. TEP-Scanner au 18F-FDG dans le cancer du canal anal

Le TEP-scanner, plus particulièrement au 18F-FDG, est une technique d'imagerie médicale jouant un rôle croissant en oncologie. Ses indications dans ce domaine augmentent rapidement depuis plusieurs années. Son utilisation dans le cancer du canal anal est encore débattue.

A- Généralités sur le TEP scanner au 18 F-FDG

1) Principes et fonctionnement

Le TEP-scanner est une modalité d'imagerie fonctionnelle. Elle permet la mesure in-vivo du lieu de désintégration d'un radiotracer administré dans l'organisme dans le but de mettre en évidence la fonction ciblée par le radiotracer. Dans le cas du 18F-FDG, elle permet d'obtenir la cartographie de la consommation du glucose dans l'organisme et donc de mettre en évidence les foyers tumoraux, avides de glucose.

a) Bases physiques

La Tomographie par Emissions de Positons permet de visualiser les lieux d'annihilation entre un électron de la matière et un positon (anti-électron) à l'intérieur du patient. Le positon est produit par un radiotracer préalablement injecté à l'individu. Le radiotracer est constitué d'un isotope

radioactif émetteur de positons produit artificiellement par l'homme, généralement couplé à une molécule vectrice choisie pour orienter la radioactivité vers le processus biologique qu'on veut analyser.

L'annihilation provoque la transformation de la matière en énergie, caractérisée ici par l'émission de deux photons gamma de 511 keV dans des directions diamétralement opposées.

Ces paires de photons sont détectées à l'extérieur du patient à l'aide d'un tomographe (dont le but est de reconstruire le volume d'un objet à partir de mesures externes) qui va ainsi établir la cartographie en trois dimensions et temporelle de la distribution radioactive de la molécule étudiée.

Les photons sont détectés au sein d'une couronne de détection composée de plusieurs blocs correspondant à un ensemble compact de cristaux inorganiques scintillant couplés à un système électronique. Le but étant de convertir les photons (issus de l'annihilation électron-positon), qui interagissent dans les cristaux, en un signal électrique amplifié, proportionnel au signal d'entrée. Le système doit également être capable (grâce à une détection en coïncidence des photons) de discriminer dans le temps les photons permettant ainsi de reconstituer « les paires » de photons issus de la même annihilation, afin de permettre au système de reconstruction tomographique informatique d'aboutir à une estimation de la distribution du radiotraceur au sein de l'organisme. Cette distribution sera convertit en imagerie trois dimensions, fusionnées à une imagerie tomodensitométrie.

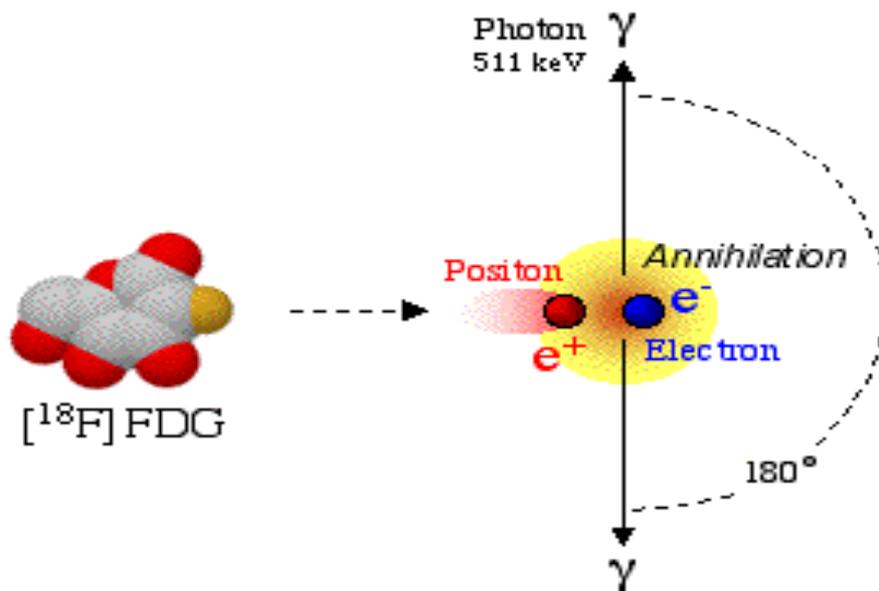


Figure 11

Annihilation positon/électron et création de deux photons γ de 511 keV.

Il existe plusieurs grandes familles de reconstruction. Les plus utilisées actuellement sont les méthodes de reconstruction itératives avec l'utilisation de l'algorithme Ordered Subset Expectation Maximisation (OSEM). Elles diminuent certains artéfacts de reconstruction et permettent d'implémenter des mesures correctives nécessaires compte-tenu des artéfacts générés par les interactions entre les photons et la matière (atténuation, diffusion des photons) ainsi que par les limites intrinsèques du système d'imagerie (résolution spatiale limitée du système d'imagerie, bruits de mesure, défaut du détecteur, effet de volume partiel).

L'objectif des différentes corrections est l'amélioration de la quantification de la fixation au sein de l'image qui est la traduction de la distribution du radiotracteur au sein de l'organisme. La quantification est un enjeu majeur en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie, particulièrement dans l'évaluation de la réponse tumorale après traitement du fait de l'impact sur la prise en charge des patients.

b) Propriétés, intérêts et limites du 2-désoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose (18F-FDG) en cancérologie

- Propriété du 18F-FDG

Il s'agit d'un analogue du glucose dans lequel l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor qui se désintègre en oxygène 18 par radioactivité β^+ , c'est-à-dire en émettant des positons, avec une période radioactive de 109,8 min. Sa production nécessite un cyclotron.

- Intérêt du 18F-FDG en cancérologie

Il s'agit du radiotraceur le plus largement utilisé en pratique clinique, essentiellement en cancérologie. Il permet de quantifier et de visualiser à l'échelle macroscopique, le métabolisme glucidique exacerbé des cellules cancéreuses.

En effet, les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales par plusieurs aspects, notamment par leur reprogrammation du métabolisme énergétique avec augmentation de la glycolyse anaérobie (*effet Warburg* (93)), commune à la plupart des tumeurs humaines, qui a justifié le succès clinique du TEP-scanner au 18F-FDG en oncologie. Les cellules tumorales vont ainsi augmenter leurs capacités de transport membranaire du glucose et l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse (94).

Le FDG, analogue du glucose, une fois transporté dans la cellule maligne, après liaison aux protéines de transport membranaires, subit l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse pour donner du FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante ne peut pas agir sur le FDG-6-phosphate, qui reste bloqué dans la cellule et peut être repéré grâce au fluor-18 émetteur de positons.

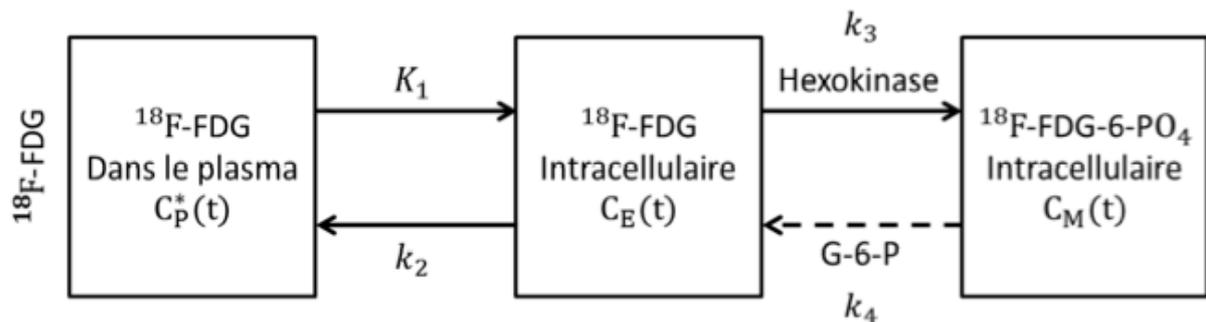


Figure 12

Modèle compartimental utilisé pour décrire la métabolisation du FDG dans les tissus. Extrait de (Wienhard, 2002).

Cette modification du métabolisme énergétique est nécessaire aux cellules tumorales pour maintenir un taux de prolifération élevé.

En couplant un imageur TEP à un tomodensitomètre (ou TDM), il est alors possible de localiser et de caractériser l'agressivité et le développement de la maladie chez les patients atteints de cancer. Outre l'intérêt diagnostique de cette technique d'imagerie, le TEP-scanner est de plus en plus utilisé pour suivre l'évolution de la maladie, ou évaluer sa réponse à un traitement. En effet, les modifications biologiques tumorales ainsi détectées, précèdent les modifications anatomiques (vues par exemple par le scanner seul), ce qui explique l'impact potentiel de l'imagerie métabolique dans la prise en charge thérapeutique des patients.

- limites du 18F-FDG

La principale limite de ce traceur est son manque de spécificité. En effet, une partie du FDG est capté par les cellules du système inflammatoire, notamment les macrophages.

Ce point est d'autant plus critique dans l'évaluation de la réponse au traitement car les cellules du système immunitaire du microenvironnement tumoral vont réagir au traitement (en particulier à la radiothérapie locale) et capter le 18F-FDG, pouvant conduire à tort à un aspect de réponse partielle au lieu d'une réponse complète.

2) Réalisation de l'examen (95)

a) Règles à appliquer avant l'examen

Il est nécessaire de respecter un jeun d'au moins 6 heures avant l'examen pour limiter la compétition entre le glucose et le 18F-FDG au niveau des cellules tumorales. L'absence d'exercice physique depuis la veille de l'examen est également indispensable pour limiter la consommation de glucose par les fibres musculaires. Une bonne hydratation est recommandée pour diminuer la concentration urinaire du radiotracer et pour des raisons de radioprotection.

b) Déroulement de l'examen

L'intervalle recommandé entre l'injection intra-veineuse (IV) de 18F-FDG et la réalisation des images est de 60 minutes. Une hydratation IV doit être mise en place. Le patient doit rester allongé, au repos, les stimulations intellectuelles doivent être limitées afin de diminuer la fixation musculaire et cérébrale du 18 F-FDG.

L'activité de radiotracer à injecter est de 5 MBq /kg (+/- 10%) pour un scanner 2D.

c) Particularités de la réalisation dans le cadre du cancer du canal anal

Une administration de Lasilix® (Furosémide, un diurétique de l'anse), en l'absence de contre-indication, est préconisée afin de diluer la concentration intra-vésicale du 18F-FDG pour limiter les artéfacts de diffusion ou d'atténuation susceptibles d'altérer la quantification de la fixation du canal anal.

Notre expérience montre qu'une administration IV 20 minutes après l'injection du radiotracer offre de bons résultats. Cependant différents protocoles existent, une prise per os est également possible.

Dans le cadre du bilan d'extension initial, il est utile d'installer le patient sur la table de radiothérapie.

B- Place du TEP-scanner au 18F-FDG dans le cancer du canal anal

1/ Dans le bilan d'extension initial

Le TEP-scanner au 18F-FDG est actuellement recommandé dans le bilan d'extension par les sociétés savantes françaises (société française d'hépatogastro-entérologie (22) et de cancérologie digestive (92)) et européennes (58).

Les recommandations de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), mise à jour en 2012, ne préconisent cependant pas le TEP-scanner à titre systématique. Elles indiquent néanmoins qu'il doit être considéré pour le plan de radiothérapie.

a) Dans la détection de la tumeur primitive

Plusieurs études récentes ont prouvé sa meilleure sensibilité par rapport au scanner dans la détection de la tumeur primitive, entre 89 % et 98 % en fonction des études (96), (6) contre 58-75% de Sensibilité au scanner.

b) Dans la détection des ganglions

Dans toutes les études, la sensibilité du TEP-scanner dans l'évaluation ganglionnaire (inguinale, iliaque, péri-rectale) était meilleure qu'en scanner (revue de la littérature de Mistrangelo *et al*, 2013 (97)).

La récente méta-analyse de Cardarella *et al.* (63) relève cependant une certaine hétérogénéité méthodologique entre les différentes études avec des valeurs fluctuantes de sensibilité et de spécificité dans la détection ganglionnaire, respectivement entre 31 et 100% et 53 et 98% avec des moyennes respectives de 56% et 90%.

La faible sensibilité retrouvée dans certaines études (ex : Bannas *et al.* (98)) était vraisemblablement imputable à une utilisation du TEP seul non fusionné au scanner. Ces auteurs ont également soulignés que la sensibilité du TEP-scanner était moins bonne dans la détection des ganglions péri-rectaux du fait, d'une part d'une possible atténuation de la fixation en raison d'une proximité avec la tumeur primitive potentiellement intense, et, d'autre part, de leur fréquente petite taille (<8mm), entraînant un effet de volume partiel et une sous-estimation de la fixation.

De plus, dans l'étude prospective de De Winton (65) de 61 patients de bonne qualité méthodologique, la Sensibilité dans la détection des ganglions étaient respectivement de 89% vs 62% au scanner.

Dans l'étude de Nguyen *et al.*, rétrospective de 53 patients, 20% des ganglions détectés en TEP ne l'étaient pas en imagerie classique, traduisant une excellente Valeur Prédictive Négative du TEP-scanner.

De plus, la majorité des études retrouvaient une excellente sensibilité dans la détection des ganglions inguinaux (100% dans les études de Mistrangelo 2010 et Sveistrup (68) (64)).

En l'absence de stadification ganglionnaire chirurgicale, il est plus difficile d'évaluer la spécificité de la TEP dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire, d'autant que toutes les aires ganglionnaires sont irradiées de façon prophylactique, ne permettant pas non plus une évaluation dans le suivi (65).

L'étude de Mistrangelo *et al.* en 2012 comparait les résultats de l'imagerie à l'anatomopathologie et évaluait la spécificité à 87%.

Les patients VIH ont une moins bonne valeur prédictive positive dans la détection ganglionnaire compte-tenu de la fréquence des pathologies inflammatoires et des syndromes de lymphadénopathies généralisées (secondaire à une hyperplasie folliculaire), responsables de faux-positifs chez ces patients (86), (99).

L'utilisation des critères de taille en IRM limitait la sensibilité à 60-70%, alors que l'hétérogénéité de signal ganglionnaire offre une sensibilité de 80-90% dans la détection des ganglions (67).

c) Dans la détection des métastases à distance

Nguyen *et al.* soulignent aussi la capacité du TEP à détecter des métastases distales non décelables au scanner (96).

d) Dans la stadification tumorale

Au total la stadification tumorale était majorée entre 9 et 100% des patients et diminuée entre 0 et 25% des patients selon les études.

e) Dans le plan de radiothérapie

Cette modification de la stadification tumorale entraînait un changement du plan de radiothérapie entre 3,7 et 33% (63).

Le TEP-scanner (réalisé sur table de radiothérapie) peut être fusionné au scanner de centrage de radiothérapie, afin de délimiter les volumes à irradier lors de l'étape de contourage, semblant particulièrement intéressante pour la technique d'IMRT où il est nécessaire de ne pas sous-estimer le volume tumoral (100) . Krenkli *et al.* (71) montrent une modification du Gross Tumor Volume (GTV) dans 56% des cas, plus important chez les patients T3, T4 (80%) et estiment que la délimitation des volumes tumoraux par imagerie fonctionnelle est plus exacte qu'en imagerie anatomique.

f) Comme marqueur pronostique

La quantification de la fixation sur le TEP-scanner pré-thérapeutique semble également avoir un rôle pronostique, l'étude de Kidd *et al.* 2010 (9) montre qu'un SUV max élevé est prédictif d'envahissement ganglionnaire et de maladie persistante. Bazan *et al.* (8) retrouve une diminution significative de la survie sans récurrence chez les patients avec un volume métabolique tumoral augmenté.

2) Dans l'évaluation thérapeutique

La place du TEP-scanner après traitement reste débattue.

La FFCD propose comme optionnelle une évaluation par TEP-scanner 4 à 6 mois après traitement. Il n'est pas préconisé en systématique par les recommandations européennes et du NCCN.

L'évaluation thérapeutique post-radiochimiothérapie du canal anal par TEP-scanner au 18 F-FDG a longtemps été considérée comme une mauvaise indication. En effet, la radiothérapie entraîne une réaction inflammatoire locale et nous avons vu que les cellules inflammatoires (macrophages et polynucléaires neutrophiles) consommaient du glucose, donc du FDG, de façon plus importante que les cellules normales (101). Il existe donc un risque de faux-positif local.

Au cours des dernières années, plusieurs auteurs ont rapportés l'intérêt certain du TEP dans les suspicions de récurrence, en particulier ganglionnaire (102), (58).

De plus, plusieurs études récentes portant sur le bénéfice du TEP-scanner 18F-FDG en post-traitement retrouvent des résultats encourageants. Ces études sont très différentes entre elles sur le plan méthodologique, avec des délais de réalisation du TEP-scanner variables. Elles comportent de plus faibles effectifs que notre étude et sont toutes unicentriques.

Elles sont synthétisées dans le tableau 2.

Malgré ces différences méthodologiques, les résultats semblent globalement concordants. Les rares études qui évaluaient le taux de faux-négatif (Vercellino *et al.* (6), Mistrangelo *et al.* (102)) retrouvaient d'excellentes valeurs prédictives négatives avec peu de faux-négatifs.

La plupart des causes de faux-positif étaient secondaires à la persistance d'une hyperfixation locale, le plus souvent d'origine inflammatoire post-radique ou à une hyperfixation ganglionnaire persistante (souvent retrouvée chez des patients VIH).

Ces études ne permettaient pas d'évaluer le délai de réalisation optimal du TEP post-traitement. Cependant, chez Mistrangelo *et al.*, les patients ont bénéficié de TEP systématiques à 1 mois et 3 mois après la fin du traitement avec de meilleures performances à 3 mois.

Auteurs Année	Nombre de patients	Rétrospectif / Prospectif	Délai Moyen du TEP post-traitement	Nombre de recurrences sur le tep post-scanner	Faux-positifs	Faux-négatifs
Schwarz, 2008	53	Prospectif	2 mois	9/53 (17%)	2/9 (22.2%)	n.r
Nguyen, 2008	25	Rétrospectif	17 semaines	5/25 (20%)	3/5 (60%)	n.r
Iagaru, 2009	6	Rétrospectif	n.r	1/6 (16.6%)	n.r	n.r
Forrest, 2009	39	Rétrospectif	12.6 semaines	13/39 (33.3%)	4/13 (30.7%)	n.r
Day, 2009	48	Rétrospectif	2 mois	3/48 (6%)	0	n.r
Vercellino, 2011	36	Prospectif	3.5 mois	18/36 (50%)	4/18 (22.2%)	1/18 (5.5%)
Mistrangelo, 2012	43	Prospectif	1 mois	5/43 (12%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)
	40	Prospectif	3 mois	3/40 (7.5%)	1/3 (33%)	0

Tableau 2

Caractéristiques des études analysant le TEP-scanner en post-traitement

C- Paramètres de quantification du métabolisme du TEP-scanner au 18F-FDG

1) Qu'est ce que la quantification?

Il s'agit d'extraire des paramètres à partir d'images renseignant sur le processus physiopathologique d'intérêt.

Trois grandes applications en médecine nucléaire oncologique nécessitent une quantification:

- Caractérisation des lésions (diagnostic différentiel, pronostic)
- Suivi thérapeutique (quantification de l'efficacité, pronostic)
- Planification des traitements en radiothérapie (délimitation du volume à irradier, voir zone de "boost" à l'intérieur de ce volume).

2) Pourquoi faut-il quantifier?

Bien que des critères d'interprétation visuelle aient été définis pour l'interprétation des TEP-scanner (103), la quantification de la fixation de FDG est plus pertinente pour évaluer objectivement la réponse tumorale.

Une revue récente (2011) sur les méthodes d'évaluation de la réponse au traitement dans les tumeurs solides, (Abgral *et al.*) relève que l'analyse qualitative, qui se base uniquement sur les différences de contraste entre la lésion et les tissus sains avoisinant, a été peu à peu abandonnée au profit d'outils d'analyse quantitative. Ainsi, Beyer *et al.* ont constaté en 2011 que dans la pratique clinique, 90% des institutions relevaient et incluaient une valeur du SUV dans les rapports d'analyse des examens TEP/TDM. Toujours selon cette étude, 91% des sites utilisent cet index pour le suivi du traitement. Les analyses qualitatives, nécessaires pour le diagnostic ou les bilans d'extensions, sont considérées comme peu reproductibles et sont déconseillées dans le contexte du suivi thérapeutique pour la plupart des localisations. Dans ce cas, la mesure de paramètres quantitatifs est recommandée (104).

3) Les paramètres de quantification usuels

Les méthodes dérivées d'une analyse compartimentale permettent de quantifier avec précision les lésions. Cependant, les moyens à mettre en œuvre pour obtenir les données nécessaires à l'utilisation de ces méthodes sont souvent incompatibles avec la pratique clinique. Le compromis entre simplicité et estimation de grandeurs quantitatives a largement favorisé le développement et l'utilisation de méthodes semi-quantitatives. C'est la méthode de calcul du SUV (*Standardized Uptake Value*), qui en a le plus bénéficié. Cette mesure utilise une unique TEP statique, généralement acquise une heure après l'injection du radiotracteur, et ne nécessite pas plus d'informations que la dose injectée et le poids.

a) Valeur de fixation normalisée : le SUV

- Définition du SUV

La fixation de traceur dans les tissus dépend en particulier de la dose injectée et du volume sanguin dans lequel l'activité se distribue. Une manière simple de normaliser la fixation mesurée consiste donc à prendre en compte ces deux facteurs.

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration (kBq/mL)}}{\text{Dose injectée (kBq) / poids du patient (g)}}$$

Cette définition du SUV normalisé par le poids (ou Body Weight, BW, en anglais) est généralement donnée sans dimension.

Il existe différentes manières de définir le SUV, les principales étant :

- SUV max

Il correspond au voxel de la tumeur ayant la concentration d'activité la plus élevée. Il s'agit du voxel le plus utilisé (105), (106).

La simplicité de son calcul et l'information physiologique qu'il contient (dans la mesure où il est censé caractériser la zone la plus agressive de la lésion), justifient sa fréquente utilisation. De plus, pour les tumeurs de petite taille, il est moins affecté par l'effet de volume partiel que les autres index (95). Il est non-dépendant de l'opérateur. Cependant, sa sensibilité au bruit et donc aux paramètres de reconstruction fait qu'il présente une répétabilité moins bonne que les SUV moyens, mesurés à partir d'un plus grand nombre de voxels (107).

- SUV peak

Pour diminuer l'effet du bruit sur la mesure du SUV quand celui-ci est calculé à partir d'un seul voxel, Wahl *et al.* ont proposé en 2009 de mesurer la concentration d'activité moyenne dans un VOI de volume fixe (VOI_{peak}) et dont la position dans la tumeur est choisie afin de maximiser la valeur du SUV finalement calculé (SUV_{peak}). L'un des problèmes relatifs à l'utilisation de cet index est l'absence de consensus sur la définition du VOI, avec des résultats très variables en fonction de la définition utilisée (108).

Nous utiliserons dans notre étude la définition de SUV peak de Wahl, 2009 : moyenne des voxels contenus dans une sphère de diamètre maximal égal à 1,2 cm (soit un volume ~ 1 mL). Cette sphère doit être placée dans la lésion de manière à maximiser la valeur du SUV_{peak} calculé.

-SUV moyen dans un volume segmenté

Il permet de prendre en compte toute l'information métabolique de la tumeur. L'absence de consensus sur la méthode de segmentation la plus adaptée, le grand nombre d'algorithmes de segmentation proposés dans la littérature et l'absence de méthode de référence expliquent en partie sa faible utilisation en pratique courante.

Cependant, dans leur méta-analyse sur la reproductibilité du SUV_{max} et du SUV moyen dans un isocontour égal à 50% du SUV_{max} , de Langen *et al.* ont montré que le SUV moyen avait une meilleure répétabilité que le SUV_{max} , c'est-à-dire une meilleure capacité à fournir une même valeur quand aucun paramètre (acquisition, métabolisme, etc) ne change. Nous testerons donc la valeur pronostique de cet isocontour de 50% du SUV max dans notre étude.

b) Le volume tumoral métabolique (MTV)

Différentes études récentes se sont intéressées à sa valeur pronostique en pré et post traitement avec de bons résultats (8), (109). Il n'existe cependant pas de consensus à ce jour quand à la méthode à utiliser pour le contourage (pourcentage du SUV max, limite absolue de SUV).

La méthode la plus simple est actuellement un seuillage en % du SUV max.

Nous choisirons dans notre étude un seuillage à 50% du SUV max (MTV 50%). Chez Bazan *et al.*, le MTV 50% préthérapeutique de patients porteur d'une tumeur du canal anal était revenu significativement corrélé à la survie sans récurrence, plus que le SUV max (8). Plusieurs autres études ont également montré que le MTV 50% était significativement corrélé à la survie des patients (110). De plus, la première étude réalisée sur fantômes conclut qu'un seuillage de 50% semble raisonnable (111).

c) Index glycolytique total (TLG)

Il s'agit du volume métabolique tumoral multiplié par le SUV moyen mesuré en son sein. Plusieurs études suggèrent qu'il s'agit d'un paramètre de quantification très intéressant pour prédire le devenir du patient (106), (112). Francis *et al.* ont montré en 2012 que le pourcentage de diminution du TLG pouvait être plus prédictif de bonne réponse tumorale que le SUV max dans les mésothéliomes. Nous mesurerons dans notre étude les TLG en pré et post traitement comme suit: volume métabolique 50% du SUV max * SUV moyen mesuré dans ce volume.

d) Normalisation à la fixation hépatique

De nombreux facteurs biologiques affectent la valeur du SUV (glycémie, répartition de la masse corporelle, inflammation, fonction rénale, graisse brune) (113). Le délai entre l'injection et l'acquisition modifie également les valeurs de SUV, l'élimination dans les tissus normaux étant plus rapide que dans les tissus tumoraux.

La normalisation de la fixation tumorale au bruit de fond semble donc un moyen intéressant de diminuer ces variabilités et d'améliorer la reproductibilité des mesures. Le patient est alors utilisé comme son propre témoin. Pacquet *et al.* ont montré que la fixation hépatique, mesurée dans une sphère du foie droit était la mesure de bruit de fond la plus stable dans le temps (114). Wahl *et al.* ont défini en 2009 le bruit de fond de référence comme un SUV moyen mesuré dans une région d'intérêt sphérique de 3 cm de diamètre du foie droit excluant toute lésion tumorale (106).

e) Mesure des différences absolues et relative

Un autre moyen d'évaluation de la réponse tumorale avec des résultats prometteurs est la mesure des différences absolue et relative entre les paramètres quantitatifs pré et post-thérapeutique. Dans la cohorte de Capirci *et al.*, la différence absolue entre le SUV max pré et post traitement était significativement prédictive de survie (115). Plusieurs études ont également mises en évidence dans certaines tumeur la valeur pronostique des différences relatives entre SUV max et TLG (116).

4) Echelle standardisée de réponse tumorale, score PERCIST

Dans un souci de standardisation de la réponse tumorale en TEP-scanner au 18F-FDG et de normalisation des pratiques (afin de réduire la variabilité des mesures effectuées lors d'étude multicentrique), et devant le nombre de paramètres quantitatifs disponibles, Wahl et al ont proposé une échelle standardisée d'évaluation de la réponse tumorale métabolique appelée PERCIST (Pet Response Criteria in Solid Tumor). Si les objectifs de ces recommandations sont de permettre l'intégration et la comparaison des informations métaboliques quantitatives dans les protocoles de recherches cliniques (phases I à III), elles visent, à plus long terme, à être appliquées à la routine clinique. En se basant sur les résultats d'une série d'étude, Weber a ainsi relevé en 2010 que la mise en œuvre de tels protocoles permettait de réduire l'écart-type des mesures répétées du SUV à environ 10%.

Dans ces critères, seule la mesure du SUV est préconisée pour caractériser la réponse tumorale. Il est conseillé de le normaliser par la masse maigre. L'une des particularités de ces critères est de comparer la fixation tumorale (SUV) à une activité de référence (SUV_{fond}) afin de distinguer les lésions mesurables des lésions non mesurables. Quand le foie est sain, on considère comme valeur de SUV_{fond} la moyenne des SUV des voxels contenus dans une VOI correspondant à une sphère de 3 cm de diamètre placé dans le lobe droit du foie. Quand le foie est pathologique, SUV_{fond} et son écart-type sont déterminés à partir d'une ROI placée dans le compartiment sanguin.

Les lésions cibles correspondent aux 5 tumeurs mesurables (au maximum 2 tumeurs par organe) présentant l'activité métabolique la plus intense à un

instant donné (ces lésions peuvent ne pas être les mêmes d'un examen de suivi à l'autre).

Une réponse complète correspond à la disparition visuelle de toute tumeur métaboliquement active. Une réponse partielle est définie par la décroissance de plus de 30% et de 0,8 unité SUL de la tumeur la plus active. A l'inverse, une croissance de 30% , ou l'apparition de nouvelles lésions, décrit une maladie progressive.

PARTIE II : PRESENTATION DE **L'ETUDE**

I. But de l'étude

Notre travail avait plusieurs objectifs :

A- Objectif principal :

Evaluer la valeur du TEP-scanner au 18F-FDG dans l'évaluation tumorale post-thérapeutique des patients atteints d'une tumeur du canal anal en comparant la réponse métabolique au devenir du patient (survie sans-récidive et survie spécifique) et évaluer l'impact sur la prise en charge ultérieure.

B- Objectifs secondaires :

- Estimer la valeur pronostique de différents paramètres de quantification de la fixation sur les TEP-scanner au 18F-FDG réalisés en pré-traitement et post-traitement chez les patients porteurs d'un cancer du canal anal.
- Evaluer l'intérêt d'une échelle standardisée d'évaluation de la réponse thérapeutique en TEP scanner : le score PERCIST.
- Construire, à partir de ces différents résultats, un outil d'aide à l'interprétation des TEP-post-thérapeutiques dans le cancer du canal anal.

II. Matériels et méthodes

A- Patients et réalisation de l'étude

Quatre vingt sept patients ont été inclus dans cette étude rétrospective et multicentrique ; 31 patients du CHU de Bordeaux, 16 du Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB), 22 de l'Institut Bergonié (IB) et 18 patients de la clinique Tivoli bordelaise.

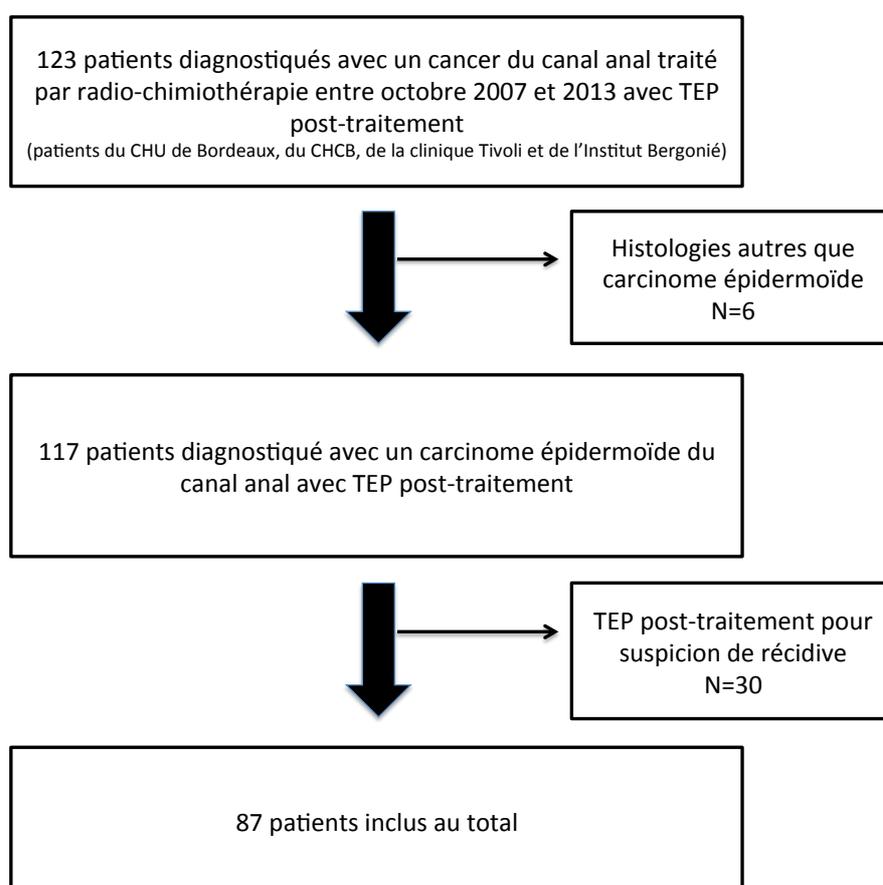


Figure 13

Schéma de l'étude

Nous avons inclus tous les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde du canal anal traités par radio-chimiothérapie entre octobre 2007 et octobre 2013 qui avaient bénéficié d'un TEP-scanner au 18F-FDG post-thérapeutique à titre systématique. Les patients qui avaient eu un TEP scanner dans le cadre d'une suspicion de rechute précoce, ainsi que ceux porteurs d'une tumeur de la marge anale ou d'un autre type histologique qu'un carcinome épidermoïde (adénocarcinome essentiellement) ont été exclus de l'étude. Les patients avaient été recrutés à partir des bases de données des différents services de radiothérapie des hôpitaux sus-cités. La figure 7 montre le schéma de l'étude.

La stadification tumorale se faisait sur les données d'un examen clinique complet, d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, de l'écho-endoscopie et de l'IRM pelvienne dans une majorité des cas, mais également sur les données du TEP scanner chez 56 patients.

Au terme de ces examens, la tumeur était classée selon la 7ème édition de la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Les données suivantes étaient recherchées chez chaque patient : âge, sexe, statut VIH, atteinte ganglionnaire inguinale, classification TNM.

Le suivi des patients était régulier et comprenait au minimum un examen clinique associant toucher rectal, anoscopie et palpation des aires ganglionnaires initialement à 4 semaines de la fin de la radio-chimiothérapie, puis tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois si le patient était en rémission à la fin de la deuxième année de suivi.

B- Paramètres TEP-scanner au 18F-FDG

Les acquisitions TEP scanner ont été réalisées :

- au CHU de Bordeaux sur les TEP-TDM GE Discovery 8 et 64 barrettes, cristal LYSO

-à l'IB et au CHCB sur la TEP-TDM Philips Gemini, TOF, scanner 16 barrettes, cristal LYSO

La glycémie variait entre 0,6 g/l et 1,5 g/l.

Il n'y avait pas d'injection de produit de contraste, 79 patients sur 87 ont reçu du Lasilix (IV ou per os).

Les doses injectées en intra-veineux étaient comprises entre 3,5 et 4,5 MBq/kg de 18F-FDG. Les images TEP étaient réalisées entre 55 et 90 minutes (médiane 70 min), avec des images entre 1,30 et 3 minutes par pas en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

Les paramètres scanner variaient entre 100 et 130 kV et 100-150mAs, également en fonction de l'IMC des patients.

Les images TEP ont été reconstruites en utilisant l'algorithme itératif Ordered-Set Expectation Maximization (OSEM) en utilisant les images scannographiques pour la correction d'atténuation.

C- Analyse des images TEP-scanner au 18F-FDG

Les images TEP-scanner ont toutes été analysées sur la même console de traitement Advantage Windows (AW) CT/PET fusion Worstation 4.6®. Au total, 143 TEP ont été analysées à l'aveugle, sans connaissance préalable des résultats : 56 pré-thérapeutique et 87 après traitement. 30 patients ont bénéficié d'une double lecture sénior/junior.

Les images ont été analysées visuellement à la fois fusionnées puis séparément afin de rechercher les fixations anormales au niveau du site tumoral initial, des différentes aires de drainage ganglionnaire et d'éventuelles métastases sur les TEP avant et après traitement.

En post-traitement, la réponse à la radiochimiothérapie a été classée dans les catégories suivantes :

- réponse métabolique complète (RC)
- réponse partielle (RP)
- maladie progressive (MP) localement, à distance ou les deux

Une fixation (au niveau de la tumeur primitive, des ganglions, d'éventuels sites métastatiques) était considérée comme qualitativement anormale si elle n'était pas interprétée comme physiologique ou comme une hyperfixation digestive non spécifique ou post-radique.

Les paramètres de fixation semi-quantitatifs ont été mesurés sur le site tumoral primitif à l'aide du logiciel d'application PET VCAR implémenté sur Advantage Windows qui optimise la segmentation des lésions, propage cette segmentation entre les examens pré et post thérapeutique et permet d'évaluer la réponse thérapeutique selon les critères PERCIST.

Les Standardized Uptake Value (SUV) max, peak, mean, le Volume Métabolique Total (MTV) seuillé à 50% du Suv max, l'Index Glycolytique Total (TLG) ont été calculés à partir d'une région Volumique d'Intérêt (VOI) placée de façon semi-automatique sur la tumeur primitive, ajustée manuellement dans les trois dimensions de l'espace, de façon à pouvoir exclure de la VOI les structures adjacentes hypermétaboliques non tumorales (vessie).

Le $SUV = L / (A/P)$ où L correspond à la concentration d'activité in situ (kBq/mL), A à la dose injectée (MBq), P le poids du patient (kg).

Le SUV max correspondant au voxel le plus intense, le SUV peak à la concentration d'activité dans une VOI de 1,2 cm de diamètre positionnée de façon à maximiser la valeur du SUV ainsi mesuré (106), le mean à la moyenne des SUV des voxels contenus dans le volume métabolique moyen seuillé à 50% du SUV max c'est à dire contenant l'ensemble des voxels égaux ou supérieur à 50% de la valeur du voxel maximum.

Le $TLG_{50} = SUV_{mean} * MTV_{50\%}$.

Le MTV ne pouvait pas être mesuré dans les TEP post-traitement qui présentaient une fixation résiduelle faible et diffuse du canal anal ($SUV_{max} < 5$) où le MTV aurait été largement surestimé du fait de l'inclusion en son sein de voxels correspondant à du bruit de fond périphérique.

La fixation du bruit de fond hépatique a été mesurée chez tous les patients à l'aide d'une VOI de 3 cm placée au niveau du lobe droit hépatique afin de recueillir le SUV mean et max hépatique chez chaque patient.

Chez les patients ayant bénéficié d'une TEP pré et post-traitement, les variations absolues et relatives (index de réponse IR) ont été calculées pour chaque paramètre de quantification.

Par exemple pour le SUV max :

- δ SUV max=SUV max pré-SUV max post

- RI= SUV max pré- SUV max post *100%

SUV max pré

Chez ces patients, la réponse tumorale a également été classée selon les critères d'évaluation tumorale standardisés PERCIST (106), mesurés de façon automatique par le logiciel d'application PET VCAR, comme suit :

-Réponse métabolique complète : régression complète de l'hypermétabolisme de l'ensemble des lésions dont la fixation ne doit pas être distinguable du bruit de fond environnant.

-Réponse métabolique partielle : Diminution >30% du SUV max sur le TEP post-traitement par rapport au TEP pré-traitement

-Maladie progressive : Progression SUV max >30% par rapport à la TEP initiale et/ou nouvelles lésions

-Maladie stable : aucun des trois cas de figures précédents

D- Analyses statistiques

La base de données a été analysée statistiquement grâce au logiciel R (R care team 2014). Pour les statistiques descriptives, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur médiane, leur dispersion a été évaluée par l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence.

Pour comparer deux moyennes, le test utilisé était un test de Student bilatéral avec un risque de première espèce défini à 5%. Les comparaisons de deux pourcentages ont été effectuées grâce au test de Khi 2 au seuil de 5 %.

Le test exact de Fischer a été utilisé lorsque les conditions d'application du test du Khi 2 n'étaient pas remplies. Nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA) à un facteur pour les comparaisons multiples de moyenne. Des tests du Khi 2 ont été appliqués aux tableaux de contingence comparant plusieurs variables qualitatives. Le risque α a été contrôlé par la méthode de Holm pour l'analyse de variance et grâce au HSD de Tukey pour les tests du Khi 2.

Les survies globale et sans-récidive étaient calculées entre la date de début de radiothérapie et, respectivement, la date de décès ou la date de diagnostic de la récurrence.

La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Des différences significatives dans la probabilité de survie entre les strates ont été évaluées par le test du Log Rank. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Les Hazards Ratio relatif aux différents facteurs de risque ont été obtenus par régression logistique et un modèle de Cox a été réalisé pour l'étude multivariée.

III. Résultats

A- Caractéristiques et suivi des patients

1) Caractéristiques des patients

Quarante trois patients présentaient une tumeur de stade T1 ou T2 (49%), 44 patients T3 ou T4 (51%), 38 patients N0 (44%), 49 patients N+ (56%), 5 patients M1 (6%).

L'âge des patients variait entre 35 et 89 ans (médiane 62 ans). Sur les 87 patients, 68 étaient des femmes, 19 étaient des hommes. Onze patients étaient séropositifs pour le VIH. Les métastases chez les 5 patients M1 étaient hépatiques. Le tableau 3 résume les caractéristiques des patients.

<u>PARAMETRES</u>	<u>NOMBRE DE PATIENTS</u>
SEXE	
*Homme	19 (21.9%)
*Femme	68 (78.2%)
CENTRE HOSPITALIER	
*Chu Bordeaux	31 (36%)
*Institut Bergonié	22 (25%)
*Clinique Tivoli	18 (21%)
*Centre hospitalier de Bayonne	16 (18%)
AGE	
*Médian	62 ans
*Moyen	63 ans
*Limites supérieur-inférieur	35-89 ans
STADE VIH	
*Positif	11 (12.6%)
*Négatif	76 (87%)
STADIFICATION TUMORALE INITIALE	
T1	9 (10%)
T2	34 (39%)
T3	17 (19.5%)
T4	27 (31%)
N0	37 (43%)
N+	50 (57.5%)
TAILLE TUMORALE	
*Inférieure à 5cm	43 (49%)
*Supérieure à 5 cm	44 (50.6%)

Tableau 3

Caractéristiques des patients

2) Caractéristiques des traitements

Sur les 87 patients, 27 ont eu le protocole standard de chimiothérapie par 5-FU et Mitomycine-C, 55 ont reçu une association 5-FU et Sel de platine, 2 du Xeloda, 1 Cis-platine et Xeloda, 1 Folfox et un patient n'a pas eu de chimiothérapie car il était classé T1N0M0.

Concernant la radiothérapie la dose moyenne reçue par la tumeur était de 62 Gy en fraction de 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaine (minimale: 45 Gy ; maximale : 70,4 Gy).

Les aires ganglionnaires iliaques et inguinales ont été incluses dans les champs d'irradiation chez une majorité de patients avec une dose moyenne de 45 Gy avec un complément de dose supplémentaire (en général de 15 Gy) sur les sites atteints.

3) Suivi et devenir des patients

La durée de suivi des patients était comprise entre 2 et 76 mois avec une médiane à 25 mois. A la fin du suivi, 62 patients (71%) n'ont jamais récidivé. Vingt cinq patients (29%) ont récidivé, dont 13 (15%) sont décédés du cancer du canal anal et 8 considérés en rémission complète au moment du dernier suivi, 4 présentent toujours une maladie tumorale active lors du dernier suivi.

Les récurrences sont toutes survenues la première année avec une moyenne à 7,2 mois.

Douze patients présentaient de la maladie résiduelle ou ont récidivé au niveau local.

Cinq patients ont récidivé au niveau ganglionnaire. Les récurrences ganglionnaires survenaient en dehors du volume traité par radiothérapie, essentiellement au niveau rétropéritonéal (lombo-aortique), deux au niveau des hiles pulmonaires et deux sus-claviculaires. Ces atteintes pouvaient être associées.

Douze patients étaient métastatiques en post-traitement.

Une progression métastatique de localisation hépatique était retrouvée chez trois des cinq patients initialement atteints au niveau hépatique.

Deux patients, sans atteinte hépatique initiale, ont présenté une récurrence hépatique au cours du suivi, cinq ont également récidivé avec des lésions de carcinose péritonéale. Trois patients étaient métastatiques au niveau pulmonaire, un au niveau cutané, un sous forme d'une masse tissulaire péri-urétérale. Une péricardite carcinologique, une atteinte osseuse (os maxillaire) et une métastase cérébrale font partie également des atteintes métastatiques diagnostiquées.

Ces atteintes pouvaient être associées.

Deux des cinq patients métastatiques avant le traitement ne présentaient plus de lésions hépatiques dans le suivi après traitement par radiochimiothérapie sans geste local.

Les 13 patients sont décédés de cause spécifique, dans la suite de notre étude nous parlerons de survie globale mais il est important de préciser qu'il s'agit bien dans ce cas de la même chose que la survie spécifique.

Patient	Types de récurrence	Délai entre fin de traitement et récurrence	Résultats TEP	SUV max si récurrence locale
1	métastases	6 mois	positive pour les métastases	
2	métastases	3 mois	positive pour les métastases	
3	local	7 mois	négative	2,5
4	local et ganglions	2 mois	positive en local et pour les ganglions	12,1
5	ganglions	6 mois	positive pour les ganglions	
6	local	7 mois	positive en local	12,2
7	local	10 mois	positive en local	5,5
8	métastases	5 mois	positive pour les métastases	
9	local	3 mois	positive en local	6
10	ganglions et métastase	6 mois	positive pour les ganglions et les métastases	
11	local, ganglions et métastases	6 mois	négative en local, positive pour ganglions et métastases	4,8
12	métastases	4 mois	positive pour les métastases	
13	ganglions	8 mois	positive pour les ganglions	
14	métastases	10 mois	positive pour les métastases	
15	local	6 mois	positive en local	10,1
16	local	3 mois	positive en local	8,6
17	local	4 mois	positive en local	6
18	local	7 mois	positive en local	9,5
19	local	6 mois	positive en local	9
20	métastases	6 mois	positive pour les métastases	
21	métastases	6 mois	positive pour les métastases	
22	métastases	7 mois	positive pour les métastases	
23	local	8 mois	positive en local	6
24	métastases	4 mois	positive pour les métastases	
25	métastases	4 mois	positive pour les métastases	

Tableau 4

Résultats TEP pour chaque récurrence

B- Réponse métabolique TEP et survie

Les TEP scanner post-traitement ont été réalisées entre 2 et 8 mois après la fin de la radio-chimiothérapie, avec une médiane de 4 mois.

Ils montraient une réponse complète chez 55 patients (63%). Une fixation anormale était retrouvée chez 32 patients (37%), locale au niveau du canal anal chez 15 d'entre eux (17%), à distance (atteinte ganglionnaire et/ou métastatique) chez 14 patients (16%) et à la fois locale et à distance chez 3 patients (4%).

Les récurrences ganglionnaires identifiées par le TEP scanner étaient toutes en dehors du volume traité par radiothérapie (lombo-aortique, sus-claviculaires, hiles pulmonaires).

1) Etudes de survie

La survie sans récurrence à 2 ans était de 96% pour les patients avec une TEP-FDG post thérapeutique normale, sans foyer hyperfixant local ou à distance, et, de 28% pour les patients qui présentaient une TEP post-thérapeutique pathologique ($p < 0,0001$). (figure 8)

La survie globale à 2 ans étaient de 100% chez les patients avec une TEP normale et de 59% pour ceux qui avaient une TEP-FDG post-thérapeutique positive ($p < 0,0001$). (Figure 9)

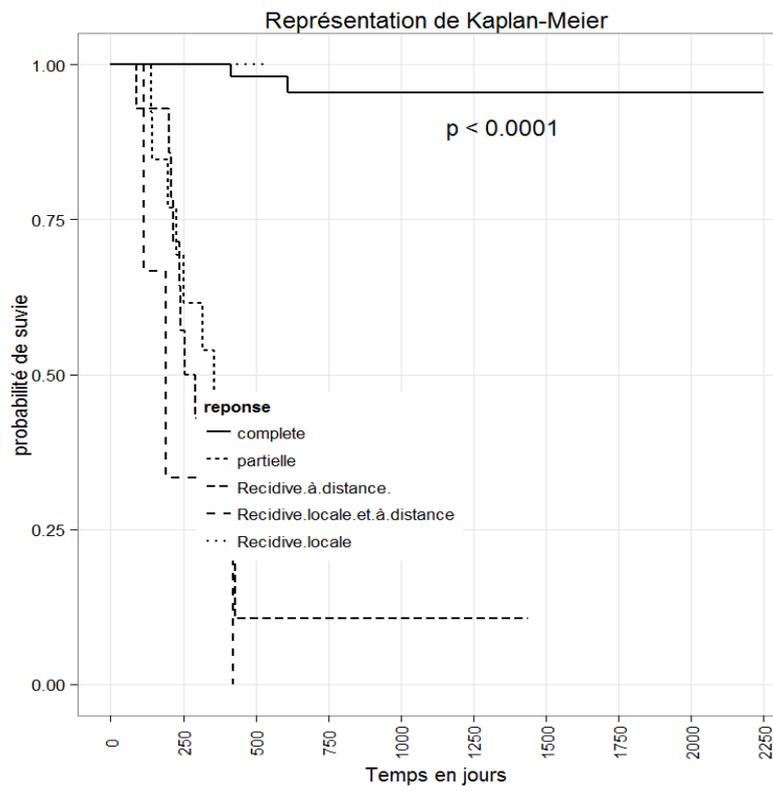


Figure 14

Courbes de Kaplan Meier exprimant la survie sans récurrence en fonction de la réponse TEP

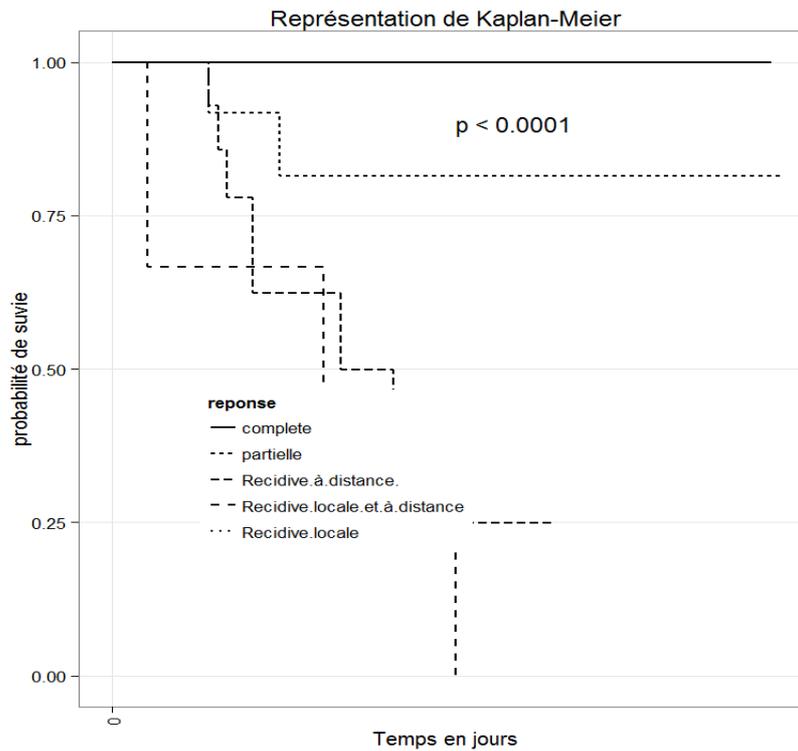


Figure 15

Courbes de Kaplan Meier exprimant la survie globale en fonction de la réponse TEP

2- Performances de l'examen

- Tous sites confondus :

Les performances de cet examen dans la détection de la récurrence tumorale (tous sites confondus) étaient :

- Sensibilité : 92%
- Spécificité : 85%
- Valeur prédictive positive : 72%
- Valeur prédictive négative : 96,4%
- Taux de bien classé : 87,4%

- **Au niveau local :**
- Sensibilité : 83%
- Spécificité : 93%
- Valeur Prédictive Positive : 66%
- Valeur Prédictive Négative : 97%

- **Au niveau ganglionnaire :**
- Sensibilité : 100%
- Spécificité : 98%
- Valeur Prédictive Positive : 83%
- Valeur Prédictive Négative : 100%

- **Au niveau métastatique :**
- Sensibilité : 100%
- Spécificité : 97%
- Valeur Prédictive Positive : 85%
- Valeur Prédictive Négative : 100%

3- Impact sur la prise en charge des patients

Le TEP-scanner 18F-FDG a modifié considérablement la prise en charge des patients :

- une biopsie a été évitée chez une patiente avec un examen clinique douteux et une IRM positive
- il a mis en évidence une récurrence locale non attendue chez 8 patients (toutes confirmées par biopsies) qui ont pu ainsi être rapidement traitées par amputation-abdomino-périnéale.
- il a permis la détection également de lésions hépatiques non retrouvées au scanner chez deux patients, permettant d'instaurer une chimiothérapie ainsi que d'un ganglion médiastinal hilair traité avec succès par radiofréquence.
- deux biopsies ont été réalisées devant une suspicion de récurrence sur le TEP-scanner se sont avérées négatives.

Au total, le TEP-scanner au 18F-FDG induisaient un changement dans la prise en charge chez 14 patients soit 16% des patients avec des modifications pertinentes chez 12 d'entre eux soit 14%.

C- Analyse univariée

Une analyse univariée a évalué l'association entre les paramètres cliniques, les différents paramètres TEP (avant et après traitement) et la survie sans récurrence ainsi que la survie globale.

Les résultats sont dans la Table 3, les résultats significatifs apparaissant en rose.

	Survie Sans Progression			Survie Spécifique		
Paramètres	HR	IC 95%	p value	HR	IC 95%	p value
Réponse Qualitative	67,7	16,4 – 47,10	0,0001	45	10,1 – 31,1	0,001
Sexe	2,182	0,7 – 6,32	0,15	2,7	0,71 – 9,35	0,125
T (T1-T2 VS T3-T4)	1,593	0,594 – 4,203	0,348	1,389	0,376 – 4,538	0,623
N (N0 VS N+)	1,988	0,762 – 5,524	0,17	1,904	0,564 – 7,547	0,319
HIV	3,53	0,96 – 13,583	0,056	6,979	1,68 – 8,9	0,006
SUV max pré	1,011	0,891 – 1,145	0,866	1,009	0,842 – 1,202	0,915
SUV peak pré	1,011	0,865 – 1,179	0,891	1,013	0,811 – 1,255	0,905
SUV mean pré	0,99	0,818 – 1,192	0,917	1,007	0,769 – 1,305	0,955
MTV pré	1,026	0,967 – 1,087	0,375	0,977	0,852 – 1,063	0,671
TLG pré	1,001	0,996 – 1,006	0,623	0,996	0,979 – 1,004	0,551
SUV max post	1,228	1,007 – 1,532	0,035	1,032	0,77 – 1,3	0,802
SUV peak post	1,201	1,003 – 1,592	0,041	1,019	0,692 – 1,407	0,916
SUV mean post	1,166	1,0006 – 1,302	0,041	0,983	0,62 – 1,412	0,931
MTV post	0,952	0,845 – 1,042	0,332	1,008	0,907 – 1,107	0,872
TLG post	0,98	0,941 – 1,015	0,275	0,99	0,947 – 1,029	0,636
Focal	5,8	1,63 – 23,85	0,009	/	/	/

Table 5

Résultats de l'analyse univariée

La réponse qualitative, le SUV max, le SUV peak et le mean post-traitement, ainsi que le caractère focal de la fixation du canal anal sur la TEP post-traitement étaient significativement prédictifs de la survie sans récurrence.

Les valeurs médianes (+/- déviations standard= DS) des variables quantitatives post-traitement étaient :

-SUV max : 3,9 +/- 2,25 DS (limites 1,2- 3,7)

-SUV peak : 3 +/- 1,68 DS (limites 1-9,9)

-SUV mean : 2,4 +/- 1,5 DS (limites 1-8,7)

Une augmentation d'une unité de SUV max, peak mean post-traitement multipliait donc respectivement par 1,228, 1,201 et 1,166 le risque de récurrence (intervalle de confiance 95% respectifs : 1,007- 1,532 ; p=0,035 ; 1,003- 1,592 ; p=0,041 ; 1,0006-1,302 ; p=0,041).

Ces résultats étaient confortés par des analyses de survie de Kaplan-Meier qui retrouvaient des survies sans récurrence significativement inférieures (test du Log-Rank) chez les patients avec une fixation sur la Tep post-traitement supérieure à des valeurs seuils de SUV max, peak, mean déterminés par courbes ROC (figure 11) respectivement de 5,3 ; 4 et 5 .(figure 10).

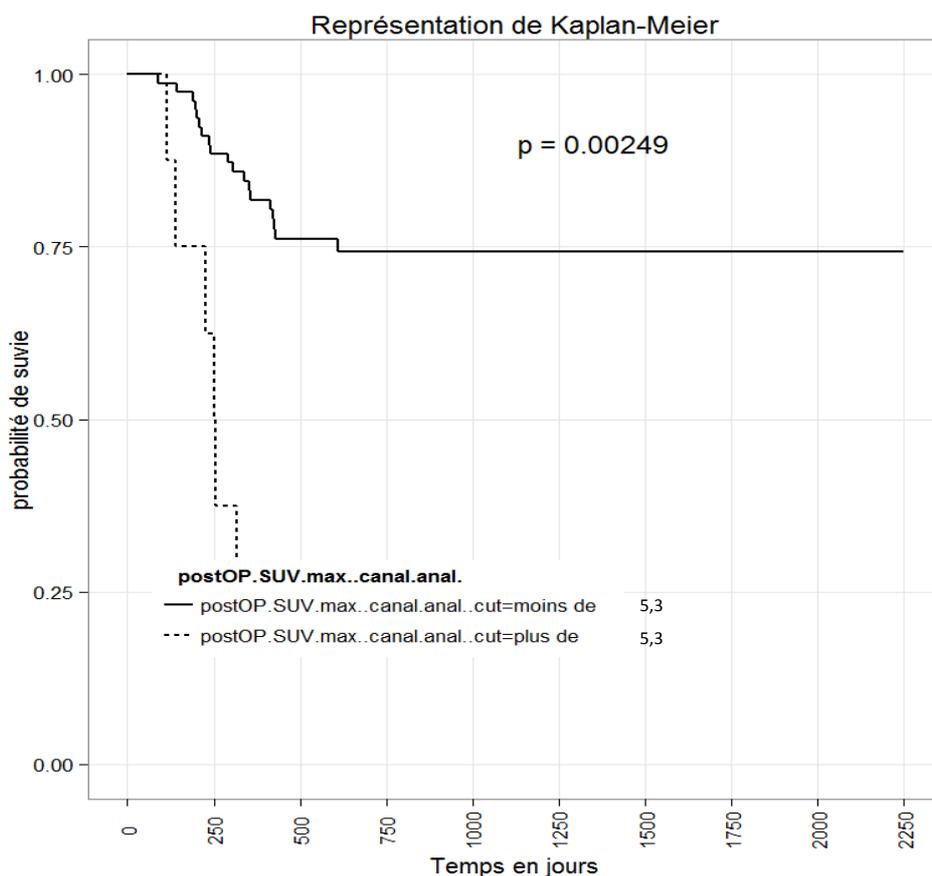


Figure 16

Courbe Kaplan-meier ; survie sans récurrence fonction des fixation > ou < à SUV max=5,3

Aucun de ces 3 paramètres n'était corrélé à la survie globale.

Aucun des paramètres TEP mesurés en pré-traitement ainsi que les différences absolues et relatives entre les valeurs des paramètres pré et post traitements n'étaient corrélés à la survie sans récurrence et globale.

Aucun des paramètres cliniques, pourtant admis comme facteurs pronostiques (sexe masculin, diamètre tumoral, atteinte ganglionnaire) ne sont apparus significatifs en analyse univariée, à l'exception du statut ganglionnaire N3 (HR : 5,437; $p=0,026$).

La réponse TEP globale ainsi que le statut VIH étaient les seuls paramètres significativement associés à la survie globale alors que le statut VIH n'était pas corrélé à la survie sans récurrence.

D- Analyse multivariée

Une analyse multivariée par modèle de Cox a été réalisée afin de déterminer si les paramètres significatifs en analyse univariée étaient indépendamment associés à la survie sans récurrence ou si ils l'étaient par le biais de facteur de confusion.

Les trois index de quantification TEP qui apparaissaient significatifs en analyse univariée étaient le SUV max, mean et le SUV peak. Ces trois paramètres quantifiaient la fixation du même foyer de trois façons différentes, par définition il s'agit donc de trois paramètres liés statistiquement entre eux et donc non indépendants.

Nous incluons ainsi dans le modèle de Cox le SUV max qui présente une association avec la PFS plus forte que les deux autres paramètres.

Il s'agit de plus de la mesure accessible en pratique courante.

L'analyse multivariée incluait donc la taille tumorale (T1-T2 vs T3-T4), le statut ganglionnaire N3, la réponse métabolique globale et le SUV max.

Les résultats montraient que **la réponse métabolique en TEP post traitement (HR= 23 ; p=0,0004)** et **le SUV max (HR=1,029 ; p=0,03)** étaient les seuls paramètres significativement et indépendamment liés à la survie sans récurrence mais également que **la réponse métabolique TEP post-traitement (HR= 8 : p=0,0021)** était le seul paramètre indépendamment associé à la survie globale.

Ainsi la réponse métabolique globale de la TEP post-traitement était plus prédictive de la survie sans récurrence du patient que la taille tumorale ou le statut ganglionnaire.

E- Analyse de la courbe ROC

L'analyse de la courbe ROC a été réalisée pour le SUV max post-traitement, variable quantitative la plus significativement associée à la PFS afin de déterminer la valeur seuil optimale qui permettrait de discriminer avec les meilleures performances une fixation du canal anal post-traitement physiologique, inflammatoire d'une fixation secondaire à une atteinte tumorale résiduelle ou récidivante.

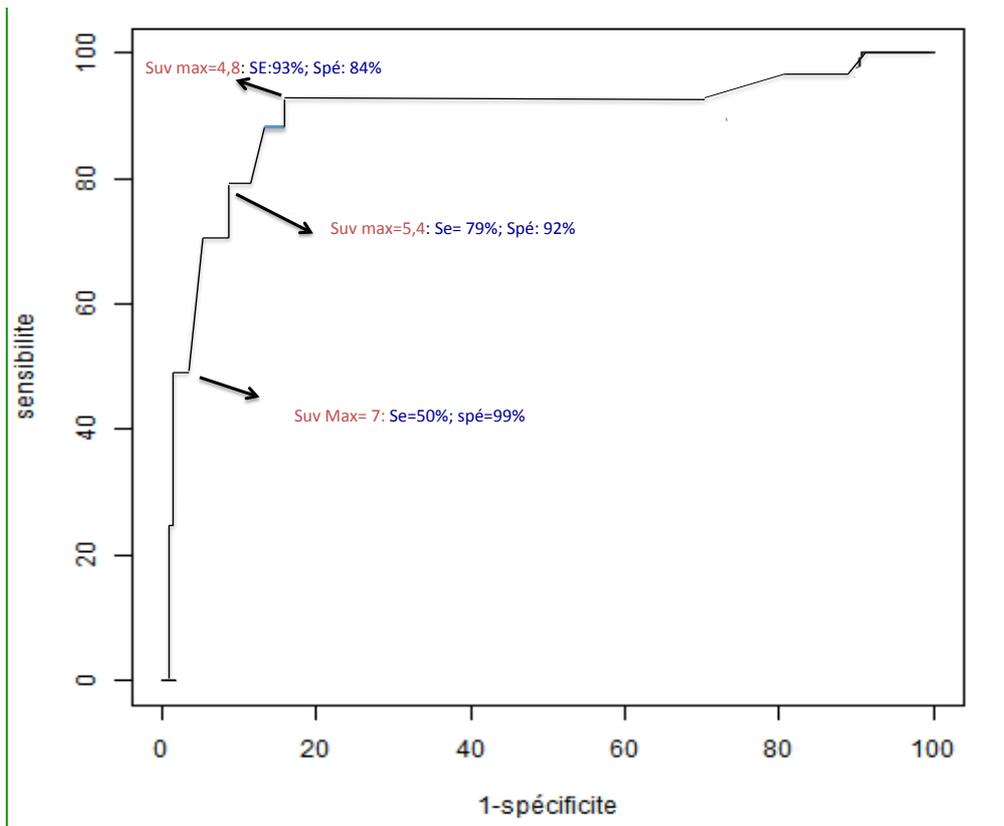


Figure 17

Courbe ROC des valeurs de SUV max post traitement

Nous pouvons à partir de tableaux de contingence réalisés pour différentes valeurs seuils de SUV max et de la courbe ROC en déduire les performances de Suv max dans la prédiction de récurrence locale :

- SUV max 4,8 :

- Sensibilité : 93%
- Spécificité : 84%
- Valeur Prédicative Positive : 52%
- Valeur Prédicative Négative : 98%

- SUV max 5,4 :

- Sensibilité : 79%
- Spécificité : 92%
- Valeur Prédictive Positive : 65%
- Valeur Prédictive Négative : 96%

- Suv max 7 :

- Sensibilité : 50%
- Spécificité : 99%
- Valeur Prédictive Positive : 87%
- Valeur Prédictive négative : 91%

Il apparaît donc qu'un SUV max post-traitement inférieur ou égal à 4,8 est associé à une probabilité de 98% de ne pas avoir de récurrence locale alors qu'un SUV max supérieur ou égal à 7 est associé à une probabilité de 87% de risque d'avoir une récurrence ou une persistance tumorale locale.

L'ambiguïté d'interprétation se pose donc pour les valeurs de SUV max comprises entre 4,8 et 7 pour lesquelles le cut-off de 5,4, qui est cependant le plus pertinent, correspondant au point le plus supérieur à gauche de la courbe ROC n'offre cependant qu'une Sensibilité de 79% et une Valeur Prédictive Positive de 65%.

Nous avons donc évalué l'impact de la normalisation du SUV max du canal anal par le SUV max hépatique, mesuré de façon standardisée chez tous les patients, permettant de diminuer les fluctuations de fixation inter-patients.

F- Normalisation par le SUV max hépatique

Nous avons normalisé le SUV max du canal anal post-thérapeutique (appelé SUV max Nz) chez les 15 patients pour qui le SUV max était compris entre 4,8 et 7.

Chez ces patients dont le SUV max était entre 4,8 et 7, une valeur seuil de SUV max normalisé par le SUV max hépatique de 2 offrait de meilleures performances que celles du SUV max non normalisé.

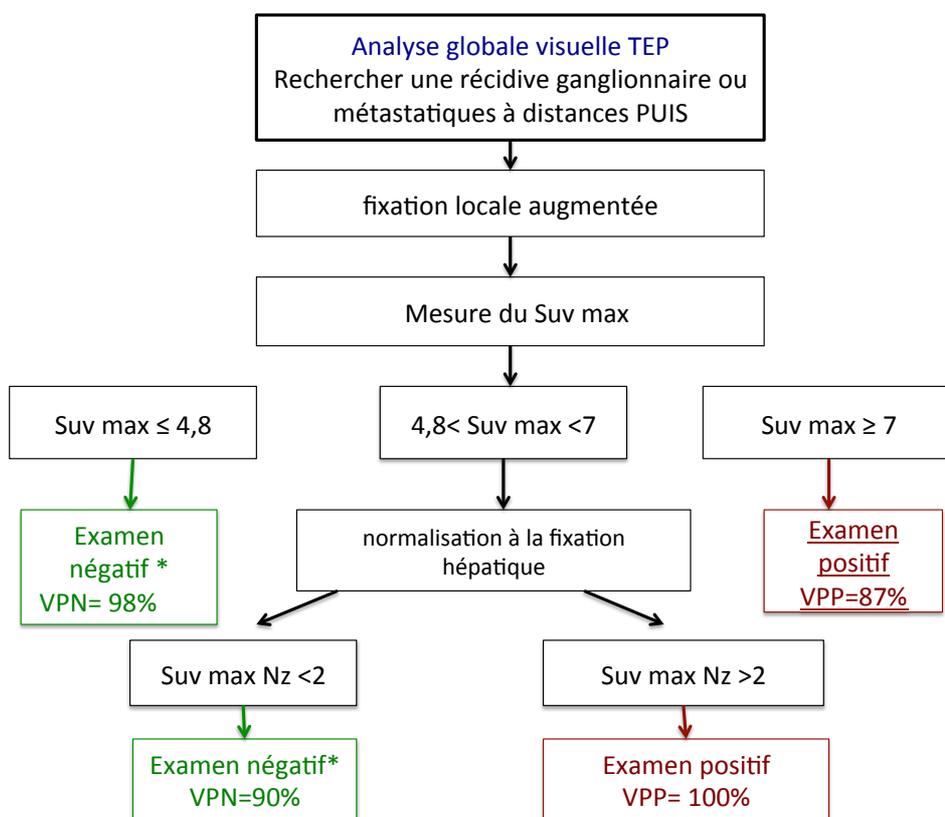
En effet, chez ces patients un SUV max Nz supérieur à 2 était associé à un taux de récurrence significativement plus élevé (malgré le faible effectif de patient inclut dans cette sous-étude), $p=0,01$.

Les performances étaient :

- Sensibilité : 80%
- Spécificité : 100%
- Valeur Prédictive Positive : 100%
- Valeur Prédictive Négative : 90%

G- Algorithme d'aide à l'interprétation du TEP scanner 18F-FDG post traitement du cancer du canal anal

Nous avons pu déduire un algorithme d'aide à l'interprétation des TEP-scanner à partir des différents résultats de cette étude. Ses performances seront à valider dans une étude prospective.



*Sous réserve de l'absence de métastase(s) et/ou ganglion(s) pathologique(s) à distance

Figure 18

Algorithme d'aide à l'interprétation du TEP-scanner post thérapeutique du cancer du canal anal.

H- Evaluation de la réponse métabolique tumorale par le score PERCIST

Aucun patient n'était classé en réponse complète selon la classification PERCIST témoignant d'une spécificité très médiocre et une sensibilité de 100% (p=0,432).

I- Concordance de l'interprétation junior /sénior

Le coefficient kappa de concordance entre les interprétations du médecin sénior et du junior était de 0,83 [0,61 ; 1] traduisant un accord presque parfait. Cet examen offre donc une bonne répétabilité.

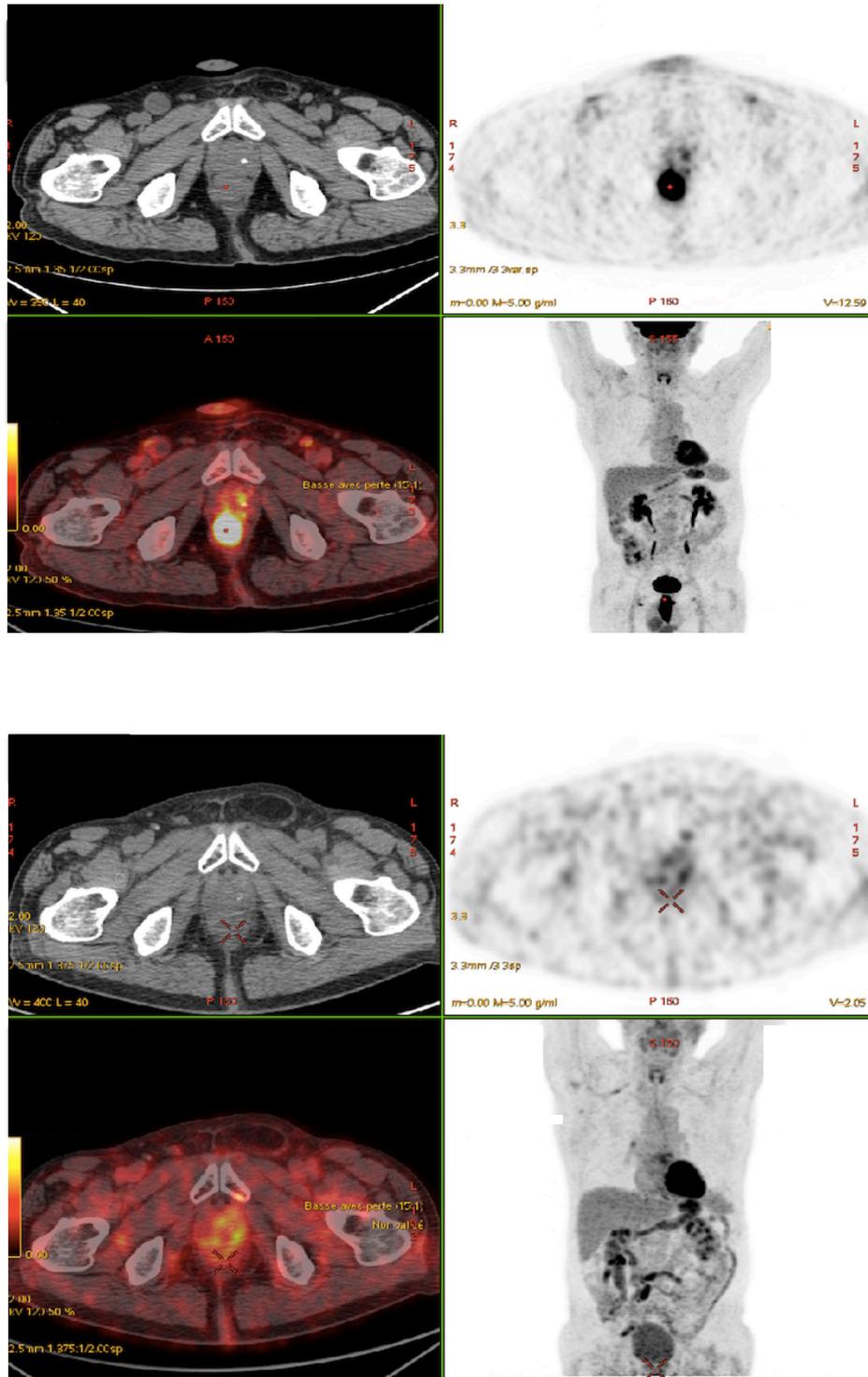


Figure 18

Exemple de réponse complète sans ambiguïté d'interprétation

Suv max pré-traitement (au-dessus)=21,6 et en post-traitement SUV max= 2,7

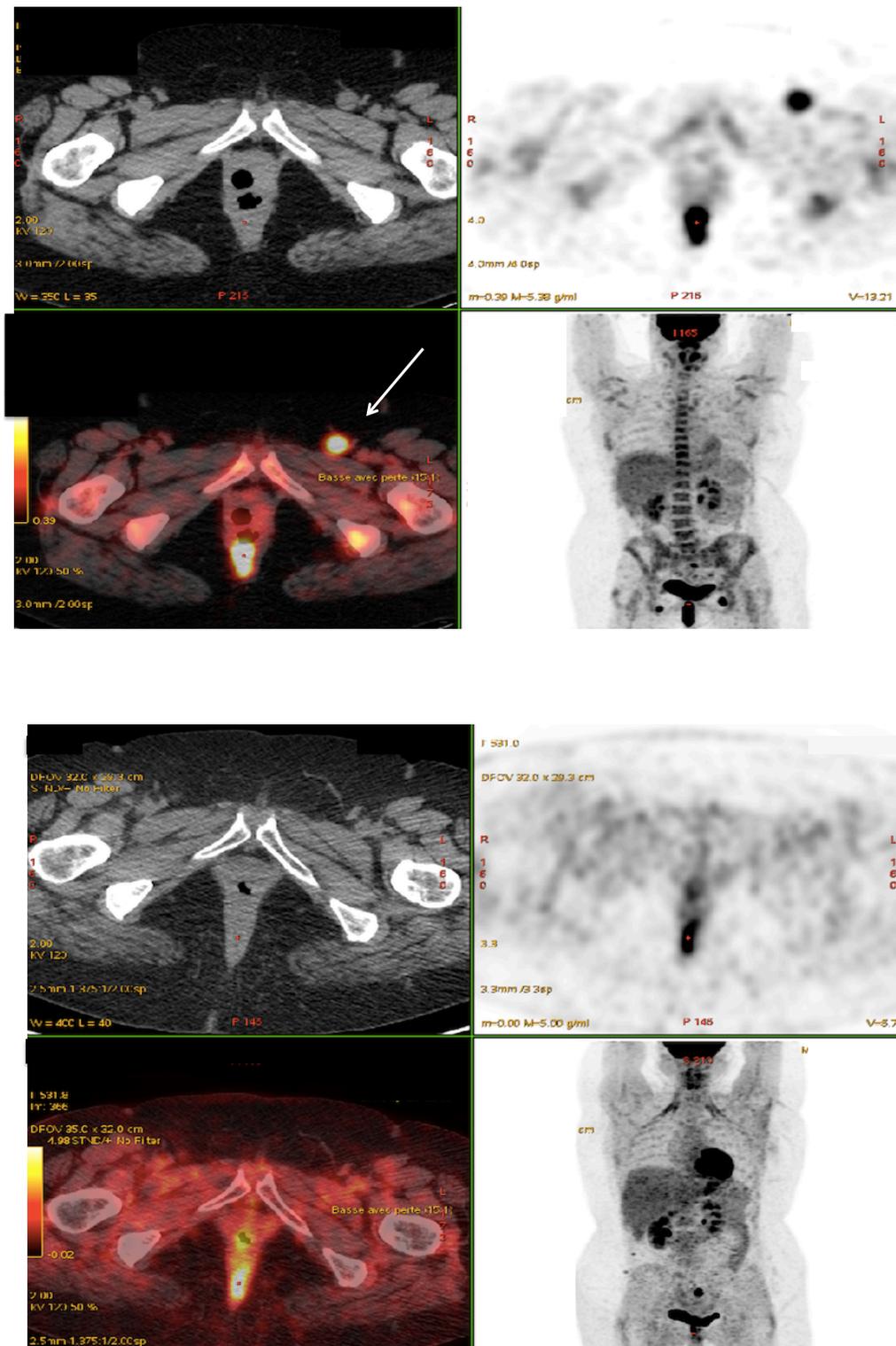


Figure 20

Exemple de tumeur résiduelle sans ambiguïté d'interprétation

Suv max pré-traitement (au dessus)= 17,8 et en post-traitement=12,2

NB : la flèche blanche sur le TEP pré-traitement correspond à une atteinte inguinale

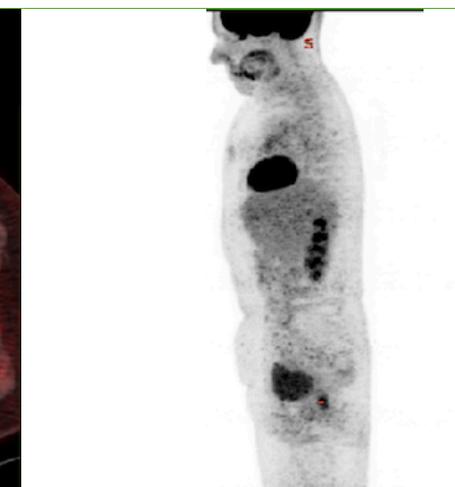
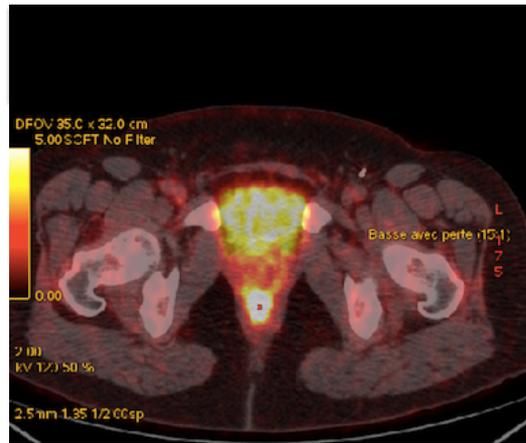


Figure 21

Exemple d'un TEP-scanner post traitement ambiguë. Persistance d'une fixation résiduelle

Fixation non spécifique ou tumeur résiduelle ?

SUV max pré-traitement = 13,3 et SUV max post-traitement = 6

Bruit de fond hépatique = 3,5

SUV max normalisé par le bruit de fond hépatique = 1,7

Il s'agissait d'une fixation non spécifique, la patiente n'a jamais récidivé.

L'application de l'algorithme aurait permis dans ce cas de conclure la bonne hypothèse.

IV. Discussion

Le but principal de notre étude était d'évaluer l'association entre réponse métabolique évaluée par TEP-scanner au 18F-FDG après radiochimiothérapie et la survie du patient.

Les patients avec une réponse métabolique complète avaient une survie sans récurrence à 2 ans de 96% et une survie spécifique de 100%.

Les patients avec un TEP-scanner en post-traitement positif (localement et/ou à distance) avaient une survie sans récurrence de 28% et une survie spécifique à 2 ans de 59%.

L'évaluation de la réponse tumorale par TEP a fait ses preuves dans de nombreuses autres indications oncologiques, notamment dans les tumeurs de la tête et du cou, du col utérin de même anatomopathologie (3), (4), (117) avec de bonnes performances. La TEP modifiait significativement la prise en charge des patients dans ces indications.

Il a souvent été fait mention dans la littérature du manque de spécificité de la TEP (et a fortiori de la valeur prédictive positive non satisfaisante, avec, à contrario, une excellente valeur prédictive négative) (91).

Ce manque de spécificité de la TEP est problématique dans le cadre de l'évaluation tumorale des lésions ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie qui peut être responsable (93), (118), (116) d'une inflammation post-radique. Cette inflammation post-radique entraîne une majoration de la fixation au TEP scanner 18 F-FDG pouvant être interprétée à tort comme une lésion tumorale résiduelle. Le respect d'un délai de trois mois post-traitement est classiquement recommandé (119).

Cette augmentation de la fixation post-radique responsable de faux positifs est une des raisons pour laquelle peu d'études ont jusqu'à maintenant été réalisées sur l'évaluation thérapeutique post radio-chimiothérapie du canal anal par TEP, longtemps considérée dans la littérature comme une mauvaise indication. Plusieurs séries de patients de faible effectif montrent des résultats encourageants(5), (6), (96), (120), (62), (102).

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude de plus grand effectif, multicentrique et rétrospective.

Dans notre étude, la réponse métabolique TEP s'est avérée très significativement corrélée à l'absence de récurrence et à la survie des patients.

Ces résultats sont concordants avec le peu de données de la littérature sur ce sujet notamment l'étude de Schwartz *et al.* (5) qui est à ce jour une des principales études évaluant de façon prospective la TEP post-traitement chez les patients atteints de cancer du canal anal, avec des effectifs cependant plus faibles que notre étude (53 patients vs 87). Les taux de survie spécifique et sans récurrence à 2 ans chez les patients avec une TEP négative étaient respectivement de 94% et 95% alors que les taux chez les patients avec une TEP positive étaient de 39% et 22%.

Ces similitudes dans les résultats, malgré des différences méthodologiques importantes entre ces deux études (nombre des patients plus élevé, caractère rétrospectif de notre étude, multicentrique, aucun patient n'avait récidivé à distance dans l'étude de Schwartz) renforcent notre principale conclusion à savoir le caractère très fortement prédictif de la réponse métabolique TEP dans le cancer du canal anal.

En analyse multivariée par modèle de Cox, la réponse métabolique était le facteur pronostic indépendant le plus significativement associé à la survie, plus que la stadification tumorale T et N.

Celle-ci n'apparaissait pas associée de façon significative et indépendante aux survies sans récidive et globale. Les paramètres T et N de la stadification tumorale sont pourtant reconnus comme étant les principaux facteurs pronostics du cancer du canal anal depuis l'analyse de la plus grosse base de données prospective des patients (644 patients) à partir de la cohorte RT0G98-11 (7). Elle rapportait un taux de survie sans récidive de 30% à 3 ans des patients avec une tumeur supérieure à 5 cm associée une atteinte ganglionnaire. Le diamètre tumoral, ainsi que le statut ganglionnaire étaient des facteurs pronostics également retrouvés comme indépendants.

Le fait de ne pas identifier la stadification tumorale comme étant un facteur de risque indépendant dans notre étude peut être secondaire à un manque de puissance de celle-ci malgré son caractère multicentrique. Le caractère rétrospectif et l'effectif de 87 patients, bien que ce nombre soit largement supérieur à celui des études actuellement publiées sur ce sujet, sont très probablement source de biais diminuant la puissance de notre étude.

De plus dans la cohorte prospective RTOG 98-11, le taux de patients avec une tumeur de diamètre supérieure à 5 cm (T3-T4) était de 27% versus 51% dans notre étude et l'atteinte ganglionnaire de 26% versus 56% dans notre étude. Le fait d'avoir une population avec un taux plus élevé de tumeurs évoluées explique également en partie pourquoi nous n'identifions pas ces paramètres comme significativement associés à la survie.

Le T et le N n'apparaissaient pas comme étant des facteurs pronostics indépendants dans plusieurs autres séries de patients porteurs de tumeur du canal anal (5), (8).

Le fait qu'on n'identifie pas dans notre étude ces paramètres cliniques comme étant indépendamment associés au pronostic des patients ne récuse pas pour autant son résultat principal, à savoir que la réponse métabolique était associée à la survie globale et à la survie sans récurrence de façon significative et indépendante. Au contraire, le fait que ce résultat ressorte de façon très significative dans plusieurs études de faible puissance démontre encore plus la force statistique de cette association.

Les études ayant étudiées la corrélation entre la réponse métabolique en TEP-scanner et la survie des patients retrouvaient également une meilleure valeur pronostique de la réponse métabolique (120), (5).

Les performances du TEP en post-traitement retrouvaient, comme attendu, une spécificité et une valeur pronostique positive plus faible que la sensibilité et que la valeur prédictive négative qui étaient excellentes (respectivement 85% et 72% ; 85% et 96.4%) avec un taux de bien classé égal à 87%.

Les sensibilités et spécificités respectives de la détection spécifique des récurrences locales, des ganglions et des métastases étaient de 83 % et 93% ; 100% et 98% ; 100% et 97%. Les performances du TEP-scanner étaient donc élevées. Le taux de bien classés apparaissait plus faible dans la détection de la récurrence locale en raison de l'hypermétabolisme inflammatoire fréquent.

Dans notre étude, les causes de 9 faux positifs étaient classiques à savoir : 2 adénocarcinomes pulmonaires identifiés à tort comme des métastases, une patiente avec une hyperfixation ganglionnaire dans un contexte de déficit immunitaire connu, et 5 faux positifs locaux secondaires à la persistance d'une hyperfixation locale. Il y a eu 2 faux négatifs au niveau local chez qui il n'était pas retrouvé d'hyperfixation significative au niveau du site lésionnel. Nous n'avons pas retrouvé de cause expliquant cette absence d'hyperfixation

qui pouvait néanmoins être la traduction d'une récurrence survenue chronologiquement à distance de l'examen post-traitement, donc non individualisable au moment de la réalisation de l'examen.

Les patients n'ayant en effet pas de biopsie systématique dans leur suivi (risque élevé de radionécrose et difficulté d'interprétation), le gold standard utilisé pour expliquer nos résultats TEP était la survenue ou non de récurrence au cours du suivi. Cette récurrence pouvait être décelée de différentes façons : à partir de l'examen TEP (lorsque la récurrence était locale, le TEP-scanner était corrélé à une biopsie ou une seconde TEP à distance avant la décision d'amputation abdomino-périnéale), de l'IRM, de l'examen clinique.

Les résultats du TEP-scanner au 18F-FDG induisaient un changement dans la prise en charge chez 14 patients soit 16% des patients, avec des modifications pertinentes chez 12 d'entre eux soit 14%. Cet impact est sous-estimé, les résultats du TEP-scanner n'ont pas été pris en compte chez plusieurs patients pour qui les résultats se sont révélés pertinents ultérieurement.

Chez Vercellino *et al.*, le TEP-scanner induisait des modifications de la prise en charge pertinentes chez 18% des patients. Dans leur étude, certains TEP-scanner étaient réalisés devant une suspicion de récurrence ce qui explique probablement leur pourcentage plus élevé (102).

Notre étude ne permettait pas de déterminer le délai optimal de réalisation du TEP-scanner après traitement. On pouvait néanmoins constater qu'aucun des patients avec un TEP post-traitement précoce (inférieur à 3 mois) ne présentait de faux-positifs au niveau local. Les faux-positifs TEP étaient retrouvés sur des examens réalisés entre 4 et 6 mois post-traitement.

Les données de la littérature suggèrent pourtant que la réalisation trop précoce du TEP augmenterait considérablement le risque de faux positif. L'étude de Mistrangelo *et al.* est actuellement la seule étudiant avec une méthodologie rigoureuse le délai optimal de réalisation du TEP post-traitement. Tous les patients bénéficiaient systématiquement d'un TEP à 1 et 3 mois après la fin du traitement, les résultats étaient tous comparés à des biopsies et retrouvaient des meilleures sensibilité et spécificité à 3 mois qu'à 1 mois. De plus, dans l'étude britannique ACT II de 940 patients, les patients étaient revus systématiquement en consultation 4 semaines, 11 et 19 semaines après la fin du traitement. 83% des patients étaient considérés en réponse complète 19 semaines après la fin du traitement alors que parmi eux, 60% d'entre eux étaient considérés en réponse partielle 4 semaines après la fin du traitement (77).

Il apparaît donc raisonnable de ne pas réaliser le TEP-scanner trop précocément (dans les 3 premiers mois) du fait de la réponse lente à la radiothérapie et de l'hypermétabolisme secondaire à l'inflammation post-radique. La réalisation d'autres études prospectives de plus grand effectif semblent nécessaires pour établir du délai de réalisation optimum.

La deuxième partie de l'étude consistait à analyser plusieurs paramètres de quantification (SUV max, moyen, peak, Volume Métabolique total, Index Glycolytique Total) sur les TEP-scanner réalisés à la fois en pré-traitement et en post-traitement, et de les corrélés au devenir du patient. 56 patients ont eu un TEP pré-thérapeutique. Les différences absolues et relatives de ces

paramètres entre les TEP pré et post-traitement et l'évaluation tumorale en fonction du score PERCIST étaient également mesurées.

Après analyse multivariée, seul le SUV max mesuré sur les TEP post-traitement était corrélé de façon indépendante et significative à la survie sans récurrence. Il était moins lié à la survie que la réponse métabolique globale car celle-ci prenait en compte également les récurrences à distance (ganglionnaire et métastatique). Le SUV max post-traitement permettait de détecter uniquement les récurrences ou les tumeurs résiduelles locales.

Aucun des paramètres quantitatifs pré-thérapeutiques n'était corrélé à la survie. Bazan *et al.* et Kidd *et al.* ont cependant respectivement démontrés que le MTV et le SUV max pré-traitement étaient des facteurs pronostiques significativement liés à la survie (8), (9).

Ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre étude. L'explication est sans doute son manque de puissance (rétrospectif, seulement 56 patients avec TEP pré-traitement, étude multicentrique donc possible hétérogénéité des acquisitions et donc des paramètres quantitatifs).

Le SUV max semble donc le meilleur paramètre quantitatif pour l'évaluation de la réponse métabolique locale des tumeurs du canal anal traitées par radio-chimiothérapie.

Plusieurs études, évaluant la réponse métabolique tumorale dans d'autres tumeurs solides, ont également identifiées le SUV max comme étant le paramètre quantitatif le plus performant (121).

Ce résultat s'explique de différentes façons. Le SUV max caractérise la portion tumorale avec l'activité glycolytique la plus intense de la tumeur. Il s'agit donc de la portion de la tumeur la plus agressive et évolutive. Pour cette raison, plusieurs auteurs considèrent également le SUV max comme le paramètre d'évaluation de la réponse le plus valide (116).

De plus Boellard *et al.* suggèrent que pour les tumeurs de petite taille (comme c'est le cas chez la plupart des patients porteurs d'une tumeur du canal anal résiduelle après traitement), le SUV max est le paramètre le moins dépendant de l'effet de volume partiel, artéfact responsable d'une sous-estimation des lésions de petite taille (95).

Il n'est pas opérateur dépendant. Contrairement aux autres SUV (peak et moyen), sa définition est unique, consensuelle et sa mesure est simple et accessible.

Le MTV a été calculé à partir d'un seuil fixé à 50% du SUV max. Il n'était pas mesurable si le taux de fixation du FDG résiduel était faible et diffus (SUV max <5). En effet dans ce cas le volume mesuré serait largement surestimé du fait de l'inclusion en son sein de pixel avec un $SUV \leq 2,5$ pouvant correspondre à du tissu physiologique. Dans notre étude, 67 patients avaient un SUV max post traitement inférieur à 5 et donc un MTV non mesurable sur le TEP post-traitement.

Le MTV et, donc, à fortiori le TLG (qui dérive de la mesure du MTV) ne semble donc pas être des paramètres de quantification adaptés dans l'évaluation de la réponse tumorale métabolique après traitement.

L'évaluation tumorale par les critères PERCIST ne sont pas corrélés à la survie et montre une spécificité extrêmement faible. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'évaluation d'autres tumeurs solides en post-radiochimiothérapie (122).

Ces mauvais résultats s'expliquent par la définition du critère de réponse métabolique complète (fixation indiscernable du bruit de fond vasculaire environnant) entraînant une trop grande sensibilité et ne prenant pas en compte le fréquent hypermétabolisme résiduel post-thérapeutique. Devant la

médiocre spécificité des critères PERCIST dans l'évaluation thérapeutique de certaines tumeurs solides, particulièrement dans un contexte post-radique responsable d'un hypermétabolisme résiduel inflammatoire, Maffione *et al.* ont proposé en 2013 une nouvelle échelle d'évaluation tumorale post-thérapeutique en TEP (123). D'autres études seraient utiles pour en tester les performances.

Nous avons ensuite, à l'aide d'une courbe ROC, déterminer un cut-off de SUV max qui offrirait les meilleures performances dans la discrimination des patients répondeurs et des non-répondeurs. Une SUV max de 5,4 semble le plus discriminant et offre une sensibilité et une spécificité respective de 79 et 92 %. Malheureusement un SUV max dans une fourchette comprise entre 4,8 et 7 peut représenter à la fois un tissu néoplasique résiduel ou de l'inflammation post-traitement. Cette problématique a déjà été évoquée dans plusieurs études (124), (125).

Dans notre étude, un SUV max inférieur à 4,8 offre une sensibilité de 93% et supérieur à 7 une spécificité de 99%.

Pour les SUV max compris entre ces deux valeurs, une normalisation avec le bruit de fond hépatique (mesuré sur une région de référence standardisée (106)) offrait des résultats très encourageant. En effet, chez ces patients un SUV max normalisé au SUV hépatique supérieur à 2 était associé à un taux de récurrence significativement plus élevé ($p=0,01$). Ses performances étaient une sensibilité de 80%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive négative de 100% et une valeur prédictive positive de 90%.

L'intérêt d'une normalisation par le bruit de fond hépatique a déjà été démontré par plusieurs auteurs. Pacquet *et al.* ont montré que la mesure du bruit de fond hépatique était plus stable au cours du temps qu'au niveau du médiastin (114). Laffon *et al.* ont mis en évidence que la comparaison d'un

SUV avec celui du foie sain était valable entre 50 et 110 minutes après injection, ce qui était le cas dans notre étude (126). Findlay *et al.* retrouvait une association significative entre la fixation tumorale normalisée à la fixation hépatique et la réponse tumorale à la chimiothérapie.

Nous avons pu, suite à ces différents résultats, proposer un algorithme décisionnel d'aide à l'interprétation du TEP-scanner dans l'évaluation post-thérapeutique cancer du canal anal. Le but étant de mieux discriminer l'étiologie tumorale ou inflammatoire d'un hypermétabolisme résiduel d'interprétation difficile. Il conviendrait de tester sa force et ses performances sur une nouvelle série de patients, idéalement une cohorte prospective.

Les résultats de notre étude peuvent être la base de réflexion à la construction d'une étude prospective de grande ampleur.

CONCLUSION

Le cancer du canal anal est un cancer rare dont l'incidence augmente, curable par radiothérapie ou radiochimiothérapie exclusive. Dans un contexte où l'évaluation post-thérapeutique a pour objectif d'affirmer la rémission complète ou de dépister les progressions ou récidives nécessitant le recours à une chirurgie de rattrapage, la place du TEP-scanner, validée en pré-thérapeutique, reste à préciser en post-thérapeutique. Notre travail consiste en la plus importante série multicentrique rétrospective de 87 patients, évaluant l'association de la réponse métabolique au TEP-scanner au 18F-FDG à la survie sans récidive et à la survie globale après traitement par radiochimiothérapie d'un cancer du canal anal. Nos résultats ont montré une association significative entre la réponse métabolique au TEP-scanner 18F-FDG post-thérapeutique à 4 mois et la survie sans récidive et globale des patients à 2 ans: les patients avec une réponse métabolique complète avaient une probabilité de survie sans récidive à 2 ans de 96% et une survie globale de 100%, alors que les patients avec une réponse incomplète avaient une survie sans récidive de 28% et une survie globale à 2 ans de 59%. De plus, la réponse métabolique en TEP apparaît être le paramètre pronostique le plus significativement associée à la survie sans récidive et à la survie spécifique, devant la stadification tumorale T et N considérée jusqu'à présent comme le seul facteur pronostique prouvé dans la littérature. Il apparaît également que les résultats du TEP-scanner ont un impact non négligeable dans la prise en charge des patients après radio-chimiothérapie.

Il s'agit également de la première étude ayant testé l'intérêt pronostique de différents paramètres de quantification. Seul le SUV max en post-traitement apparaît être un facteur pronostique de survie sans récidive.

Ces résultats sont concordants avec les données retrouvées sur ce sujet dans la littérature et confirment la place, jusqu'ici considérée comme

optionnelle, du TEP dans l'évaluation post-thérapeutique des cancers du canal anal. Nous proposons enfin un algorithme d'aide à l'interprétation du TEP scanner dans l'évaluation post-thérapeutique.

Ces résultats encourageants nécessitent d'être validés par une étude prospective médico-économique qui pourrait aboutir à de nouvelles recommandations de surveillance des patients traités par radiochimiothérapie pour cancer du canal anal.

REFERENCES

1. Grabar S, Costagliola D, Bouvier A-M. Epidémiologie du cancer de l'anus. 3(4):251-7.
2. Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Prise en charge du cancer du canal anal. EMC - Gastro-entérologie 2013;8(2):1-17 (Article 9-084-D-10).
3. Kim BS, Kim IJ, Kim S-J, Nam H-Y, Pak KJ, Kim K, et al. The Prognostic Value of the Metabolic Tumor Volume in FIGO stage IA to IIB Cervical Cancer for Tumor Recurrence: Measured by F-18 FDG PET/CT. Nucl Med Mol Imaging. 2011 Mar;45(1):36-42.
4. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. J Nucl Med. 2012 Oct 1;53(10):1506-13.
5. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor Response and Survival Predicted by Post-Therapy FDG-PET/CT in Anal Cancer. Int J Radiat Oncol. 2008 May;71(1):180-6.
6. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Ricardi U, Milanese E, Cassoni P, et al. Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in the Management of Anal Cancer. Int J Radiat Oncol. 2012 Sep;84(1):66-72.
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: The intergroup trial (RTOG 98-11). Cancer. 2010 Sep 1;116(17):4007-13.
8. Bazan JG, Koong AC, Kapp DS, Quon A, Graves EE, Loo BW, et al. Metabolic Tumor Volume Predicts Disease Progression and Survival in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. J Nucl Med. 2013 Jan 1;54(1):27-32.
9. Kidd EA, Dehdashti F, Siegel BA, Grigsby PW. Anal cancer maximum F-18 fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography is correlated with prognosis. Radiother Oncol. 2010 Jun;95(3):288-91.
10. mmc1.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 4]. Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/showarticlefile/793904/mmc1.pdf>
11. Chapitre 11 : Développement de l'appareil digestif - cours.pdf [Internet]. [cited 2014

Jul 4]. Available from: http://umvf.univ-nantes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_11/site/html/cours.pdf

12. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 2004 Mar;5(3):149–57.
13. Barth x, Tissot E, Monneuse O. Anatomie chirurgicale de la région anale. EMC. 2009;(40-680).
14. Arigon J, Henry L, Damon H, Valette P. Radioanatomie proctologique.
15. Heusner TA, Hahn S, Hamami ME, Kim U-H, Baumeister R, Forsting M, et al. Gastrointestinal 18F-FDG accumulation on PET without a corresponding CT abnormality is not an early indicator of cancer development. *Eur Radiol.* 2009 Sep;19(9):2171–9.
16. Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental Colonic Fluorodeoxyglucose Uptake: Correlation with Colonoscopic and Histopathologic Findings¹. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):783–7.
17. Abouziied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol.* 2005 Sep;33(3):145–155; quiz 162–163.
18. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. *Eur Radiol.* 2006 May;16(5):1054–65.
19. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health.* 2012;9(6):504.
20. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer.* 2012 Nov 1;131(9):1969–82.
21. Sobhani I. Cancer anal : de l'épidémiologie au traitement [Internet]. 2002 [cited 2014 Jul 19]. Available from: http://www.bmlweb.org/delchier_024.htm
22. Vieillot S, Azria D. Prise en charge du cancer épidermoïde du canal anal. FMC-HGE; 2013.
23. Curado M., Edwards B. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publication, No. 160. [Internet]. [cited 2014 Jul 17]. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/29/11/29.11.1a.full.pdf+html>

24. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the Anal Canal. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):792–800.
25. John L, Young J. Catalog Record: Surveillance, epidemiology, and end results :... | Hathi Trust Digital Library [Internet]. 1981 [cited 2014 Jul 17]. Available from: <http://catalog.hathitrust.org/Record/000186582>
26. Cancer incidence in five continents. New York, NY: WHO.; 2009.
27. Doll R, Parkin, D. Maxwell, International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents 8. 8. Lyon; 2002.
28. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol*. 1994 Apr 15;139(8):772–80.
29. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2012 Mar 1;130(5):1168–73.
30. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pålman L. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand*. 1989 Mar;155(3):191–7.
31. Robinson D, Coupland V, Møller H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):527–31.
32. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2012 Mar 1;130(5):1168–73.
33. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975–2002. *Br J Cancer*. 2006 Jul 3;95(1):87–90.
34. Cress RD, Holly EA. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999. *Prev Med*. 2003 May;36(5):555–60.
35. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A-M, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-Related Anal Cancer Remains Increased Despite Long-Term Combined Antiretroviral Treatment: Results From the French Hospital Database on HIV. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4360–6.

36. Martin FT, Kavanagh D, Waldron R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *The Surgeon*. 2009 Aug;7(4):232–7.
37. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. 1992 Jun;140(6):1345–55.
38. Abramowitz L, Jacquard A-C, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):433–9.
39. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
40. Howley PM. On Human Papillomaviruses. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23;315(17):1089–90.
41. Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson DI. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. *Am J Clin Pathol*. 1989 Jul;92(1):16–21.
42. Williams GR, Lu QL, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Properties of HPV-positive and HPV-negative anal carcinomas. *J Pathol*. 1996 Dec;180(4):378–82.
43. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1626–36.
44. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2823.
45. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV Epidemic on the Incidence Rates of Anal Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1591–8.
46. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1152–9.

47. Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):467–75.
48. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):270–80.
49. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):S5–S10.
50. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):281–8.
51. Ajani JA. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914.
52. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2040–9.
53. Greene F, Page D, Fleming I, et als. *AJCC Cancer Staging Manual* American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York: Springer-Verlag [Internet]. 2002 [cited 2014 Jul 5]. Available from:
http://books.google.fr/books/about/AJCC_Cancer_Staging_Manual.html?id=QqMswTHt7CgC&redir_esc=y
54. Adam C, Petit T. *Memento de pathologie*. 2006. p. :105–9.
55. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*. 1995 Feb;38(2):146–51.
56. Lobry C, Abramowitz L. Lésions prénéoplasiques de l’anus. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie*, 9-084-E-10, 2010.

57. Monsonego J. Cancer anal et papillomavirus humains : une pathologie en miroir de celle du cancer du col utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010 Apr;38(4):250–4.
58. Glynne-Jones R, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.013>.
59. Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Begum R, Cunningham D, Northover J, et al. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *J Clin Oncol* 2012;30 (abstarct 4004).
60. Hong T, Chin JY, Wo JY. Anal cancer: current and future treatment strategies. *Gastrointest Cancer Targets Ther*. 2013 Jan;19.
61. Saboo SS, Zukotynski K, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya N. Anal carcinoma: FDG PET/CT in staging, response evaluation, and follow-up. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):728–35.
62. Grigsby PW. FDG-PET/CT: New horizons in anal cancer. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 May;33(5):456–8.
63. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, Sadeghi R, Ayati N, Giovanella L. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose in Detecting Locoregional Nodal Involvement in Patients with Anal Canal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci World J*. 2014;2014:1–11.
64. Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, Henriksen BM, Nielsen MB, Engelholm SA. Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):134–41.
65. Winton E de, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, Hogg A, Milner A, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):693–700.
66. Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer — is it worth doing? *Clin Radiol*. 2012 Jun;67(6):535–40.
67. Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong W-L, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol*. 2012 Aug 1;23(8):2078–82.

68. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Castellano I, Cassoni P, Ricardi U, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 1;77(1):73–8.
69. Engledow AH, Skipworth JRA, Blackman G, Groves A, Bomanji J, Warren SJ, et al. The role of ¹⁸fluoro-deoxy glucose combined position emission and computed tomography in the clinical management of anal squamous cell carcinoma. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2011 May;13(5):532–7.
70. Benson AB, Arnoletti P, Chan E. Anal Carcinoma, Version 2.2012: Featured Updates to the NCCN guidelines.
71. Krenkli M, Milia ME, Turri L, Mones E, Bassi MC, Cannillo B, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol*. 2010;5(1):10.
72. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974 Jun;17(3):354–6.
73. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010 Mar 30;102(7):1123–8.
74. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2527–39.
75. Lim F, Glynne-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2011 Nov;37(7):520–32.
76. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4344–51.

77. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, et al: Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU insquamous celle carcinoma of the anus: Results of ACT II. *J Clin Oncol* 30, S15, 2012 (abstr 4004).
78. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard J-P, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, et al. Induction Chemotherapy and Dose Intensification of the Radiation Boost in Locally Advanced Anal Canal Carcinoma: Final Analysis of the Randomized UNICANCER ACCORD 03 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1941–8.
79. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, Levy A, Delarochefordiere A, Martel-Lafay I, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol*. 2013 Nov 1;24(11):2834–8.
80. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):675–80.
81. Konski A, Garcia M, John M, Krieg R, Pinover W, Myerson R, et al. Evaluation of Planned Treatment Breaks During Radiation Therapy for Anal Cancer: Update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Sep;72(1):114–8.
82. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol*. 2013 May;86(1):27–33.
83. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, et al. Two-year outcomes of RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29 Suppl 4:368.
84. Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3342–51.
85. Theodore S. Hong, Jennifer L.Pretz. ACR Appropriateness Criteria®-Anal Cancer

Expert Panel on Radiation Oncology-Rectal/Anal Cancer. 2014 Feb;

86. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):720–5.
87. Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal Resection for Anal Cancer: Dis Colon Rectum. 2008 Oct;51(10):1495–501.
88. Rouquie D, Lasser P, Castaing M, Boige V, Goéré D, Pignon J-P, et al. [Complete (R0) resection is the only valid prognostic factor in abdominoperineal resection for recurrent cancer of the anal canal (a consecutive series of 95 patients)]. *J Chir (Paris)*. 2008 Aug;145(4):335–40.
89. Blumetti J, Bastawrous A. Epidermoid Cancers of the Anal Canal: Current Treatment. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 May;22(02):077–83.
90. John Libbey Eurotext - Hépatogastro & Oncologie Digestive - Echographie endo-anale et cancer du canal anal [Internet]. [cited 2014 Oct 11]. Available from: http://www.jle.com/en/revues/hpg/e-docs/echographie_endo_anale_et_cancer_du_canal_anal_150328/article.phtml?tab=texte
91. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):1075–84.
92. Deutsch E. Cancer du canal anal (cancer de l'anus). *Cancerologie digestive TN*, editor. *Thesaurus National de Cancerologie Digestive*, 2010. p. 1-12.
93. Warburg, O., Posener, K., and Negelein, E. (1924). Ueber den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Z.* 152, 309-344.
94. Kubota K, Kubota R, Yamada S. FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1993 Mar;34(3):419–21.
95. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):181–200.
96. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M, et al. Assessing the impact of

FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):376–82.

97. Mistrangelo M, Lesc A. PET-CT in Anal Cancer: Indications and Limits. In: Misciagna S, editor. *Positron Emission Tomography - Recent Developments in Instrumentation, Research and Clinical Oncological Practice* [Internet]. InTech; 2013 [cited 2014 Oct 12]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/positron-emission-tomography-recent-developments-in-instrumentation-research-and-clinical-oncological-practice/pet-ct-in-anal-cancer-indications-and-limits>
98. Bannas P, Weber C, Adam G, Frenzel T, Derlin T, Mester J, et al. Contrast-Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging and Radiotherapy Planning in Patients With Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Oct;81(2):445–51.
99. Iagaru A, Kundu R, Jadvar H, Nagle D. Evaluation by 18F-FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma. *Hell J Nucl Med.* 2009 Apr;12(1):26–9.
100. Anderson C, Koshy M, Staley C, Esiashvili N, Ghavidel S, Fowler Z, et al. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sep 1;69(1):155–62.
101. Valk P, BAILEY dl, TOWNSEND dw, maisey MN. *Positron emission tomography. Basic science and clinical practice.* London: Springer-Verlag;2003.
102. Vercellino L, Montravers F, de Parades V, Huchet V, Kerrou K, Bauer P, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb;26(2):201–10.
103. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med.* 2006 Feb 2;354(5):496–507.
104. Maisonobe J-A, Garcia CA, Necib H, Vanderlinden B, Hendlisz A, Flamen P, et al. Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jan;40(2):166–74.
105. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in Clinical PET/CT Operations: Results of an International Survey of Active PET/CT Users. *J Nucl Med.* 2011 Feb 1;52(2):303–10.
106. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving

- Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med.* 2009 May 1;50(Suppl_1):122S–150S.
107. De Langen AJ, Vincent A, Velasquez LM, van Tinteren H, Boellaard R, Shankar LK, et al. Repeatability of ¹⁸F-FDG Uptake Measurements in Tumors: A Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2012 May 1;53(5):701–8.
108. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *J Nucl Med.* 2012 Jan 1;53(1):4–11.
109. Soussan M, Chouahnia K, Maisonobe J-A, Boubaya M, Eder V, Morère J-F, et al. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 May;40(5):668–76.
110. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, Weerasuriya DK, Quon A, Le Q-T, et al. Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012 Jan;13(1):52–8.
111. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET-CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. 853-863.
112. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging Off J Inst Clin PET.* 1999 May;2(3):159–71.
113. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med.* 2009 May 1;50(Suppl_1):11S–20S.
114. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of (¹⁸)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2004 May;45(5):784–8.
115. Capirci C, Rubello D, Pasini F, Galeotti F, Bianchini E, Del Favero G, et al. The Role of Dual-Time Combined ¹⁸-Fluorideoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in the Staging and Restaging Workup of Locally Advanced Rectal Cancer, Treated With Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Surgery. *Int J Radiat Oncol.* 2009

Aug;74(5):1461–9.

116. Maffione AM, Grassetto G, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D. Quantitative PET factors predictive of the response to therapy in solid tumors: which is the best? *Clin Nucl Med*. 2014 Feb;39(2):160–3.

117. Belhocine T, Thille A, Fridman V, Albert A, Seidel L, Nickers P, et al. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):90–7.

118. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):907–13.

119. Orlacchio A, Schillaci O, Gaspari E, Della Gatta F, Danieli R, Bolacchi F, et al. Role of [18F]-FDG-PET/MDCT in evaluating early response in patients with Hodgkin's lymphoma. *Radiol Med (Torino)*. 2012 Oct;117(7):1250–63.

120. Day FL, Link E, Ngan S, Leong T, Moodie K, Lynch C, et al. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy. *Br J Cancer*. 2011 Aug 9;105(4):498–504.

121. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, Schulick RD, Choti MA, Wahl RL, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2007 Aug;11(8):961–969; discussion 969.

122. Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Capirci C, Chondrogiannis S, et al. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;40(6):853–64.

123. Maffione AM, Ferretti A, Chondrogiannis S, Rampin L, Marzola MC, Grassetto G, et al. Proposal of a new 18F-FDG PET/CT predictor of response in rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy and comparison with PERCIST criteria. *Clin Nucl Med*. 2013 Oct;38(10):795–7.

124. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1583–93.

125. Dedemadi G, Wexner SD. Complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer: to operate or not to operate? *Dig Dis Basel Switz.* 2012;30 Suppl 2:109–17.
126. Laffon E, Adhoute X, de Clermont H, Marthan R. Is liver SUV stable over time in ¹⁸F-FDG PET imaging? *J Nucl Med Technol.* 2011 Dec;39(4):258–63.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

APPORT DU TEP-SCANNER AU 18F-FDG DANS L'ÉVALUATION POST-THERAPEUTIQUE DU CARCINOME EPIDERMOÏDE DU CANAL ANAL A PROPOS D'UNE SERIE DE 87 PATIENTS

Objectifs de l'étude: Evaluer la relation entre la réponse métabolique en TEP scanner au 18F-fluorodésoxyglucose et les survies spécifique et sans récurrence.

Matériels & Methodes : 87 patients avec un carcinome épidermoïde du canal anal prouvé histologiquement ont été inclus de façon rétrospective dans cette étude multicentrique. La stadification tumorale initiale était établie à partir de l'examen clinique, du scanner thoraco-abdomino-pelvien et de l'IRM pelvienne. Tous les patients ont eu un TEP-scanner après le traitement (entre mars 2008 et janvier 2014) et 56 ont également bénéficié d'un TEP avant traitement. Tous les patients étaient traités par radio-chimiothérapie concomitante et bénéficiaient d'un suivi clinique régulier d'évaluation post- thérapeutique. Les corrélations entre la réponse métabolique du TEP et les survies sans récurrence et spécifique ont été estimées avec la méthode de Kaplan- Meier. Le test du Log-rank a été utilisé pour mettre en évidence les différences significatives de survie entre les différentes strates.

Resultats : 43 patients étaient T1 ou T2 (49%), 44 étaient T3 ou T4 (51%), 38 patients étaient N0 (44%), 49 patients N+ (56%), 5 patients étaient M1 (6%). Le suivi médian était de 25 mois (minimum 2 mois et maximum 76 mois).

Au total, 25 patients (29%) ont présenté une rechute: locale pour 9 d'entre eux (10%), à distance pour 12 (14%) et locale et à distance chez 4 patients (4,6%).

Sur l'ensemble des patients récidivants, 12 sont toujours en vie, 8 en rémission complète et 4 avec une atteinte tumorale évolutive. Le TEP-scanner au 18F-FDG a été réalisée entre 2 et 8 mois après la fin de la radio-chimiothérapie (médiane de 4 mois) et détectait 23 des 25 (92%) cas de progression clinique (locale et à distance).

13 patients sont décédés pendant notre étude: 1 de rechute locale anale et 12 d'atteinte métastatique à distance.

Le TEP-scanner ne montrait pas de fixation anormale (=réponse métabolique complète, RC) chez 55 patients (63%). La persistance d'une fixation anormale était observée chez 32 patients (37%) : 15 au niveau du site tumoral initial (17%), 14 à distance (ganglions et/ou métastases) (16%) et 3 locale et à distance (3%).

La survie spécifique à 2 ans était de 100% chez les patients avec une réponse métabolique complète versus 59% chez les patients avec persistance de fixation anormale ($P < 0,0001$). Les survies sans progression à 2 ans avec RC versus non- RC étaient respectivement de 96% et 28% ($p < 0,0001$).

Conclusion : Il s'agit à ce jour de la première étude multicentrique française démontrant qu'une réponse métabolique complète en TEP scanner au 18F-FDG dans l'évaluation thérapeutique du cancer du canal anal est très significativement associée aux survies spécifique et sans récurrence. Ces résultats sont concordants avec ceux de précédentes études. Un TEP-scanner en post-traitement pourrait ainsi être recommandé dans la prise en charge des patients atteints de cancer du canal anal.

Mots Clés : TEP-scanner au 18F-FDG, cancer canal anal, valeur pronostique, SUV max

THE IMPACT OF 18F-FDG PET/CT IN THE EVALUATION OF ANAL CARCINOMA TREATED BY CHEMORADIATION THERAPY.

Aim of the study: evaluate the response to therapy for anal carcinoma using imaging with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography (FDG-PET/CT) and compare metabolic response with patient outcome.

Materials & Methods: 87 patients with positive biopsy for anal carcinoma were involved in a retrospective multicenter study. Staging was established on clinical examination and CT or MR imaging. All patients underwent a post-treatment FDG PET/CT (between march 2008 and january 2014) and 56 had a pretreatment PET/CT. The treatment was concurrent radiochemotherapy. After treatment, a clinical examination was performed routinely for all patients. The correlation between PET/CT qualitative metabolic response and progression-free survival and cause-specific survival was calculated using the Kaplan-Meier method.

Results : patient staging : 40 patients with T1 or T2 (46%), 43 patients with T 3 or T4(49%), 38 patients with N0 (44%), 49 patients with N+ (56%), 5 patients with M1(6%). Median follow-up was 25 months (range, 2-76 months).Overall, 25 patients (29%) presented a recurrence : locally for 9 of them (10%), at distance or 12 (14%), and for 4 locally and distant recurrence (4,6%). Among patients with recurrence, 12 are currently alive.FDG-PET was performed between 2-8 months (mean 4 months) after therapy completion and detected 23 of 25 (92%) cases of clinical progression (local and distant).Thirteen patients (15%) died during our study : 1 with a local recurrence, 12 with metastatic anal carcinoma.FDG-PET/CT did not show abnormal FDG uptake (=complete metabolic response) in 55 patients (63%). Persistant abnormal FDG uptake (partial metabolic response) was observed in 32 patients (37%) : 15 in the initial anal tumor site (17%), 14 at distance (nodes or metastases) (16%) and 3 locally and distant abnormal uptake (3%). The 2-year cause specific survival rate was 100% for patients with a complete response (CR) versus 59% for patients with a post-treatment FDG-PET/CT with abnormal uptake (P<0,0001). The 2-year progression-free survival for patients with CR versus non-CR was 96% and 28% respectively (p<0,0001).

Conclusion: This is the first consequent french mulicentric study to date demonstrating that complete metabolic response on post-treatment FDG-PET/CT is highly predictive of increased progression-free and cause-specific survival. Moreover, those results agree with previous studies. So, a systematic post-treatment FDG PET/CT could be recommended in management of patients with anal carcinoma.

