



**HAL**  
open science

# Surimpression par curiethérapie haut débit de dose du cancer du canal anal

Alexander Falk

► **To cite this version:**

Alexander Falk. Surimpression par curiethérapie haut débit de dose du cancer du canal anal. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01213611

**HAL Id: dumas-01213611**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01213611>**

Submitted on 8 Oct 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 DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
Faculté de Médecine

---

**THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE**  
POUR LE  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
PAR

**Alexander FALK**

Né le 16 avril 1987 à Marseille

DISCIPLINE : ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIE

**SURIMPRESSION PAR CURIETHÉRAPIE HAUT DÉBIT DE DOSE  
DU CANCER DU CANAL ANAL**

SOUTENUE ET PRÉSENTÉE PUBLIQUEMENT  
A NICE LE 31 OCTOBRE 2014

Devant le jury composé de

Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Monsieur le Professeur Jean-Pierre GERARD

Monsieur le Professeur Olivier GUERIN

Madame le Docteur Karen BENEZERY

Monsieur le Docteur Eric FRANCOIS

Président du jury

Directeur de thèse

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

|   |  |
|---|--|
| <b>Doyen</b>                            | M. BAQUÉ Patrick   |
| <b>Assesseurs</b>                       | M. ESNAULT Vincent<br>M. CARLES Michel<br>Mme BREUIL Véronique |
| <b>Conservateur de la bibliothèque</b>  | Mme DE LEMOS   |
| <b>Chef des services administratifs</b> | Mme CALLEA Isabelle  |
| <b>Doyens Honoraires</b>                | M. AYRAUD Noël<br>M. RAMPAL Patrick<br>M. BENCHIMOL Daniel     |
| <b>Professeurs Honoraires</b>           |  |
| M. BALAS Daniel                         | M. LALANNE Claude-Michel                                       |
| M. BLAIVE Bruno                         | M. LAMBERT Jean-Claude   |
| M. BOQUET Patrice                       | M. LAZDUNSKI Michel  |
| M. BOURGEON André                       | M. LEFEBVRE Jean-Claude  |
| M. BOUTTÉ Patrick                       | M. LE BAS Pierre   |
| M. BRUNETON Jean-Noël                   | M. LE FICHOUX Yves   |
| Mme BUSSIERE Françoise                  | M. LOUBIERE Robert   |
| M. CHATEL Marcel                        | M. MARIANI Roger   |
| M. COUSSEMENT Alain                     | M. MASSEYEFF René  |
| M. DAR COURT Guy                        | M. MATTEI Mathieu  |
| M. DELMONT Jean                         | M. MOUIEL Jean   |
| M. DEMARD François                      | Mme MYQUEL Martine   |
| M. DOLISI Claude                        | M. OLLIER Amédée   |
| M. FREYCHET Pierre                      | M. ORTONNE Jean-Paul   |
| M. GÉRARD Jean-Pierre                   | M. SCHNEIDER Maurice   |
| M. GILLET Jean-Yves                     | M. TOUBOL Jacques  |
| M. GRELLIER Patrick                     | M. TRAN Dinh Khiem   |
| M. HARTER Michel                        | M. ZIEGLER Gérard  |
| M. INGLES AKIS Jean-André               |  |
| <b>M.C.A. Honoraire</b>                 | Mlle ALLINE Madeleine  |

### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

|     |                        |  |
|-----|------------------------|--|
| M.  | AMIEL Jean             | Urologie (52.04)   |
| M.  | BENCHIMOL Daniel       | Chirurgie Générale (53.02)                                 |
| M.  | BOILEAU Pascal         | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)            |
| M.  | DARCOURT Jacques       | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)                  |
| M.  | DESNUELLE Claude       | Biologie Cellulaire (44.03)                                |
| Mme | EULLER-ZIEGLER Liana   | Rhumatologie (50.01)                                       |
| M.  | FENICHEL Patrick       | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)    |
| M.  | FUZIBET Jean-Gabriel   | Médecine Interne (53.01)                                   |
| M.  | GASTAUD Pierre         | Ophthalmologie (55.02)                                     |
| M.  | GILSON Éric            | Biologie Cellulaire (44.03)                                |
| M.  | GRIMAUD Dominique      | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)        |
| M.  | HASSEN KHODJA Reda     | Chirurgie Vasculaire (51.04)                               |
| M.  | HÉBUTERNE Xavier       | Nutrition (44.04)  |
| M.  | HOFMAN Paul            | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)                |
| M.  | LACOUR Jean-Philippe   | Dermato-Vénérologie (50.03)                                |
| Mme | LEBRETON Élisabeth     | Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04) |
| M.  | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)                |
| M.  | MOUROUX Jérôme         | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)           |
| M.  | PAQUIS Philippe        | Neurochirurgie (49.02)                                     |
| M.  | PRINGUEY Dominique     | Psychiatrie d'Adultes (49.03)                              |
| M.  | QUATREHOMME Gérald     | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)               |
| M.  | ROBERT Philippe        | Psychiatrie d'Adultes (49.03)                              |
| M.  | SANTINI Joseph         | O.R.L. (55.01)   |
| M.  | THYSS Antoine          | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)                        |
| M.  | VAN OBERGHEN Emmanuel  | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)                  |

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

|     |                    |   |
|-----|--------------------|---|
| M.  | BAQUE Patrick      | Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)               |
| M.  | BATT Michel        | Chirurgie Vasculaire (51.04)                        |
| M.  | BÉRARD Étienne     | Pédiatrie (54.01)                                   |
| M.  | BERNARDIN Gilles   | Réanimation Médicale (48.02)                        |
| M.  | BONGAIN André      | Gynécologie-Obstétrique (54.03)                     |
| Mme | CRENESSE Dominique | Physiologie (44.02)                                 |
| M.  | DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)             |
| M.  | DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03)                      |
| M.  | ESNAULT Vincent    | Néphrologie (52-03)                                 |
| M.  | FERRARI Émile      | Cardiologie (51.02)                                 |
| M.  | GIBELIN Pierre     | Cardiologie (51.02)                                 |
| M.  | GUGENHEIM Jean     | Chirurgie Digestive (52.02)                         |
| Mme | ICHAÏ Carole       | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |

|     |                        |  |
|-----|------------------------|--|
| M.  | LONJON Michel          | Neurochirurgie (49.02)                         |
| M.  | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01)                            |
| M.  | MARTY Pierre           | Parasitologie et Mycologie (45.02)             |
| M.  | MOUNIER Nicolas        | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)            |
| M.  | PADOVANI Bernard       | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)        |
| M.  | PAQUIS Philippe        | Neurochirurgie (49.02)                         |
| Mme | PAQUIS Véronique       | Génétique (47.04)                              |
| M.  | RAUCOULES-AIMÉ Marc    | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique      | Hématologie (47.01)                            |
| M.  | ROSENTHAL Eric         | Médecine Interne (53.01)                       |
| M.  | SCHNEIDER Stéphane     | Nutrition (44.04)                              |
| M.  | THOMAS                 | Neurologie (49.01)                             |
| M.  | TRAN Albert            | Hépatogastro-entérologie (52.01)               |

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

|      |                           |   |
|------|---------------------------|---|
| M.   | ALBERTINI Marc            | Pédiatrie (54.01)   |
| Mme  | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04)                                   |
| M.   | BAHADORAN Philippe        | Cytologie et Histologie (42.02)                           |
| M.   | BAQUÉ Patrick             | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)                     |
| M.   | BARRANGER Emmanuel        | Gynécologie Obstétrique (54.03)                           |
| M.   | BENZRI Emmanuel           | Chirurgie Générale (53.02)                                |
| Mme  | BLANC-PEDEUTOUR Florence  | Cancérologie – Génétique (47.02)                          |
| M.   | BREAUD Jean               | Chirurgie Infantile (54-02)                               |
| Mlle | BREUIL Véronique          | Rhumatologie (50.01)                                      |
| M.   | CANIVET Bertrand          | Médecine Interne (53.01)                                  |
| M.   | CARLES Michel             | Anesthésiologie Réanimation (48.01)                       |
| M.   | CASSUTO Jill-Patrice      | Hématologie et Transfusion (47.01)                        |
| M.   | CHEVALLIER Patrick        | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)                   |
| Mme  | CHINETTI Guilla           | Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)                    |
| M.   | DUMONTIER Christian       | Chirurgie plastique                                       |
| M.   | FERRERO Jean-Marc         | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| M.   | FOURNIER Jean-Paul        | Thérapeutique (48-04)                                     |
| M.   | FREDENRICH Alexandre      | Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)  |
| Mlle | GIORDANENGO Valérie       | Bactériologie-Virologie (45.01)                           |
| M.   | GUÉRIN Olivier            | Gériatrie (48.04)   |
| M.   | HANNOUN-LEVI Jean-Michel  | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| M.   | IANNELLI Antonio          | Chirurgie Digestive (52.02)                               |
| M.   | JOURDAN Jacques           | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)          |
| M.   | LEVRAUT Jacques           | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)       |
| M.   | PASSERON Thierry          | Dermato-Vénérologie (50-03)                               |
| M.   | PICHE Thierry             | Gastro-entérologie (52.01)                                |
| M.   | PRADIER Christian         | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M.   | ROGER Pierre-Marie        | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)       |
| M.   | ROHRLICH Pierre           | Pédiatrie (54.01)   |
| M.   | RUIMY Raymond             | Bactériologie-virologie (45.01)                           |
| Mme  | SACCONI Sabrina           | Neurologie (49.01)  |
| M.   | SADOUL Jean-Louis         | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)  |
| M.   | STACCINI Pascal           | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)          |
| M.   | THOMAS Pierre             | Neurologie (49.01)  |
| M.   | TROJANI Christophe        | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)         |
| M.   | VENISSAC Nicolas          | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)          |

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

|    |                       |                   |
|----|-----------------------|-------------------|
| M. | SAUTRON Jean-Baptiste | Médecine Générale |
|----|-----------------------|-------------------|

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

|      |                          |  |
|------|--------------------------|--|
| Mme  | ALUNNI-PERRET Véronique  | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)             |
| M.   | AMBROSETTI Damien        | Cytologie et Histologie (42.02)                          |
| Mme  | BANNWARTH Sylvie         | Génétique (47.04)  |
| M.   | BENOLIEL José            | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)                |
| Mme  | BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03)                                      |
| Mme  | BUREL-VANDENBOS Fanny    | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)              |
| M.   | DELOTTE Jérôme           | Gynécologie-Obstétrique (54.03)                          |
| M.   | DOGLIO Alain             | Bactériologie-Virologie (45.01)                          |
| M.   | FOSSE Thierry            | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)                  |
| M.   | GARRAFFO Rodolphe        | Pharmacologie Fondamentale (48.03)                       |
| Mme  | GIOVANNINI-CHAMI Lisa    | Pédiatrie (54.01)  |
| Mme  | HINAULT Charlotte        | Biochimie et biologie moléculaire (44.01)                |
| Mlle | LANDRAUD Luce            | Bactériologie-Virologie (45.01)                          |
| Mme  | LEGROS Laurence          | Hématologie et Transfusion (47.01)                       |
| Mme  | MAGNIÉ Marie-Noëlle      | Physiologie (44.02)                                      |
| Mme  | MOCERI Pamela            | Cardiologie (51.02)                                      |
| Mme  | MUSSO-LASSALLE Sandra    | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)              |
| M.   | NAÏMI Mourad             | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)                |
| M.   | PHILIP Patrick           | Cytologie et Histologie (42.02)                          |
| Mme  | POMARES Christelle       | Parasitologie et mycologie (45.02)                       |
| Mlle | PULCINI Céline           | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)      |
| M.   | ROUX Christian           | Rhumatologie (50.01)                                     |
| M.   | TESTA Jean               | Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M.   | TOULON Pierre            | Hématologie et Transfusion (47.01)                       |

## PROFESSEURS ASSOCIÉS

|     |                   |                                   |
|-----|-------------------|-----------------------------------|
| M.  | HOFLIGER Philippe | Médecine Générale                 |
| Mme | POURRAT Isabelle  | Médecine Générale                 |
| M.  | PRENTKI Marc      | Biochimie et Biologie Moléculaire |

## MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

|     |                  |                                   |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| Mme | CHATTI Kaouthar  | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M.  | DARMON David     | Médecine Générale                 |
| M.  | GARDON Gilles    | Médecine Générale                 |
| Mme | MONNIER Brigitte | Médecine Générale                 |
| M.  | PAPA Michel      | Médecine Générale                 |

## PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

|     |                           |                                   |
|-----|---------------------------|-----------------------------------|
| M.  | BERTRAND François         | Médecine Interne                  |
| M.  | BROCKER Patrice           | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M.  | CHEVALLIER Daniel         | Urologie                          |
| Mme | FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M.  | QUARANTA Jean-François    | Santé Publique                    |

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler et échanger avec vous lors de mon passage en gastro-entérologie. J'espère pouvoir collaborer de nouveau avec vous par le futur.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Si je soutiens cette thèse c'est grâce à vous qui m'avez donné la passion de la radiothérapie. Je suis très fier d'apprendre et de travailler à vos côtés, vous savez indéniablement partager votre expérience comme le veut la tradition du compagnonnage médical. Merci pour votre accompagnement de ce travail de thèse et pendant mon internat.

A Monsieur le Professeur Olivier GUERIN

Je suis très heureux et honoré que tu fasses parti de mon jury de thèse. Il était difficilement envisageable que tu n'en fasses pas partie après toutes ces années où tu m'as suivi. Je suis persuadé que nous travaillerons ensemble au croisement de nos disciplines et que j'aurai l'occasion de pouvoir suivre tes enseignements.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre GERARD

Merci pour vos apprentissages cliniques qui permettent de revenir aux fondamentaux essentiels de l'oncologie et des techniques de radiothérapie. C'est un grand honneur que vous ayez accepté de participer à ce jury.

A Madame le Docteur Karen BENEZERY

Merci de participer au jury de cette soutenance, tu fais partie des personnes qui comptent énormément pour moi. Ton partage, ta gentillesse et ta bonne humeur permanente ont contribué à mon choix de carrière.

A Monsieur le Docteur Eric FRANCOIS

J'apprécie énormément votre partage d'expérience et l'attention que vous portez à vos jeunes élèves. Je suis très honoré et heureux que vous ayez accepté de juger mon travail. Merci pour votre perpétuel motivation à nous faire avancer.

A Coralie, mon amour, qui m'accompagne dans ma vie avec un soutien incroyable. Sans toi rien ne serait possible.

A mes grands-parents, Gladys et Joseph, qui ont largement contribué à mon éducation et ma réussite avec tellement d'amour et de bienveillance, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

A mes parents, Joël et Minh, pour leur amour et leur soutien tout au long de ma vie.

A mon oncle, Laurent, pour ton amour, amitié et aide tout au long de mes études.

A ma sœur, Natesa, même si tu ne peux pas être là pour ma soutenance, sache que tu représentes tout à mes yeux et que je suis très fier de toi.

Au Pr. Antoine Thyss, pour m'avoir initié et fait aimer la cancérologie.

Au Dr. Marie-Eve Chand, pour ton partage précis en radiothérapie/curiethérapie mais tellement humain.

Au Dr. Adel Courdi, pour nous avoir donné un idéal à atteindre en tant que radiothérapeute. Une rigueur scientifique associée à une sagesse et une écoute à toutes épreuves

Au Dr. Jérôme Doyen, pour ta patience, ton aide et tes connaissances incroyables. Tu sais apprendre et partager sans compter ton temps. J'espère vraiment que l'on continuera de travailler ensemble, je suis persuadé qu'une grande carrière scientifique t'attend.

Au Dr. Juliette Thariat, pour tes enseignements, ta stimulation et ta confiance dans le monde des statistiques et des publications.

Au Dr. Axel Leysalle pour m'avoir aidé à faire mon choix d'internat et pour ton partage de connaissances.

Au Dr. Pierre-Yves Bondiau, pour vos enseignements.

Aux Drs. Philippe Follana et Jérôme Barrière, pour votre aide à mes débuts et votre amitié.

Aux Drs. Borchiellini, Gastaud, Hébert, Peyrade, Saada, Mari pour votre avoir contribué à mon apprentissage de la cancérologie et votre gentillesse.

Au Pr. Hebuterne et aux Drs. Arab, De Galleani, Evesque, Gelsi, Filippi pour m'avoir permis de découvrir la gastro-entérologie.

Au noyau dur (sans ordre de préférence !) : **Marie**, pour ces nombreuses années d'amitiés et un soutien mutuel sans faille. **Nico** Pardal l'homme-ours au cœur en sucre. **Mik** alias Michel alias mike alias mickey alias moogli alias michael. **Pierre-Marie** pour toutes nos virées et ces points de vie perdus. **Mourat Arin** aka nounours pour ton énergie débordante constante. **Nico Tad** il est 20h qu'est-ce que tu fais encore là. **Paupau** « coucou !! ». **Jé** merci (ou pas) pour nos nuits parisiennes tellement paisibles. **Ad** pour tous ces moments intelligents. **Justine** pour Roxanne et tes blagues si raffinées. **Dorsa** pour notre tutorat, tes conseils médicaux avisés et nos multiples carabineries. **Baptiste** pour toutes ces petites sauteries qui dérapent. **Elo et Cyril**, mes ostéopathes préférés. **Anne**, tellement de chose à dire, merci d'être toi avec ta gentillesse et bonne humeur constante. **Marilyn**, my little english girl, merci encore de m'avoir sauvé au retour de Calvi. **Quentin**, tellement fier de la réussite de ma fillote. **Marie P**, pour ton raffinement et ta gentillesse. **Axelle**, merci de nous supporter pendant nos heures de geekerie. **Louis** D3, Dota, Ubuntu, Amazon, Hangout etc. **Tommy**, mon psychiatre traitant. **Cécile** aka Robert pour ces jolies danses sur Alien Summer. **Folco**. Merci à vous pour tous les moments extraordinaires, les voyages, les before, les after, les barbeuks, la villa, tous nos voyages et toutes ces heures de sommeil en moins. Et un merci spécial à **Francis** sans qui nos rassemblements n'auraient pas la même saveur !

A tous ceux avec qui je partage tous ces moments d'amitiés, Juliette, Caroline, Ludo mon politicien préféré, Raph, Maud, Tristan mon ami d'enfance toujours présent, Babeth, Jérémy, Jean-Philippe, Vincent, Aurélie, Pedro pour toutes ces heures sur Dota, Faby, Charles.

Aux Berrois, Nico Vice, Marino, Julien, pour tous ces points de vie perdus

A Carabin Club, Hélène pour toutes taquineries et ta franchise, LeL et tes lélises, Pépou « non mais j'ai une gastro », Lisa, Olivv, Florine, TomTom. Pour ces moments extraordinaires, notamment les bouteilles de Vittel dans les WP. Benny, Fry, le Vietnam, les cheveux du chien, le Juan-les-pins-Nice de 5h du mat.

A JulienJul et Regis/PILF pour ces longues heures de révisions sponsorisées par Planet Sushi en D4 qui ont finalement payé.

A tous mes compagnons de route facultaire, Tulito, Alexis, Vicci, Professeur, Laure, Maxime, Romain, Clair, Ferial, Julien T.

A Barbara, notre maman qui s'occupait de nous lorsque nous étions des petits carabins.

Aux internes d'oncologie qui n'ont pas encore fait de remord, Audrey la présidente, Juliette pour notre passion pour la gastronomie mais surtout tes macarons, Romain, Nicolas, Angélique notre fille spirituelle, Caroline.

Aux co-internes avec qui j'ai passé d'excellents moments pendant ces semestres, Yohann Rouscoff le grand frère pour m'avoir appris les rouages de l'internat, Delphine/Sandrine pour avoir réussi à me supporter 1 an, Hannah pour nos premiers pas ensemble, Sadal pour tous ces bons moments de franche rigolade, Laura, Anna, Sonia pour nos moments de soutien, Ophélie mariée au CHU, Anne-Claire, Charles, Clélia non je n'achèterai pas de bague, Alexandra la dermato toujours disponible pour un avis, Clémence, Valentine, Claire (quand est ce qu'on test ce jacuzzi ?), Joseph, Cyril, Maude, Aurélie.

A l'ensemble du service de radiothérapie, Pascale, Adi, Matthieu, Julien, Aurélia, Catherine, Bastien, Laura, Karine, Régina, Fred, Sarah, Dominique, Domi, Julien, Mélissa, Claudie, Amandine, Julie, Fabien et tout particulièrement à Marion et Laurence.

A toutes les équipes soignantes ou administratives, de jour et de nuit, HDJ, HDS, B3, B4, 4B Gastro, notamment à Julie Oudin pour son soutien moral ouvert à toute heure.

A tous les patients que j'ai la chance de rencontrer ou croiser qui rendent notre métier merveilleux.

A tous ceux que j'ai pu oublier dans ces remerciements avec qui j'ai partagé des moments d'amitiés ou professionnels.

*Je dédie ce travail à mon grand-père, Joseph Falk.*

## Table des matières

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1       | Introduction .....   | 3  |
| 1.1     | Epidémiologie .....  | 3  |
| 1.1.1   | Facteurs de risque .....   | 3  |
| 1.2     | Anatomie .....   | 4  |
| 1.3     | Présentation Clinique .....  | 5  |
| 1.4     | Diagnostic .....   | 5  |
| 1.4.1   | Examen clinique .....  | 5  |
| 1.4.2   | Histologie.....  | 6  |
| 1.4.3   | Bilan d'extension .....  | 6  |
| 1.4.3.1 | Bilan locorégional.....  | 6  |
| 1.4.3.2 | Bilan à distance .....   | 6  |
| 1.4.4   | Stadification.....   | 7  |
| 2       | Traitement .....   | 8  |
| 2.1     | Historique .....   | 8  |
| 2.2     | Chirurgie .....  | 8  |
| 2.3     | Radiothérapie .....  | 9  |
| 2.3.1   | Radio-chimiothérapie.....  | 9  |
| 2.3.1.1 | Essai de l'United Kingdom Cordinating Committee on Cancer research (UKCCR) 9     |    |
| 2.3.1.2 | Essai de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10 |    |
| 2.3.2   | Technique de radiothérapie .....   | 10 |
| 2.3.2.1 | Irradiation pelvienne.....   | 10 |
| 2.3.2.2 | Surimpression ou « boost »: .....  | 10 |
| 2.3.3   | Surimpression par curiethérapie interstitielle .....                             | 11 |
| 2.3.3.1 | Principes de traitement de la curiethérapie interstitielle .....                 | 11 |
| 2.3.3.1 | Dosimétrie.....  | 13 |
| 2.3.3.2 | Bas débit de dose (BDD) .....  | 13 |
| 2.3.3.3 | Débit de dose pulsé (PDR).....   | 14 |
| 2.3.3.4 | Haut débit de dose (HDD) .....   | 14 |
| 3       | Etude réalisée.....  | 15 |
| 3.1     | Rationnel.....   | 15 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.2     | Matériel et méthode .....                            | 15 |
| 3.2.1   | Inclusion des patients.....                          | 15 |
| 3.2.2   | Caractéristiques du traitement .....                 | 16 |
| 3.2.3   | Technique de curiethérapie .....                     | 16 |
| 3.2.4   | Suivi et évaluation .....                            | 18 |
| 3.2.5   | Analyses statistiques .....                          | 18 |
| 3.3     | Résultats .....                                      | 18 |
| 3.3.1   | Caractéristiques de la population .....              | 18 |
| 3.3.2   | Résultats Cliniques .....                            | 21 |
| 3.4     | Dosimétrie .....                                     | 24 |
| 3.4.1   | Toxicités.....                                       | 25 |
| 3.4.1.1 | Toxicités aiguës .....                               | 25 |
| 3.4.1.2 | Toxicités tardives .....                             | 25 |
| 4       | Discussion.....                                      | 27 |
| 4.1     | Comparaison avec chirurgie .....                     | 27 |
| 4.2     | Comparaison avec la radiothérapie externe .....      | 27 |
| 4.3     | Comparaison avec la curiethérapie BDD .....          | 29 |
| 4.4     | Comparaison avec la curiethérapie PDR .....          | 30 |
| 4.5     | Comparaison autres séries de curiethérapie HDD ..... | 31 |
| 4.6     | Radiobiologie .....                                  | 32 |
| 4.7     | Limites de l'étude .....                             | 33 |
| 4.8     | Futur .....  | 33 |
| 5       | Conclusion.....                                      | 34 |
| 6       | Abréviations .....                                   | 40 |
| 7       | Résumé.....  | 41 |
|         | Serment d'Hippocrate .....                           | 42 |

# **1 Introduction**

## **1.1 Epidémiologie**

Le cancer du canal anal est une maladie rare avec une incidence de moins de 10 cas par million d'habitants par an en Europe [1]. Il représente 0,4% de l'ensemble des cancers dans le monde occidental[2]. Son incidence est en augmentation, avec une représentation de 1,5% des cancers digestifs en 2000[3] et 2,4% en 2014[2]. Cette variation peut s'expliquer par l'augmentation des facteurs de risque associés. Il est prédominant chez la femme avec un rapport de 4 pour 1 et chez les personnes de plus de 65 ans. L'histologie est représentée majoritairement par les carcinomes épidermoïdes (90%) puis les adénocarcinomes.

### **1.1.1 Facteurs de risque**

L'infection à Human Papilloma Virus (HPV) serait associée à la quasi-totalité de ces cancers [4]. Vingt-trois des 80 phénotypes d'HPV peuvent infecter la muqueuse anogénitale, le phénotype à haut risque 16 détecté dans 70% des cas serait le plus susceptible d'induire des cancers du canal anal [5][6]. Le schéma physiopathologique se rapprocherait de celui observé dans le cancer du col de l'utérus : lésions précancéreuses se transformant en lésions de bas grade puis haut grade, favorisées par l'immunodépression et les phénotypes de haut risque de l'HPV.

Les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur pour les greffes d'organes seraient plus à même de développer des carcinomes épidermoïdes de tout site, y compris du canal anal, en rapport avec une infection à HPV persistante.

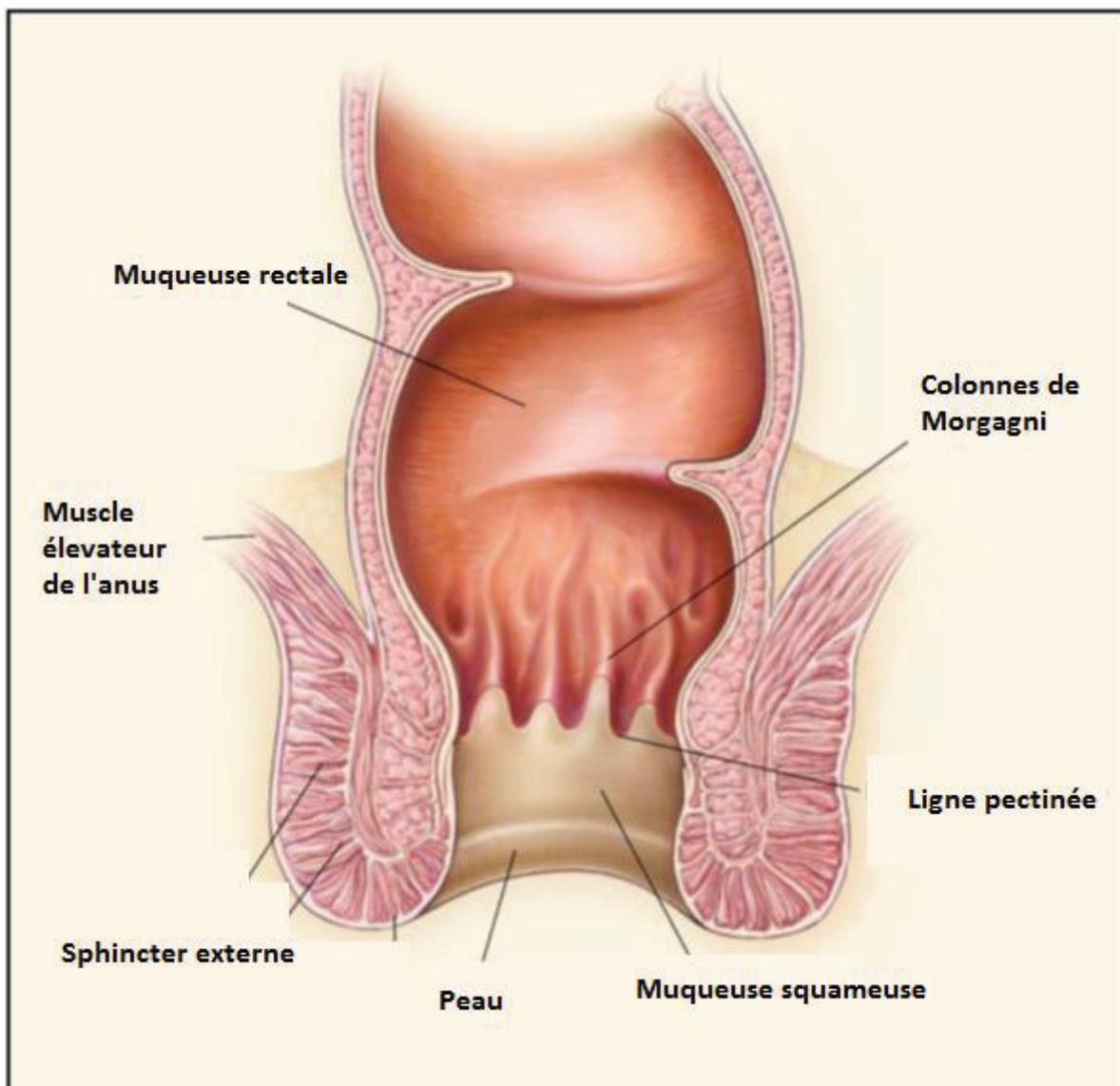
Le tabagisme a un risque relatif d'augmentation de trois quel que soit le sexe[7]. Le sevrage permettrait de diminuer le risque.

Les pratiques sexuelles sont un fort facteur de risque pour le cancer du canal anal. Les rapports anaux, notamment chez les hommes homosexuels augmentent le risque relatif de 17 fois. Les rapports sexuels multiples et les antécédents d'infections sexuellement transmissibles sont également associés.[5]

L'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est traditionnellement acceptée comme facteur de risque. Cependant il n'a pas été mis en évidence de relation directe, probablement à cause de facteurs de confusion comme la co-infection à de multiples phénotypes d'HPV ou les rapports sexuels à risque[8]. Malgré l'introduction des nouvelles thérapies antivirales, l'incidence des cancers du canal anal n'a pas diminué, au contraire. Il a été postulé que les nouvelles thérapies ont permis aux patients atteints du VIH de vivre plus longtemps et d'ouvrir une fenêtre plus importante pour la transformation en cellules malignes du canal anal.[8]

## 1.2 Anatomie

Figure 1 : Anatomie de l'anus



Le canal anal s'étend de la marge anale au niveau proximal jusqu'à la muqueuse rectale. La majorité du canal anal est limitée par la muqueuse squameuse qui s'étend jusqu'à la ligne pectinée qui peut donner des carcinomes épidermoïdes kératinisés. La zone transitionnelle est à l'origine de carcinomes épidermoïdes distaux du canal anal non kératinisés.

Le drainage lymphatique au-dessus de la ligne pectinée se fait par les vaisseaux lymphatiques hémorroïdaux supérieurs (qui suivent les vaisseaux hémorroïdaux supérieurs) vers les ganglions mésentériques inférieurs, et latéralement le long des vaisseaux hémorroïdaux moyens et des vaisseaux hémorroïdaux inférieurs vers les ganglions iliaques internes. Le drainage lymphatique du canal anal au-dessous de la ligne pectinée peut s'effectuer en direction céphalique ou latérale, mais il est surtout orienté vers les ganglions inguinaux.

### **1.3 Présentation Clinique**

La plupart des patients présentant un cancer du canal anal sont diagnostiqués devant des rectorragies présentes dans 45% des cas. Le diagnostic peut être retardé car ce symptôme peut être minimisé et relié à des hémorroïdes par argument de fréquence. Une douleur et une sensation de lourdeur abdominale est présente chez 30% des patients. Vingt pour cent des patients sont totalement asymptomatiques au moment du diagnostic. [9]

### **1.4 Diagnostic**

#### **1.4.1 Examen clinique**

L'examen clinique repose sur l'interrogatoire à la recherche des différents facteurs de risque et sur la symptomatologie pouvant faire évoquer le diagnostic. Le toucher rectal est le geste permettant d'évoquer le diagnostic et d'évaluer l'extension de la maladie, si besoin aidé d'un anoscope. Il permet l'évaluation précise de la lésion dans sa dimension en hauteur, sa circonférence, sa distance par rapport à la marge anale, aux muscles releveurs de l'anus, de l'infiltration des plans sphinctériens et du caractère infiltrant, bourgeonnant ou ulcéré [10]. Si l'examen est douloureux, il peut se réaliser sous anesthésie générale. Il faut dans tous les cas réaliser un schéma daté et signé pour permettre de comparer l'évolution et d'aider à cibler le traitement.

Il faut également apprécier l'extension locorégionale et à distance par la palpation des aires ganglionnaires inguinales et sus-claviculaires. L'interrogatoire recherchera des points d'appel osseux et neurologiques.

#### **1.4.2 Histologie**

La certitude diagnostique repose sur la biopsie réalisée généralement sous anesthésie locale mais pouvant être réalisée sous anesthésie générale. L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic. Le carcinome épidermoïde est le type le plus fréquent, représentant 80% des cancers de l'anus en France[11]. Il se développe à partir de l'épithélium transitionnel malpighien non kératinisé. Les autres histologies sont l'adénocarcinome et les tumeurs neuroendocrines. De façon exceptionnelle, on peut observer des tumeurs mésoenchymateuses.

#### **1.4.3 Bilan d'extension**

##### **1.4.3.1 Bilan locorégional**

Le bilan d'extension locorégional comprend une écho-endoscopie ano-rectale et/ou une IRM pelvienne. Ces examens permettent de préciser la position, la hauteur, la circonférence, l'envahissement des sphincters de la tumeur et la recherche d'adénopathies de la gaine périrectale. En cas d'adénopathie inguinale, une échographie peut être proposée pouvant être complétée d'une cytoponction pour confirmer cytologiquement une atteinte ganglionnaire.

##### **1.4.3.2 Bilan à distance**

Le bilan d'extension de référence à la recherche de métastase est le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) incluant toutes les aires ganglionnaires (notamment sus-claviculaires). La tomographie par émission de positons (TEP) couplée à un scanner TAP peut également être proposée, permettant un upstaging dans environ 1/5<sup>ème</sup> des cas et ayant un impact sur le traitement par irradiation dans 16% des cas[12].

Le dosage du marqueur SCC est également réalisé au diagnostic pour permettre de dépister une éventuelle récurrence dans le suivi après traitement. Une prescription de sérologie VIH est systématiquement proposée au patient.

#### 1.4.4 Stadification

La classification TNM de l' « Union for International Cancer Control » 2007 est utilisée pour classer (tableau 1) le cancer et la classification selon l'American Joint Committee on Cancer (tableau 2) la maladie[13].

**Tableau 1 : Classification TNM**

| <b>T - Tumeur primitive</b> |   |
|-----------------------------|---|
| Tx                          | Tumeur primitive non évaluable                                  |
| Tis                         | Tumeur in situ  |
| T1                          | Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T2                          | Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension           |
| T3                          | Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension                     |
| T4                          | Tumeur envahissant un ou plusieurs organes de voisinage         |
| <b>N – Ganglion</b>         |   |
| Nx                          | Envahissement ganglionnaire non évaluable                       |
| N0                          | Pas d'adénopathie régionale métastatique                        |
| N1                          | Adénopathies régionales périrectales                            |
| N2                          | Adénopathies unilatérales iliaques internes et/ou inguinales    |
| N3                          | Adénopathies inguinales et/ou iliaques internes bilatérales     |
| <b>M – Métastase</b>        |   |
| Mx                          | Atteinte métastatique à distance non évaluable                  |
| M0                          | Pas de métastase à distance                                     |
| M1                          | Métastase à distance  |

**Tableau 2 : Stadification de la maladie selon l'AJCC**

| Stade | T      | N      | M   |
|-------|--------|--------|-----|
| 0     | Tis    | N0     | M0  |
| I     | T1     | N0     | M0  |
| II    | T2-3   | N0     | M00 |
| IIIA  | T1-3   | N1     | M0  |
|       | T4     | N0     | M0  |
| IIIB  | T4     | N1     | M0  |
| IV    | Tout T | N2, N3 | M0  |
|       | Tout T | Tout N |     |
| IV    |        |        |     |

## **2 Traitement**

### **2.1 Historique**

Le traitement historique du carcinome épidermoïde du canal anal est chirurgical avec amputation abdominopérinéale[14]. Le caractère délétère de ce traitement a poussé à chercher des nouvelles thérapeutiques conservatrices par radiothérapie dans les années 1980 [14][15] avec des taux de survie similaires : 70% pour les tumeurs localisées, 50% pour les cancers avec atteinte ganglionnaire. Des nouvelles modalités de radio-chimiothérapie ont été mises en œuvre pour obtenir un meilleur contrôle local et de survie, notamment dans les maladies avancées.

### **2.2 Chirurgie**

La technique chirurgicale d'amputation abdomino-périnéale a été décrite pour la première fois il y a plus de 100 ans[16]. Elle consiste en une exérèse large de la peau périnéale, de l'anus et de son appareil sphinctérien, du rectum et de la totalité du mésorectum [17] avec colostomie définitive. Elle n'est plus indiquée en première intention sauf en cas de contre-indication à la radiothérapie ou une récurrence/masse résiduelle après radio-chimiothérapie.

## **2.3 Radiothérapie**

Les premiers essais de traitement conservateur ont eu lieu dans les années 1960[18]. La radiothérapie s'est rapidement imposée devant la morbidité du traitement chirurgical dans les années 1980 [15,19]. La radiothérapie exclusive permet des contrôles locaux à 5 ans de 50% [20] pour les tumeurs localisées ou localement avancées. Elle est recommandée en association avec une chimiothérapie dans la quasi-totalité des situations sauf en cas de contre-indication à la chimiothérapie. La radiothérapie exclusive peut être proposée pour les tumeurs du canal T1 ou Tis permettant d'obtenir un excellent contrôle local de 90-100% [21][22].

### **2.3.1 Radio-chimiothérapie**

La première association de chimiothérapie à la radiothérapie fut rapportée en 1974 par Nigro et *al.* à propos de trois cas qui démontrèrent l'intérêt d'une association de deux cures à base de 5-Fluouracile (5FU) et mitomycine C (MMC) à une radiothérapie externe préopératoire de 30 Gy. Ce traitement néoadjuvant permis d'obtenir cent pourcents de réponses complètes histologiques.

Deux essais randomisés ont démontré la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante sur une radiothérapie exclusive.

#### **2.3.1.1 Essai de l'United Kingdom Cordinating Committee on Cancer research (UKCCR)**

Cet essai mené dans les années 1990, incluait des patients ayant un cancer du canal anal non-métastatique quel que soit le stade[23]. Les patients étaient randomisés dans un bras radiothérapie recevant 45 Gy sur le pelvis ou dans un bras recevant la même radiothérapie associé à une chimiothérapie par mitomycine-5FU. Les bons répondeurs recevaient une surimpression de radiothérapie sur le site tumoral, les mauvais répondeurs bénéficiaient d'une chirurgie de rattrapage. L'association permettait une réduction du risque de récurrence locale de 46% ( $p < 0,0001$ ) sans différence en survie globale. Le boost était délivré soit par radiothérapie externe à la hauteur de 15 Gy en 6 fractions ou par curiethérapie de bas débit de dose par iridium-192 25 Gy sur 3 jours.

### 2.3.1.2 Essai de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

L'essai de l'EORTC a inclus des patients avec une maladie localement avancée (T3-T4) et/ou avec atteintes ganglionnaires (N1-N3)[24]. Le schéma était similaire à l'étude de l'UKCCR avec un boost de 15 à 20 Gy en cas de bonne réponse. L'addition de la chimiothérapie au traitement par radiations ionisantes permettait une augmentation significative du contrôle local : 80% versus 54%. Elle permettait également une diminution de risque de colostomie.

## 2.3.2 Technique de radiothérapie

La radiothérapie s'effectue en deux temps : un premier temps d'irradiation pelvienne et un temps de surimpression sur la zone tumorale

### 2.3.2.1 Irradiation pelvienne

La première partie du traitement par irradiation s'effectue par radiothérapie externe avec des photons de haute énergie de 6 à 25 MV. Le volume cible comprend la marge et le canal anal, les creux ischio-rectaux, les ganglions de la chaîne rectale et mésentérique inférieure (concavité sacrée), hypogastriques, éventuellement iliaques externes, peut englober les ganglions inguinaux et cruraux. L'irradiation est réalisée par une technique conformationnelle et éventuellement avec modulation d'intensité.

Si une chimiothérapie concomitante est associée, la dose délivrée est 45-46 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy/séance - 5 séances par semaine. En l'absence de chimiothérapie : la dose délivrée est de 45 Gy à 50 Gy en 5 semaines. La dose cumulée avec la surimpression ne doit pas être inférieure à 60 Gy.

### 2.3.2.2 Surimpression ou « boost »:

Une dose supplémentaire de radiothérapie est réalisée sur la tumeur primitive et éventuellement sur les ganglions envahis. La surimpression peut se faire après un repos éventuel de 1 à 3 semaines (permettant ainsi la cicatrisation d'une radio-épithélite plus ou moins exsudative très fréquente. Ce boost de 15 à 24 Gy peut se faire par radiothérapie externe ou par curiethérapie interstitielle. Il n'existe pas d'essai randomisé comparant les

deux techniques, le choix de technique est souvent dépendant des habitudes du centre et des disponibilités.

### **2.3.3 Surimpression par curiethérapie interstitielle**

Il existe trois modalités de curiethérapie interstitielle pour la surimpression tumorale dans le traitement du cancer du canal anal : curiethérapie de bas débit de dose (BDD), de débit de dose pulsé (Pulsed dose rate des anglosaxons - PDR) et de haut débit dose (HDD).

#### **2.3.3.1 Principes de traitement de la curiethérapie interstitielle**

L'implantation du matériel se fait au bloc opératoire sous anesthésie générale ou rachianesthésie. La préparation préopératoire consiste à un lavement évacuateur la veille et le jour de l'intervention afin d'obtenir la vacuité de l'ampoule rectale précédé d'un régime sans résidu pendant 2 jours.

La curiethérapie se pratique en position gynécologique après asepsie et mise en place de champs stériles. Un examen digital et une anoscopie sont réalisés afin d'évaluer la réponse tumorale et mise en place d'une sonde vésicale à demeure. Il y a ensuite mise en place des aiguilles vectrices et un applicateur en couronne qui permet l'insertion en palissade d'une rangée d'aiguilles espacées de 10 mm chacune (Figure 2). Elle peut se faire sous contrôle échographique ou scopique pour vérifier la bonne disposition et le parallélisme de l'application. Exceptionnellement, un deuxième plan d'aiguilles peut être réalisé pour effectuer une irradiation plus en profondeur et/ou optimiser la distribution de dose avec un projecteur de source pour les tumeurs de volume important. Un drain de silicone est introduit dans le canal anal et fixé par un point de suture à l'applicateur ; il a une double utilité : l'évacuation des gaz et maintenir béant le canal anal pour réduire la dose à la muqueuse saine.

Le chargement des sources se fait de façon différée avec des fils d'iridium 192 (bas débit), ou à l'aide d'un projecteur de source (débit pulsé ou haut débit de dose).

Figure 3 : Mise en place des aiguilles sous anesthésie générale



Figure 4 : Dosimétrie sur coupe scannographique

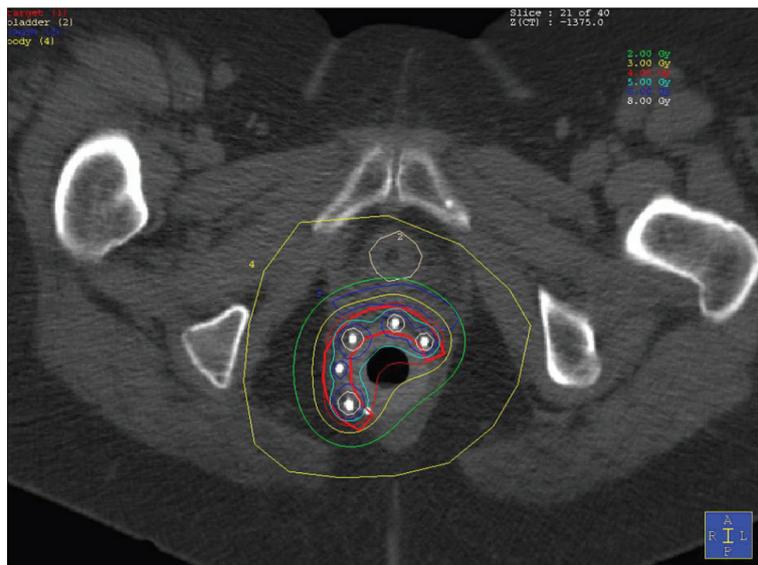
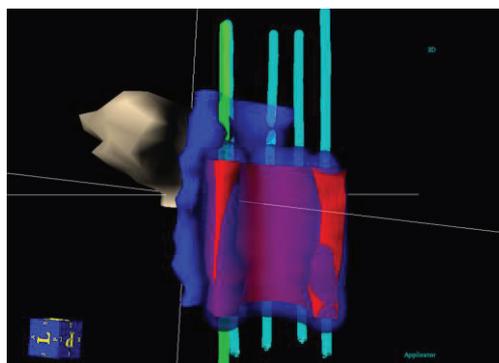


Figure 5 : Planification 3D



### 2.3.3.1 Dosimétrie

Elle peut être faite sur la base d'un scanner réalisé après l'implantation des aiguilles pour les techniques de PDR et HDD. Le volume cible (Clinical Target Volume – CTV) n'est pas consensuel, dans l'essai Accord-03[25], il s'agissait du volume tumoral macroscopique initial avec une marge de 5 mm. Les organes à risque sont la muqueuse rectale, la muqueuse anale, la marge anocutanée et le sphincter anal.

L'implantation des aiguilles doit respecter les recommandations du système de Paris qui stipule que les aiguilles doivent être parallèles et équidistantes, ce qui est respecté grâce à l'applicateur en couronne.

### 2.3.3.2 Bas débit de dose (BDD)

Le bas débit de dose est compris entre 0,4 et 2 Gy par heure, pour le canal anal le débit de dose recommandé est compris entre 0,5 et 1 Gy/heure. C'est la technique historique de curiethérapie avec un recul de plus de 100 ans. Le chargement des sources est effectué manuellement avec des longues pinces en plaçant des fils d'iridium 192 dans les aiguilles vectrices. Ensuite les aiguilles sont pincées afin de maintenir les fils d'iridium. Le patient reste confiné pendant le traitement dans une chambre radio-protégée afin d'obtenir une radioprotection adéquate du personnel soignant. Il reste alité pendant toute l'hospitalisation avec un régime sans résidu, les visites ne sont pas autorisées. Les fils d'iridium restent en place pendant toute la durée du traitement. Le retrait des sources et des aiguilles est ensuite réalisé par un oncologue radiothérapeute sans anesthésie générale. Les inconvénients sont le risque d'exposition du personnel et la longue durée du traitement. La dose recommandée est comprise entre 15 et 20 Gy selon la réponse tumorale, l'escalade de dose à 25 Gy n'a pas montré de bénéfice clinique[25]. L'isodose globale couvrant l'ensemble du volume tumoral est réalisée à partir de l'addition de l'isodose de chaque fil d'iridium. Elle ne permet pas d'adaptation précise et optimale au niveau dosimétrique.

### 2.3.3.3 Débit de dose pulsé (PDR)

Le patient est placé en chambre radioprotégée. Un projecteur de source dédié est connecté aux aiguilles vectrices avec des tubes de transfert. Périodiquement, le projecteur fait circuler la source d'iridium dans les vecteurs afin de délivrer la dose prescrite. Lorsque la source est sortie, un voyant lumineux s'allume au-dessus de la chambre pour signaler la procédure afin que le personnel ne s'expose pas aux radiations. Les visites auprès du patient sont possibles entre chaque pulse.

Une source d'iridium 192 est utilisée avec une activité d'environ (0,5 à 1 Ci permettant d'obtenir des débits de dose compris entre 0,5 et 1 Gy.h. La dose est délivrée en continue pendant environ 20-40h par pulse de 10 minutes toutes les heures pour avoir une délivrance d'environ 0,5Gy/heure sur l'isodose de référence. La dose délivrée est comprise entre 10 et 30 Gy dans les séries publiées de la littérature [26].

### 2.3.3.4 Haut débit de dose (HDD)

Le haut débit de dose concerne les débits > 12 Gy/heure. Le patient est placé en chambre standard non radioprotégée. Un scanner post-implant est réalisé afin de simuler un plan de traitement et d'optimiser graphiquement la dose délivrée. Le patient est transféré dans une salle radioprotégée (bunker) pendant les séances de curiethérapie. Le traitement est délivré en une ou plusieurs fractions avec un intervalle libre d'au moins 6 heures entre chaque pour permettre la régénération des tissus sains. Le traitement dure quelques minutes, conditionné par l'activité de la source au moment de la délivrance de la dose. Les avantages de ce traitement sont la possibilité de traiter plusieurs patients avec la même source et l'absence de nécessité de mesures de radioprotection en dehors des séances de traitement permettant la visite des proches et les soins infirmiers.

La source utilisée a une activité encore plus importante qu'en débit de dose pulsé de l'ordre de 10 Ci.

Figure 6 : Exemples de projecteurs de source



### **3 Etude réalisée**

#### **3.1 Rationnel**

Il n'existe pas de consensus pour la technique de surimpression dans le traitement du cancer du canal anal. Les techniques de curiethérapie standard sont basées sur le bas débit de dose et le débit de dose pulsé. Compte tenu des avantages de la curiethérapie HDD en termes de radioprotection, optimisation de la distribution de dose et temps de traitement plus court, il apparaît que la curiethérapie HDD est de plus en plus utilisée pour plusieurs tumeurs telles que les cancers de prostate[27] et du col utérin[28]. Il y a actuellement peu de données publiées sur la surimpression par curiethérapie HDD pour le cancer du canal anal. Nous avons réalisé cette étude rétrospective pour évaluer l'efficacité et les effets secondaires des patients pris en charge par curiethérapie HDD en surimpression pour le cancer du canal anal.

#### **3.2 Matériel et méthode**

##### **3.2.1 Inclusion des patients**

Cette étude a évalué de façon rétrospective l'efficacité d'une curiethérapie HDD en surimpression chez des patients avec un cancer du canal anal confirmé histologiquement traité au Centre Antoine Lacassagne. Les patients inclus ont bénéficié d'une radiothérapie externe plus ou moins associée à une chimiothérapie concomitante avec une surimpression

par curiethérapie HDD sur la tumeur. Entre Août 2005 et Février 2013, 28 patients ont été inclus et analysés. Tous les patients ont eu un examen clinique et un suivi réalisé par un médecin spécialiste du centre. Conformément aux recommandations locales, tous les patients ont eu un examen avec toucher rectal et réalisation d'un schéma daté et signé associés à une anoscopie, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie par résonance magnétique pelvienne et une écho-endoscopie rectale. Un TEP-TDM pouvait être réalisé à la demande du médecin. Les tumeurs étaient stadifiées selon la classification TNM de l'UICC et de l'AJCC. Tous les patients qui présentaient une tumeur ne prenant pas plus de 2/3 de la circonférence du canal anal étaient éligibles à une surimpression par curiethérapie de haut débit de dose. En raison du haut risque de nécrose et de sténose, les tumeurs circonférentielles étaient contre-indiquées définitivement pour une curiethérapie avec une surimpression réalisée alors par radiothérapie externe.

### **3.2.2 Caractéristiques du traitement**

La première partie du traitement consistait à une radiothérapie externe avec ou sans chimiothérapie concomitante. La dose de la radiothérapie externe délivrée était de 45 à 46 Gy en 25 ou 23 fractions de 1,8 ou 2 Gy sur une technique conformationnelle en trois dimensions avec ou sans modulation d'intensité. La dose était délivrée au point ICRU (International Commission on Radiation Units Measurements) en utilisant des photons de haute énergie (au moins 6 MV). Le volume clinique cible ou CTV (pour Clinical Target Volume) était le pelvis en entier. L'inclusion des ganglions inguinaux dans le champ d'irradiation était laissée à la discrétion du radiothérapeute. Les patients qui ont reçu une chimiothérapie concomitante recevaient une association de Mitomycine – 5-Fluorouracile ou cisplatine – 5 Fluorouracile.

### **3.2.3 Technique de curiethérapie**

La surimpression par curiethérapie était réalisée chez les patients sans contre-indication à l'anesthésie générale et avec une invasion tumorale < 2/3 de la circonférence du canal anal. La curiethérapie HDD était réalisée après résolution de la dermite radique secondaire à la radiothérapie externe. La préparation pré-opératoire consistait à un régime

sans fibre de 2 jours et un lavement le jour précédent ainsi qu'une heure avant la procédure. Un examen digital et une anoscopie étaient réalisés sous anesthésie générale pour évaluer la réponse tumorale après la radiochimiothérapie. Un cathéter de Foley était placé dans la vessie puis les aiguilles (Sharp Needles™; Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède) étaient implantées sous anesthésie générale en accord avec le volume clinique pré-traitement (basé sur le schéma initial) en respectant une distance minimale de 4 à 5 mm des aiguilles par rapport à la muqueuse anale. Nous avons ensuite utilisé un applicateur circulaire périnéal percé en 10 canaux (tous les 12 mm) permettant de garder les aiguilles équidistantes et parallèles (Figure 2). Un tube en plastique (20 mm de diamètre externe) était placé dans le canal anal et fixé à l'applicateur qui était ensuite suturé à la peau. Après le réveil, un scanner dosimétrique post-implantation était réalisé dans le service de radiothérapie pour pouvoir planifier le traitement. Le CTV était délimité par rapport à la tumeur initiale en utilisant une perle de 10 mm.

Pour la dose prescrite, le protocole standard était basé sur le résultat de l'examen clinique réalisé avant l'implantation sous anesthésie générale. En cas de réponse complète, une dose totale de 12 Gy en 3 fractions sur 24h était prescrite (Equivalence en fraction de 2 Gy :  $EQD2_{\alpha\beta 3} = 17$  Gy et  $EQD2_{\alpha\beta 10} = 15$  Gy). En cas de réponse partielle, une dose totale de 15 Gy en 3 fractions sur 24h était prescrite ( $EQD2_{\alpha\beta 3} = 24$  Gy /  $EQD2_{\alpha\beta 10} = 19$  Gy). L'optimisation dosimétrique était réalisée manuellement en utilisant une optimisation graphique (OncentraBrachy, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède) en modifiant la localisation et le temps d'arrêt de la source (Figure 3). Pendant le traitement, le patient était traité dans son lit et hospitalisé dans une chambre non radio-protégée. Après la dernière séance d'irradiation, les aiguilles étaient retirées et le patient quittait l'hôpital le jour suivant.

Les résultats dosimétriques rapportés étaient basés sur l'étude de : la D90 (Dose délivrée à 90% du CTV), la D100, la V100 (volume qui reçoit 100% de la dose prescrite), V150 et V200. Le DHI (Dose homogeneity index  $[V100-V150]/V100$ ) était également calculé.

### **3.2.4 Suivi et évaluation**

Les patients avaient une consultation de suivi un mois après la curiethérapie HDD puis tous les 6 mois en alternance par un radiothérapeute et un gastro-entérologue avec un examen clinique, une écho-endoscopie et une IRM si nécessaire. Les taux de survie sans récurrence locale (SSRL), métastatique (SSRM) ainsi que les survies sans progression (SSP), globales (SG) et sans colostomie (SSC) étaient analysés. Les toxicités aiguës et tardives étaient gradées en utilisant la classification internationale NCI-CTC Version 4.0 [29].

### **3.2.5 Analyses statistiques**

Toutes les données étaient analysées en utilisant le logiciel SPSS 20.0 (IBM Corporation). La survie globale était définie comme la période entre la date du diagnostic et la date du décès. La survie sans récurrence était définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la récurrence. Ces survies étaient estimées et représentées graphiquement en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les patients étaient censurés au moment de leur mort ou de leurs dernières nouvelles.

## **3.3 Résultats**

### **3.3.1 Caractéristiques de la population**

Vingt-huit patients ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 3.

**Tableau 3: Caractéristiques des patients**

| Caractéristique   | N / Médiane | Intervalle / %  |
|---|-------------|-----------------|
| Age (années)  | 60          | [33,93 - 83,23] |
| Sex ratio (F/M)   | 3           |                 |
| Statut VIH positif                                      | 2           | 7.1             |
| <b>Stade tumoral</b>                                    |             |                 |
| T1  | 6           | 20              |
| T2  | 21          | 70              |
| T3  | 2           | 6.7             |
| T4  | 1           | 3.3             |
| <b>Stade ganglionnaire</b>                              |             |                 |
| N0  | 27          | 90              |
| N1  | 2           | 6.7             |
| N2  | 1           | 3.3             |
| <b>Type histologique</b>                                |             |                 |
| Carcinome épidermoïde                                   | 25          | 89.3            |
| Adénocarcinome  | 3           | 10.7            |
| Radio-chimiothérapie                                    | 21          | 71.4            |
| Irradiation inguinale                                   | 21          | 71.4            |
| Dose totale (Gy)  | 45          | [43,2 – 52]     |
| <b>Curiethérapie HDD</b>                                |             |                 |
| Dose par fraction                                       | 4           | [3 – 5]         |
| Nombre de fractions                                     | 3           | [2 – 6]         |
| Dose totale (Gy)  | 12          | [10 – 15]       |
| Nombre d'aiguilles                                      | 4           | [4 – 7]         |
| Intervalle entre radiothérapie externe et curiethérapie | 20          | [4 – 63]        |
| Durée totale du traitement                              | 63          | [38 – 74]       |



Le suivi médian était de 27,5 mois [4 - 98] et l'âge médian était de 60,6 ans [34 – 83 ans]. La taille médiane initiale tumoral était de 3 cm [1 – 6 cm] et en utilisant la classification cTNM la majorité des tumeurs étaient classées T1/2 (90%). Vingt-cinq patients (89%) présentaient un carcinome épidermoïde et 3 patients (11%) un adénocarcinome. Deux patients (7%) avaient une sérologie HIV positive. Vingt et un patients (71.4%) ont reçu une chimiothérapie : 17 patients un doublet de 5-Fuorouracile/Mitomycine-C et 4 patients une association 5-Fluorouracile/Cisplatine. Les patients ont reçu une dose médiane de radiothérapie externe de 45 Gy [43.2 – 52 Gy] sur une durée médiane de traitement de 37 jours [32 – 52 jours]. La dose médiane pour la curiethérapie HDD était de 12 Gy [10 – 15 Gy]. La durée médiane de la curiethérapie était de 2 jours [2 - 3]. La durée médiane de la totalité de la séquence thérapeutique incluant la radiothérapie externe et le boost en curiethérapie HDD était de 63 jours [38 - 74 jours] et le délai médian entre la radiothérapie externe et la curiethérapie était de 20 jours [4 - 63 jours].

### **3.3.2 Résultats Cliniques**

En matière de résultats cliniques, la survie sans récurrence locale et métastatique à 2 ans était de 83% [Erreur standard 7,8%] et 81,9% [Erreur standard 9,5%] respectivement (Figures 6, 7). La survie sans récurrence et la survie globale à 2 ans étaient de 71,8% [Erreur standard 10,7%] et 87,7% [erreur standard 8,2%] (Figures 8, 9) respectivement.

Figure 7: Survie sans récidive locale

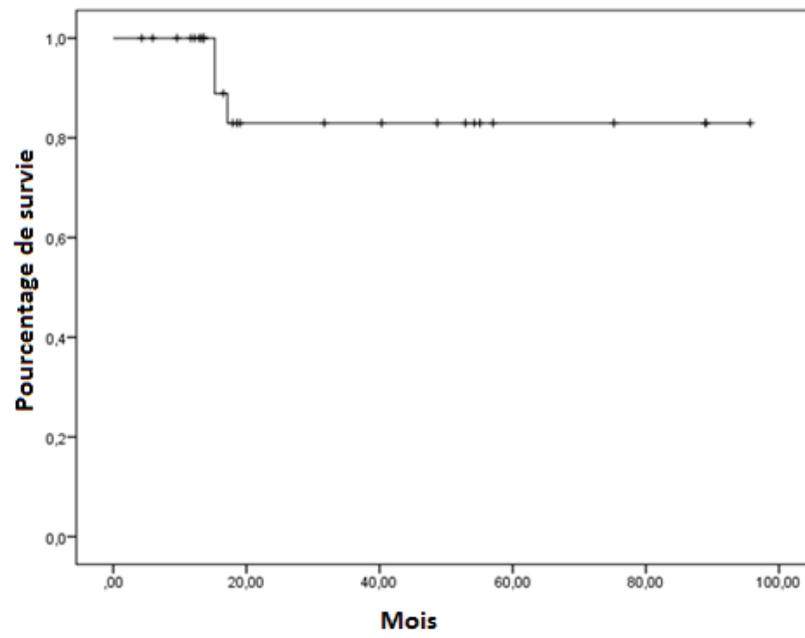


Figure 8: Survie sans récidive métastatique

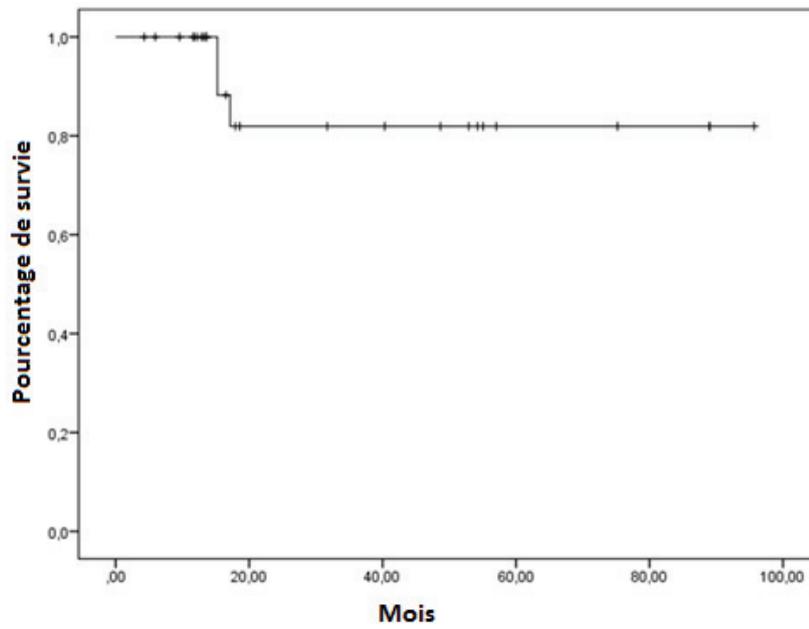


Figure 9: Survie sans maladie

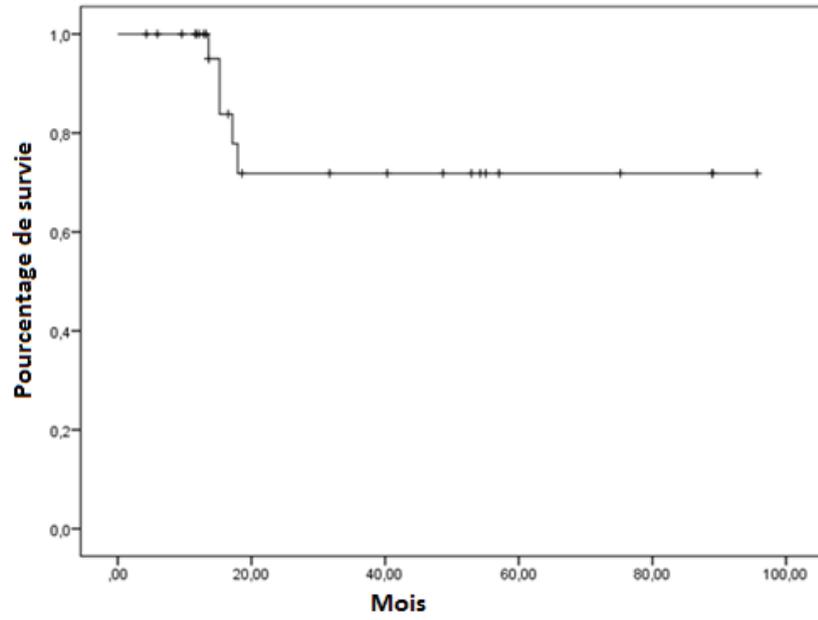
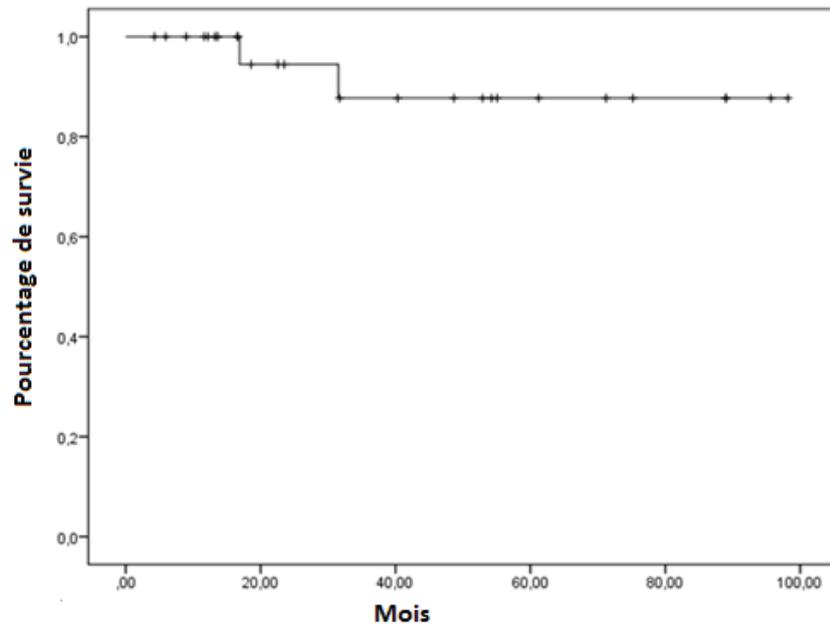


Figure 10 : Survie globale



### 3.4 Dosimétrie

Les données dosimétriques sont rapportées dans le tableau 4.

D90 correspond à la dose que reçoit 90% du volume

D100 correspond à la dose que reçoit 100% du volume

V100 correspond au volume qui reçoit 100% de la dose

V150 correspond au volume qui reçoit 150% de la dose

Tableau 4

| Données                    | Médiane | Intervalle    |
|----------------------------|---------|---------------|
| CTV (cc)                   | 22.3    | [8.6 - 46.7]  |
| D90 (%)                    | 108     | [32 – 117]    |
| EQD2 $\alpha\beta 10$ (Gy) | 15.1    | [5.5 – 20.6]  |
| EQD2 $\alpha\beta 3$ (Gy)  | 18.1    | [6.9 – 26.4]  |
| D100 (%)                   | 77      | [20 – 95]     |
| EQD2 $\alpha\beta 10$ (Gy) | 10.9    | [3.4 – 14.4]  |
| EQD2 $\alpha\beta 3$ (Gy)  | 13.3    | [4.3 – 18.5]  |
| V100 %                     | 96      | [58 – 100]    |
| cc                         | 18      | [8.1 – 45.8]  |
| V150 %                     | 37      | [26 – 57]     |
| cc                         | 7.2     | [2.5 – 26.6]  |
| V200 %                     | 19      | [10 – 26]     |
| cc                         | 3.4     | [1.2 – 11.7]  |
| DHI                        | 0.58    | [0.42 – 0.99] |

V200 correspond au volume qui reçoit 200% de la dose

Le DHI (Dose Homogeneity Index) a été calculé selon la formule :  $(V150/V100)$

### **3.4.1 Toxicités**

#### **3.4.1.1 Toxicités aiguës**

Les toxicités aiguës étaient celles apparaissant dans les 2 mois après le traitement. Elles étaient fréquentes mais non sévères i.e. uniquement de grade 1. Il y avait 3,7% de toxicités cutanées, représentées par des radiodermites, 40,7% de toxicités gastro-intestinales représentées par des diarrhées et des douleurs abdominales et 37% de toxicités génito-urinaires avec pollakiurie ou dysurie.

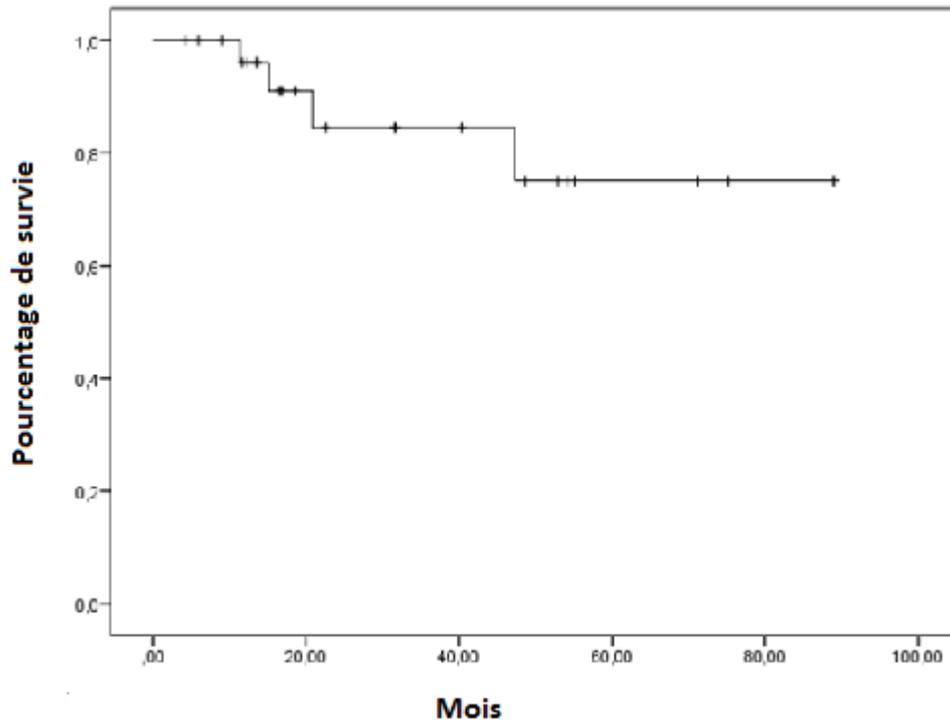
#### **3.4.1.2 Toxicités tardives**

Les toxicités tardives étaient principalement de grade 1 (43,1%) et de grade 2 (22%). Les complications gastro-intestinales étaient : des rectorragies (16,5%), des douleurs périnéales (13,2%), des télangiectasies (13,2%), des diarrhées (9,9%), des sécrétions rectales (9,9%), de la constipation (3,3%), des douleurs abdominales (3,3%) et douleurs anales (3,3%).

Les complications génito-urinaires étaient : une pollakiurie (13,2%), une incontinence (6,6%), une hématurie (3,3%), de l'urgence mictionnelle (3,3%).

Deux patientes (7,1%) ont présenté des complications de grade 3. Une patiente avec une sérologie VIH positive a présenté une ulcération anale de grade 3 et des rectorragies de grade 2 avec guérison complète après 5 ans de traitements. Une patiente a présenté une nécrose du canal anal de grade 3 ayant nécessité une colostomie de décharge. La survie sans colostomie à 2 ans était de 75,1% (Erreur standard 11,6%) (Figure 10).s

Figure 11: Survie sans colostomie



## **4 Discussion**

### **4.1 Comparaison avec chirurgie**

Compte tenu de la standardisation d'une prise en charge conservatrice du cancer du canal anal, il n'existe pas de série récente de chirurgie comme traitement de première intention. Les séries historiques retrouvent un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 70% et de survie sans récurrence de 40% [30]. Il faut rappeler que cette amputation abdomino-périnéale entraîne une colostomie définitive avec tout l'inconfort sur la qualité de vie qui l'accompagne.

Il existe actuellement quatre indications de l'amputation abdominopéritonéale dans le cancer du canal anal :

- Les récurrences locales ou locorégionales
- Les poursuites évolutives
- Contre-indications à la radiothérapie ou radiochimiothérapie
- Complications induites par la radiothérapie ne répondant pas aux différents traitements médicaux : ulcères, nécrose, sténose, fistules

### **4.2 Comparaison avec la radiothérapie externe**

Il n'existe pas d'étude randomisée prospective comparant la surimpression par radiothérapie externe et curiethérapie. L'avantage de la radiothérapie externe est l'absence de réalisation du geste de curiethérapie nécessitant une anesthésie générale et l'implantation d'aiguilles qui reste un geste invasif. Le tableau 5 résume des données d'études comportant uniquement de la radiothérapie externe. On peut noter que le contrôle local et la survie globale ont été considérablement augmentés avec une surimpression sur le volume tumoral. Les résultats de notre étude sont similaires aux essais avec surimpression par radiothérapie externe en termes de contrôle local (75-95%), de survie (84-94%), de colostomie (10%) et de toxicités tardives sévères (7-11%).

Tableau 5 : Comparaison avec radiothérapie externe

| Auteurs (année)                                       | Type     | # pts | Suivi médian | Dose moyenne RTH |               | CL(%)        |              | SG (%)       | Colostomie  |              | Toxicités tardives $\geq$ G3 [%] |
|---|----------|-------|--------------|------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|----------------------------------|
|   |          |       |              | Initiale         | Boost         | SSRL (%)     | CL (%)       |              | PC %        | SSC %        |                                  |
| Northover et al.(2010)[20]<br>Radiothérapie exclusive | 2DR<br>T | 290   | 157          | 45               | N/A           | 57.1<br>(5a) | 33.7<br>(5a) | 53<br>(5a)   |             | 36.8<br>(5a) | N/A                              |
| Northover et al.<br>(2010)[20]<br>Radiochimiothérapie | 2DR<br>T | 295   | 157          | 45               | N/A           | 32.3<br>(5a) | 46.6<br>(5a) | 58.1<br>(5a) |             | 46.9<br>(5a) | N/A                              |
| Ajani et al.[31]<br>Radio-chimiothérapie              | 2DR<br>T | 324   | 30           | 45               | 10-14         | 25<br>(5a)   |              | 84%<br>(5a)  | 10%<br>(5y) |              | 11%                              |
| Kachnic et al. (2013)[32]                             | RCM<br>I | 43    | 24           | 42*<br>50.4**    | 50.4*<br>54** |              | 95%<br>(2a)  | 94%<br>(2a)  |             | 90%<br>(2a)  | 7%                               |

T2 : 42 Gy avec boost de 50,4 Gy intégré sur le volume tumoral

\*\* Pour les T3-T4 : 50,4 Gy avec boost de 54 Gy intégré sur le volume tumoral

CL : Contrôle local, SG : survie globale, SSRL : survie sans récurrence locale, PC : pourcentage de colostomie, SSC : survie sans colostomie, RCMII : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

# pts : Nombre de patients, CL : control local, SG : survie globale, type RTH : type de radiothérapie

Hannoun-Lévi *et al.* ont rapporté les résultats d'une large étude rétrospective française multicentrique comparative [33] qui a montré un meilleur contrôle local significatif chez les patients traités par curiethérapie de bas débit de dose versus les patients traités par radiothérapie externe en surimpression avec une dose moyenne de 18 Gy, notamment si la durée totale du traitement était inférieure à 80 jours (9% contre 28% de récurrence locale). Une autre étude rétrospective d'Oehlher-Jänne *et al.* comparant une surimpression par curiethérapie HDD de 14 Gy versus une radiothérapie externe de 14,4 Gy n'a pas retrouvé de différence en termes de contrôle local et de qualité de vie. On notait une légère diminution des toxicités cutanées aiguës[34].

Les avantages de la radiothérapie externe sont la possibilité d'une surimpression intégrée dans le plan traitement sans intervalle de repos et de traiter des tumeurs circonscrites. En termes de balistique elle semble moins intéressante pour protéger les organes à risques adjacents contrairement au traitement stéréotaxique interstitiel de la curiethérapie.

### 4.3 Comparaison avec la curiethérapie BDD

Tableau 6 : Etudes avec curiethérapie de bas débit de dose

| Auteurs<br>(Année)                    | # pts   | Suivi<br>médian   | Dose<br>Médiane | CL(%)       |           | SG<br>(%)    | Colostomie |              | Toxicités<br>tardives<br>≥ G3<br>[%] |
|---------------------------------------|---------|-------------------|-----------------|-------------|-----------|--------------|------------|--------------|--------------------------------------|
|                                       |         |                   |                 | SSRL<br>(%) | CL<br>(%) |              | PC<br>%    | SS<br>C<br>% |                                      |
| Peiffert <i>et al.</i><br>(1997) [35] | 101/118 | 72                | 21.5            | N/A         |           | 60<br>(5a)   | 9          | -            | 13.5                                 |
| Papillon <i>et al.</i><br>(1989) [36] | 221     | > 36              | 20 to 30        | N/A         |           | 69.2<br>(3a) | 2.7        | -            | N/A                                  |
| Wagner <i>et al.</i><br>(1994) [37]   | 96      | 35.5 to<br>51.7** | 20.2**          | 16.6        | -         | 64<br>(5a)   | N/A        |              | 9.25                                 |

La curiethérapie de bas débit de dose ne se pratique plus devant l'absence de disponibilité de fils d'iridium 192 depuis le mois de février 2014. Elle reste cependant le traitement historique avec le plus de données cliniques disponibles. Le tableau 6 rapporte plusieurs séries historiques de curiethérapie de bas débit de dose en surimpression. Les survies observées dans ces études sont sensiblement plus basses que dans notre série, cependant il faut prendre en compte l'amélioration des soins de support, des techniques de radiothérapie externe et l'hétérogénéité des patients inclus dans ces études.

#### 4.4 Comparaison avec la curiethérapie PDR

Tableau 7 : Etudes avec curiethérapie de débit de dose pulsé

| Auteurs<br>(Année)                  | # pts | Suivi<br>médian | Dose<br>Médiane | CL(%)       |           | SG<br>(%)   | Colostomie |                | Toxicités<br>tardives<br>≥ G3<br>[%] |
|-------------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-------------|-----------|-------------|------------|----------------|--------------------------------------|
|                                     |       |                 |                 | SSRL<br>(%) | CL<br>(%) |             | PC<br>%    | SS<br>C<br>%   |                                      |
| Gérard <i>et al.</i><br>(1999) [26] | 19    | N/A             | 10 to 25        | 5,2         | -         | 100<br>(1a) | 0          | -              | 0                                    |
| Bruna <i>et al.</i><br>(2006) [38]  | 71    | 28.5            | 17.8**          | N/A         |           | 90<br>(2a)  | -          | 89<br>(2a<br>) | N/A                                  |
| Roed <i>et al.</i><br>(1996) [39]   | 17    | 11.3            | 28.85           | 23.5        | -         | N/A         | 47         | -              | N/A                                  |

La curiethérapie PDR a les mêmes avantages d'optimisation dosimétriques que la curiethérapie HDD qui permet de planifier le temps d'arrêt des sources après l'implantation des aiguilles. Les séries de curiethérapie PDR sont moins nombreuses et de moins grande envergure (Tableau 7). Les résultats sont similaires à notre série avec des faibles taux de récurrences locales et de colostomie.

#### 4.5 Comparaison autres séries de curiethérapie HDD

Tableau 8 : Etudes avec curiethérapie de haut débit de dose

| Auteurs<br>(Année)                       | # pts | Suivi<br>médi an | Dose<br>Médiane          | CL(%)        |                          | SG<br>(%)                | Colostomie |                                    | Toxicités<br>tardives<br>≥ G3<br>[%] |
|--|-------|------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  |       |                  |                          | SSRL<br>(%)  | CL<br>(%)                |                          | PC<br>%    | SS<br>C<br>%                       |                                      |
| <b>Kapp et al.<br/>(2001) [40]</b>       | 39    | 31               | 6 to<br>12*              |              | 81<br>(3A)<br>76<br>(5A) | 80<br>(3A)<br>76<br>(5A) | -          | 78<br>(3A)<br>)<br>73<br>(5A)<br>) | 7.6                                  |
| <b>Vordermark et al. (2001) [41]</b>     | 20    | 52.8**           | 5 to<br>12               | 5            | -                        | 84<br>(5A)               | -          | 68.<br>9<br>(5A)<br>)              | N/A                                  |
| <b>Doniec et al.<br/>(2006) [42]</b>     | 50    | 34               | 8 to<br>12               | N/A          |                          | 74<br>(5A)               | 4          | -                                  | N/A                                  |
| <b>Oehler-Jänne et al. (2007) [34]</b>   | 34    | 60**             | 14                       | 10.3<br>(5A) | -                        | 66<br>(10A<br>)          | 15         | -                                  | N/A                                  |
| <b>Saarilahti et al.<br/>(2008) [43]</b> | 29/59 | 51               | 12                       | N/A          |                          | N/A                      | N/A        |                                    | N/A                                  |
| <b>Kapoor et al.<br/>(2013) [44]</b>     | 16    | 41               | 18<br>(6f)<br>21<br>(7f) | -            | 87.5<br>(2A)             | N/A                      | N/A<br>N/A |                                    | 0                                    |
| <b>Falk et al.<br/>(2014)</b>            | 28    | 27.5             | 12<br>(3f)               | -            | 83<br>(2A)               | 87.7                     | -          | 75.1<br>(2A)                       | 7.1                                  |

\* 6 Gy pendant le traitement et 6 Gy après la radiothérapie externe si réponse partielle

Le tableau 8 regroupe toutes les études publiées de curiethérapie de haut débit de dose en surimpression du canal anal. Les doses et fractionnements varient selon les centres mais restent dans le même ordre de grandeur : intervalle entre 5 et 21 selon la réponse. Les données cliniques décrites sont similaires à notre série.

La série de Kapoor et al. [15] ne retrouve aucune toxicité sévère de grade 3 ou plus. Cela pourrait s'expliquer par une distribution de dose plus homogène se traduisant par un DHI plus élevé que celui retrouvé dans notre série.

#### **4.6 Radiobiologie**

L'avantage principal de la curiethérapie interstitielle réside dans la délivrance de la distribution de dose plutôt que de la radiobiologie.

En utilisant le modèle linéaire quadratique il est possible d'évaluer les équivalences de doses si le patient était traité en fractions classiques de 2 Gy délivrées en curiethérapie HDD. En effet la courbe de survie cellulaire décroît en augmentant la dose.

La survie cellulaire selon le modèle linéaire-quadratique est :  $SF = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$

SF = Surviving fraction ou fraction survivante

d = dose

$\alpha$  : Composante linéaire de la courbe de survie

$\beta$  : Composante de l'épaule (quadratique) de la courbe de survie

Ce modèle est validé pour des doses allant jusqu'à 10 Gy. Cela nous a permis dans notre étude de calculer les équivalences à une irradiation en fraction de 2 Gy (EQD2 Equivalent dose in 2Gy-Fraction) selon la formule :  $D_2 = D_1 (\alpha/\beta + d_1)/(\alpha/\beta + d_2)$ .

En utilisant un rapport  $\alpha/\beta = 3$  et 10, les doses équivalentes prescrites ont pu être calculées. Une dose totale de 12 Gy en 3 fractions sur 24h était prescrite en cas de réponse complète  $EQD2_{\alpha\beta 3} = 17$  Gy et  $EQD2_{\alpha\beta 10} = 15$  Gy.

En cas de réponse partielle, une dose totale de 15 Gy en 3 fractions sur 24h était prescrite :  $EQD2_{\alpha\beta 3} = 24$  Gy et  $EQD2_{\alpha\beta 10} = 19$  Gy.

Cependant, l'équivalence 2 Gy ne correspond pas forcément à une équivalence biologique. Les fractionnements avec une forte dose n'ont pas les mêmes effets radiobiologiques. Il n'y a pas d'addition d'évènements sublétaux entraînant la mort cellulaire comme il peut y avoir en curiethérapie de bas débit de dose ou en fractionnement 2 Gy. Ainsi la courbe de survie cellulaire à forte dose est plutôt linéaire avec une composante  $\beta$  quasi nulle. Ce modèle est extrait de données in vitro et théoriques. Il ne peut pas expliquer tous les phénomènes radiobiologiques prenant en compte la ré-oxygénation tumorale, la repopulation, la redistribution dans le cycle, la réparation et la radiosensibilité des cellules. Très peu de données sont disponibles sur ces autres facteurs de la radiobiologie et il est pour l'instant difficile d'extrapoler des données sur ces facteurs.

#### **4.7 Limites de l'étude**

Cette étude avait des limites. La collecte des données était rétrospective et monocentrique dans un contexte d'effectif limité. Le suivi était court avec 27,5 mois de suivi médian. Nous n'avons pas comparé directement nos données à des patients ayant reçu une curiethérapie PDR ou une surimpression par radiothérapie externe.

#### **4.8 Futur**

A notre connaissance, il n'existe pas de données prospectives pour la curiethérapie de haut débit de dose en surimpression dans le traitement du cancer du canal anal. Cette technique présente des avantages médico-économiques avec la possibilité d'hospitaliser les patients dans des chambres standards et de traiter plusieurs patients par jour avec un seul projecteur de source. Il semble important de collecter plus de données sur ce traitement, notamment prospectives et de les comparer aux techniques de PDR et de radiothérapie externe. Les techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et surimpression intégrée représentent également une bonne alternative qui gagne à être étudiée et comparée à la curiethérapie. Les nouvelles techniques d'hadronthérapie restent aussi à être évaluées.

## **5 Conclusion**

La curiethérapie de haut débit de dose en surimpression pour le traitement du cancer du canal anal apparaît comme une technique faisable comparée à la curiethérapie de bas débit ou de débit de dose pulsé. Elle est une excellente méthode pour délivrer un complément de dose sur la tumeur en réduisant le temps de traitement. Ceci s'inscrit dans un contexte d'utilisation grandissante du haut débit de dose en curiethérapie et dans un environnement médico-économique contraint représentant une part de plus en plus importante dans notre société.

## Références

- [1] Faivre J, Trama A, De Angelis R, Elferink M, Siesling S, Audisio R, et al. Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995–2002. *Eur J Cancer* 2012;48:1417–24.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
- [3] Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7–33.
- [4] 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;129:433–9.
- [5] 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;101:270–80.
- [6] Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Meijer CJLM, Walboomers JMM, et al. Sexually Transmitted Infection as a Cause of Anal Cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350–8.
- [7] Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180–9.
- [8] Palefsky JM. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998:15–20.
- [9] Tanum G, Tveit K, Karlsen KO. Diagnosis of anal carcinoma--doctor's finger still the best? *Oncology* 1991;48:383–6.
- [10] Vieillot S, Azria D. *Prise en charge du cancer épidermoïde du canal anal*. Post'U FMC-HGE, Springer; 2011, p. 205–11.
- [11] Fléjou J-F. *Anatomie pathologique des cancers du canal anal*. Cancéro Dig 2011.
- [12] 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2008;87:376–82.
- [13] *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition* - Leslie H. Sobin, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. n.d.

- [14] Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806–10.
- [15] Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1830–7.
- [16] Miles W. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* n.d.:2:1812–3.
- [17] Smith AJ, Whelan P, Cummings BJ, Stern HS. Management of persistent or locally recurrent epidermoid cancer of the anal canal with abdominoperineal resection. *Acta Oncol Stockh Swed* 2001;40:34–6.
- [18] Papillon J, Dargent M, Pinet A, Montbarbon JF, Chassard JL, Dutou L. [Irradiation with curative aim in cancer of the rectum and anus]. *J Radiol Délectrologie Médecine Nucl* 1961;42:818–20.
- [19] Green JP, Schaupp WC, Cantril ST, Schall G. Anal carcinoma: current therapeutic concepts. *Am J Surg* 1980;140:151–5.
- [20] 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;102:1123–8.
- [21] Newman G, Calverley DC, Acker BD, Manji M, Hay J, Flores AD. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1992;25:196–202.
- [22] Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984;54:2062–8.
- [23] UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049–54.
- [24] 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;15:2040–9.
- [25] Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard J-P, Lemanski C, François 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;30:1941–8.
- [26] Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2013;107:325–32.
- [27] Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee, American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012;11:33–46.
- [28] NCI Term Browser n.d.
- [29] Boman BM, Moertel CG, O’Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114–25.
- [30] Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914–21.
- [31] Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153–8.
- [32] Hannoun-Levi J-M, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, et al. High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol* 2011;80:712–20.
- [33] Oehler-Jänne C, Seifert B, Lütolf UM, Studer G, Glanzmann C, Ciernik IF. Clinical outcome after treatment with a brachytherapy boost versus external beam boost for anal carcinoma. *Brachytherapy* 2007;6:218–26.

- [34] Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S, et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: Prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol* 1997;37:313–24.
- [35] Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Ardiet JM. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1161–9.
- [36] Wagner J-P, Mahe MA, Romestaing P, Rocher FP, Berger C, Trillet-Lenoir V, et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol* 1994;29:17–23.
- [37] Gerard J-P, Mauro F, Thomas L, Castelain B, Mazon J-J, Ardiet J-M, et al. Treatment of squamous cell anal canal carcinoma with pulsed dose rate brachytherapy. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol* 1999;51:129–31.
- [38] Bruna A, Gastelblum P, Thomas L, Chapet O, Bollet MA, Ardiet J-M, et al. Treatment of squamous cell anal canal carcinoma (SCACC) with pulsed dose rate brachytherapy: A retrospective study. *Radiother Oncol* 2006;79:75–9.
- [39] Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol* 1996;41:131–4.
- [40] Kapp KS, Geyer E, Gebhart FH, Oechs AC, Berger A, Hebenstreit J, et al. Experience with split-course external beam irradiation ± chemotherapy and integrated Ir-192 high-dose-rate brachytherapy in the treatment of primary carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol* 2001;49:997–1005.
- [41] Vordermark D, Flentje M, Sailer M, Kölbl O. Intracavitary afterloading boost in anal canal carcinoma. Results, function and quality of life. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al* 2001;177:252–8.
- [42] Doniec JM, Schniewind B, Kovács G, Kahlke V, Loehnert M, Kremer B. Multimodal therapy of anal cancer added by new endosonographic-guided brachytherapy. *Surg Endosc* 2006;20:673–8.
- [43] Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:383–90.

- [44] Kapoor R, Khosla D, Shukla AK, Kumar R, Gupta R, Oinam AS, et al. Dosimetric and clinical outcome in image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for anal cancer. *Brachytherapy* 2013.

## **6 Abréviations**

5FU : 5-Fluorouracile

BDD : bas débit de dose

CL : Contrôle local

CTV : Clinical target volume

DHI : Dose Homogeneity Index

HDD : haut débit de dose

HPV : Human Papilloma Virus

PDR : « Pulsed-dosed rate » ou débit de dose pulsé

SG : Survie globale

SSC : Survie sans colostomie

SSR : Survie sans récurrence

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## **7 Résumé**

### **Objectif**

Evaluer l'efficacité et les effets secondaires des patients traités par une curiethérapie haut débit de dose en surimpression pour un cancer du canal anal.

### **Matériel et méthodes**

Entre août 2005 et février 2013, 28 patients ont présenté un cancer du canal traité par une radiothérapie externe dans un premier temps puis une curiethérapie haut débit de dose en surimpression dans un deuxième temps avec ou sans chimiothérapie au Centre Antoine Lacassagne, Nice, France. Les données étaient évaluées rétrospectivement.

### **Résultats**

L'âge médian était de 60,6 ans [34 – 83], 25 patients ont présenté un carcinome épidermoïde et trois un adénocarcinome ; 21 patients ont reçu une chimiothérapie. La dose médiane de radiothérapie externe était de 45 Gy [43,2 – 52]. La dose médiane de curiethérapie haut débit de dose était de 12 Gy [10 – 15] avec une médiane de durée de traitement de 2 jours. La médiane de la durée totale de traitement était de 63 jours, la médiane de délai entre radiothérapie et curiethérapie était de 20 jours. Les survies sans récurrence locale, sans récurrence métastatique, sans maladie et globale à 2 ans étaient respectivement de : 83%, 81,9%, 71,8% et 87,7%. Les effets secondaires aigus étaient fréquents mais non sévères avec principalement des toxicités de grade 1: 37% de toxicités génito-urinaires, 40,7% de toxicités gastro-intestinales et 3,7% de toxicités cutanées. Les effets secondaires tardifs étaient principalement de grade 1 (43,1%) et de grade 2 (22%). La survie sans colostomie à 2 ans était de 75,1% et un patient a eu une amputation sphinctérienne définitive.

### **Conclusion**

La curiethérapie haut débit de dose en surimpression pour le cancer du canal anal est une technique faisable comparée au bas débit ou débit de dose pulsé. Cette technique représente une excellente approche pour réaliser une surimpression précise en réduisant le temps de traitement global.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.