



HAL
open science

Early-stage epidermoid anal canal cancer (T1 or T2 \leq 3cm N0) treated by radiotherapy alone: multicentre retrospective study results with prognostic factors analysis

Élodie Fallet

► **To cite this version:**

Élodie Fallet. Early-stage epidermoid anal canal cancer (T1 or T2 \leq 3cm N0) treated by radiotherapy alone: multicentre retrospective study results with prognostic factors analysis. Life Sciences [q-bio]. 2017. dumas-01782571

HAL Id: dumas-01782571

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01782571v1>

Submitted on 7 Jun 2018

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Elodie FALLET

Né(e) le 12/09/1989 à Reims

**Carcinomes épidermoïdes du
canal anal de stade précoce
(T1-T2 \leq 3 cm N0) traités par
radiothérapie exclusive :
résultats d'une étude
rétrospective multicentrique
avec analyse des facteurs
pronostiques**

**Thèse soutenue à Rennes
le 8 Décembre 2017**

devant le jury composé de :

Laurent SIPROUDHIS

PU-PH, SMAD, CHU Pontchaillou, Rennes /
Président

Julien EDELIN

Praticien spécialisé des CRLCC, Oncologie
médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes / Juge

Elisabeth LE PRISE

PH, Radiothérapie, Centre Eugène Marquis,
Rennes / Juge

Luc VANDROMME

Hépatogastroentérologue, polyclinique Courlancy,
Reims / Juge

Astrid LIEVRE

PU-PH, SMAD, CHU Pontchaillou, Rennes /
Directeur de thèse

Professeurs universitaires – Praticiens hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section de CNU
ANNE-GALIBERT Marie Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISSOT Pierre Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie

HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre+ consultanat	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive

MICHELET Christian Professeur des universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophthalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales

TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Maitres de conférences des universités - Praticiens hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section de CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINe Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierric (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence(Lorne)	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ZIELINSKI Agata	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Laurent SIPROUDHIS,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également de me former à la gastro-entérologie et à la proctologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Astrid LIEVRE

Merci de m'avoir encadrée pour ce travail et de l'avoir fait avec patience et bienveillance. Vous m'avez conseillée et aidée dans toutes les étapes qui m'ont conduit jusqu'à la soutenance et je vous en suis reconnaissante.

Au Dr Julien EDELIN

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail, mais également pour votre accompagnement en stage et en cours de cancérologie digestive.

Au Dr Elisabeth LEPRISE

Merci de vous être intéressée à mon travail et d'avoir accepté de le juger.

Au Dr Luc VANDROMME

Merci d'être venu jusqu'en Bretagne pour participer à mon jury. Merci pour toutes ces consultations en proctologie dans la bonne humeur lors de mon externat.

A Chloé ROUSSEAU

Merci beaucoup pour ton aide si précieuse pour les statistiques, merci d'avoir répondu rapidement dans les moments d'urgence.

Merci aux autres PU et PH en hépatologie, gastro-entérologie et oncologie de Rennes, du CAC, de Lorient ou de Reims qui ont participé à ma formation.

A Maman, merci pour tout, notamment pour ton aide dans les différents moments difficiles. Je suis heureuse d'être ici aujourd'hui, 28ans après toi.

A Papa, tu as su m'accompagner dans toutes les épreuves. A Coralie aussi, merci pour ton soutien pendant mes 2 longues années de D4.

A mes grand-parents, à Manou et Grand-père, merci d'être fiers de moi. A Mamie. A Dominique. Ce travail est aussi pour Brigitte Fallet, parce que si je fais de la cancérologie digestive ce n'est pas un hasard.

A Valérie, ma marraine et à Alain, mon parrain, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A mes frères, Nicolas et Victor, à mes couz' Alice, JeanDa, Paul, Léonie, Oliv, Florian et la princesse Sarah.

Aux Poules, Liza, Anaïs, Audrey, Elisabeth et Klem, pour tous ces bons moments au lycée, au collège voire en primaire, l'Ice Tea pêche, l'effet DS, et c'est vrai en plus !

Aux Copines, Armelle, Domitille, Hélène, Léa, Marie, Margot, Sophie et Valentine. Merci pour ces belles années à la fac, entre les pots cafèts, les WEI, les soirées au CAP, et puis les journées à la BU, les soirées sous-colles... Sans oublier tous les beaux voyages que l'on a pu faire ensemble. Aux mecs, Barap, Tomi, Schnapy, Jérém et Pierre.

A toutes mes colocs, Marie, Déborah, Eva, Gwen, Sophie et Noémie, merci pour m'avoir supportée en rentrant du boulot.

A Solène, merci pour ton soutien ces derniers mois, et pour tous les bons moments passés ensemble.

A tous mes co-internes, de gastro, d'onco, de Lorient, particulièrement à ma promo avec les Amandine, et Auguste mon co-interne de galère.

Aux boules de feu, merci à tous pour votre jovialité, ces super répéts, les plans, les weekends, les vacances fanfare, les enregistrements, les soirées à Solfé, ...

A la GangRennes, merci de m'avoir adoptée, on prépare le prochain concours, mais on ne veut pas finir premier !

Aux Tuyaux du Blavet, merci pour ces apéros/répéts/strip tease.

A Florent, pour tout ce qui nous attend

TABLE DES MATIERES

RESUME	13
ABSTRACT	14
ABBREVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
METHODS	16
RESULTS	19
DISCUSSION	21
REFERENCES	24
FIGURES ET TABLES	
Table 1	27
Table 2.....	28
Table 3.....	29
Table 4.....	30
Table 5.....	31
Table 6.....	32
Figure 1.....	33
Figure 2.....	34
Figure 3.....	35

Carcinomes épidermoïdes du canal anal de stade précoce (T1-T2≤ 3cm N0) traités par radiothérapie exclusive : résultats d'une étude rétrospective multicentrique avec analyse des facteurs pronostiques

Early-stage epidermoid anal canal cancer (T1 or T2≤ 3cm N0) treated by radiotherapy alone: Multicentre retrospective study results with prognostic factors analysis

RESUME

Introduction : Le cancer du canal anal est un cancer rare, mais dont l'incidence augmente depuis plusieurs années. La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence des tumeurs localement avancées mais le bénéfice de cette association est controversé pour les tumeurs de stade précoce, notamment T1N0, dont le traitement recommandé est une radiothérapie exclusive. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie exclusive sur le contrôle local et la survie des patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal T1N0 ou T2≤3cm N0 et d'identifier des facteurs prédictifs de récurrence et de survie.

Méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique a inclus des patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal T1N0 ou T2≤3cm N0, traités par radiothérapie exclusive. Ont été recueillies les données démographiques, les modalités du bilan initial, les caractéristiques tumorales, les modalités de la radiothérapie et ses toxicités, ainsi que les données du suivi : récurrence (localisation, traitement, recours à une amputation abdominopérinéale) et décès. Les survies sans récurrence loco-régionale (SSRLR), sans colostomie (SSC) et les survies globale (SG) et spécifique (SS) étaient calculées selon le modèle de Kaplan Meier avec intervalles de confiance à 95%. Des analyses univariées et multivariées selon le modèle de Cox étaient réalisées afin de rechercher les facteurs prédictifs de SSRLR et SS.

Résultats : Au total, 88 patients ont été inclus entre Janvier 1999 et Décembre 2015 dans 4 centres, avec un âge médian de 64 ans, dont 68 (77%) femmes et 7 (8%) patients VIH+. Le bilan initial a comporté une échographie ano-rectale/ une IRM pelvienne/ une TDM abdominopelvienne +/- thoracique / un Tep scan dans respectivement 84%/42%/65%/47%/38% des cas. La tumeur était classée T1N0 chez 56 (64%) patients et peu différenciée chez 15 (17%) patients. L'irradiation était pelvienne chez 74 (84%) patients, les autres ayant une irradiation limitée au canal anal. La dose totale médiane délivrée sur la tumeur anale était de 63 Gy (dose initiale 45 Gy + boost 18 Gy). Trois patients n'ont pas reçu de boost. Seuls deux patients n'étaient pas en réponse tumorale complète après radiothérapie. Les toxicités aiguës sévères (grade 3-4) rapportées étaient : hématologique (n= 4), cutanée (n=3), muqueuse (n=2) et digestive (n=1). Les toxicités tardives sévères étaient : incontinence anale (n=1), rectite (n=1) et cystite (n=1) radiques. Après un suivi médian de 58,3 mois, 21 patients (24%) ont récidivé : récurrence locale isolée (n=18), récurrence ganglionnaire locorégionale et métastatique (n=2) et récurrence métastatique isolée (n=1). Dix-huit patients (20%) sont décédés dont 9 de leur cancer du canal anal. Les taux de SG, de SS, de SSRLR et de SSC à 5 ans étaient respectivement de 84,4% [76,2; 93,6]; 95,8% [91,2; 100]; 79,3% [70,2; 89,5]; et 86,0% [77,7; 95,2]. En analyse multivariée, l'âge > 65 ans (HR= 0,22; p=0,0262), la réalisation d'une irradiation pelvienne (HR= 0,16; p=0,0057), le caractère peu différencié de la tumeur (HR = 0,10 ; p=0,0488), l'absence de réalisation de Tep scan (HR=6,24 ; p=0,0019) et la réalisation d'un boost (HR=0,09; p=0,0437) étaient des facteurs indépendants associés à une meilleure SSRLR. L'irradiation pelvienne (HR=0,13; p= 0,0099) et l'absence de réalisation de Tep scan (HR= 12,82 ; p=0,0154) étaient associés à une meilleure SS en analyse multivariée.

Conclusion : Dans notre étude, les carcinomes épidermoïdes du canal anal de stade précoce traités par radiothérapie exclusive récidivent dans près d'un quart des cas. Il s'agit principalement de récurrences loco-régionales. L'irradiation pelvienne, identifiée ici comme un facteur indépendant associé à un meilleur contrôle local et une meilleure survie liée à la maladie, devrait être réalisée de manière systématique chez ces patients, tout comme le boost. Des études randomisées spécialement focalisées sur ces petits cancers sont nécessaires pour mieux définir les modalités optimales de la radiothérapie.

ABSTRACT

Introduction: Radiochemotherapy is considered the standard treatment for locally advanced tumors but the benefit of this association is not established for early-stage tumors. The purpose of this study was to evaluate outcome of patients with early-stage anal carcinoma treated with exclusive radiotherapy and identify predictive factors of recurrence and survival.

Methods: We retrospectively included 88 patients treated with exclusive radiotherapy between January 1999 and December 2015 with T1-T2 \leq 3cm N0M0 anal canal cancer. We collected initial patient data, workup, characteristics of treatment, outcome and relapse.

Results: Median follow-up was 58.3 months. Initial complete response rate was 97.7%. Twenty-one patients relapsed (24%), with 18 local recurrences, 2 loco-regional recurrences associated with distant metastases and one isolated metastases. Eighteen patients died, 9 because of their cancer. The 5-year rate for overall survival, cancer specific survival, locoregional relapse (LRC) and colostomy free survival were 84.4% [76.2; 93.6]; 95.8% [91.2; 1.00]; 79.3% [70.2; 89.5]; and 86.0% [77.7; 95.2] respectively. After multivariate analysis, age > 65years (HR = 0.22; p= 0.0262), poorly differentiated tumor (HR=0.10; p= 0.0488), lack of PET/CT at initial workup (HR = 6.24; p= 0.0019), pelvic irradiation (HR = 0.16; p= 0.0057) and performing a boost (HR= 0.09; p = 0.0437) were associated with a better LRC. Treatment tolerance was acceptable.

Conclusion: We found a high rate of recurrence. Our study suggests that pelvic irradiation is an independent prognostic factor. The best therapeutic approach for early-stage more favourable anal cancers is still unknown and prospective randomized studies are warranted to better define the optimal treatment modality.

ABBREVIATIONS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APR: Abdominoperineal Resection

CFS: Colostomy Free Survival

CRT: Chemoradiotherapy

CSS: Cancer Specific Survival

CT: Computed Tomography

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

EBRT: External Beam Radiotherapy

ESMO: European Society of Medical Oncology

FDG PET/CT: Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography

Gy: Gray

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPV: Human Papilloma Virus

HR: Hazard Ratio

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

LRC: Locoregional Control

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PS: Performance Status

RT: Radiotherapy

TAUS: Transanal Ultrasonography

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

UICC: Union for International Cancer Control

INTRODUCTION

Epidermoid anal canal cancer is a rare cancer, accounting for 2.5% of all gastro-intestinal cancers (1). Annual incidence is about 1 in 100 000 but it has significantly increased in the last three decades (2,3). In Europe, more than 5000 patients are diagnosed with anal cancer every year (4).

A conservative approach with combined chemoradiotherapy (CRT) is considered the standard of care of locally advanced tumors (T3/T4 or N+) based on the results of large randomized trials showing better locoregional control and colostomy-free survival rates with CRT compared to radiotherapy (RT) alone (5,6).

On the other hand, in early-stage anal carcinomas (T1-T2 N0), the benefit of adding chemotherapy to radiation remains debatable given the small proportion (10-15%) of these tumors in randomized studies comparing CRT to RT alone and controversial results of studies, mostly retrospective (7–14). Therefore, exclusive radiation is considered a suitable option for early-stage tumors, as mentioned in recent guidelines (15,16) . However, while some studies showed excellent results in terms of local control and survival (11,12), others reported locoregional failure sometimes associated with a metastatic relapse in early-stage tumors treated with RT alone (14).

The aim of this retrospective multicenter study was to evaluate the clinical outcome of patients with early-stage anal carcinoma (≤ 3 cm without lymph node involvement) treated with exclusive RT and identify predictive factors of recurrence, locoregional control and survival.

METHODS

Patient and tumor characteristics

We retrospectively reviewed the data of 88 consecutive patients with node-negative T1 or small T2 (≤ 3 cm) anal carcinoma who were treated curatively by exclusive radiotherapy between January 1999 and December 2015 in four French Centers (Eugène Marquis Cancer Center in Rennes, Curie Institute in Paris and Saint-Cloud, University Hospital of Poitiers and Antoine Lacassagne Cancer Center in Nice).

All patients had histologically confirmed squamous cell carcinoma of anal canal. Human Papilloma Virus (HPV) infection status was not performed systematically. Tumor staging was based on the TNM system of American Joint Committee on Cancer (AJCC) and for Union for

International Cancer Control (UICC) seventh edition. Pre-treatment workup consisted of physical examination with digital rectal examination, palpation of inguinal lymph nodes, anoscopy and routine blood tests associated with a radiologic imaging depending on treatment period: transanal ultrasonography (TAUS) and/or pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and abdominopelvic and chest contrast-enhanced computed tomography (CT) and/or Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography (FDG PET/CT). After the initial staging workup, all patients included were considered node and distant metastases free.

Patients with other histology than squamous cell carcinoma, anal margin cancer, tumor size > 3 cm, node involvement or metastases at the diagnosis, initial treatment with anal surgery or chemotherapy, lack of follow-up data were not included in this study.

Radiation therapy

All patients were treated with a split-course RT schedule, using mostly external beam RT (EBRT) or brachytherapy boost.

The first course of EBRT was delivered on the whole pelvis or, for very small T1 tumors, on the primary anal tumor only (using 6- or 18-MV photon energies from a linear accelerator). Pelvic fields commonly included the primary anal tumor and areas at risk for potential microscopic spread, such as lymphatic drainage regions around inguinal, femoral, external iliac, internal iliac and common iliac vessels. Delivered doses mostly ranged between 39 and 50.4 Gy in 22–28 daily fractions (1.8 Gy/fraction) over four to five and a half weeks to minimize acute toxicities. The second course was given as a boost on anal tumor with margin using EBRT or brachytherapy.

Patients follow-up

Patients were followed at least weekly during radiation therapy. After completing radiotherapy, they were evaluated clinically every 3 to 4 months for 2 years, then every 6 months for 3 years, and annually thereafter. A complete physical examination including digital rectal examination, inguinal lymph nodes palpation and anoscopy was performed at each visit. Chest radiograph and abdominal ultrasonography or CT-scan of the chest, abdomen and pelvis were performed annually. In case of persistent or recurrent disease, CT-scan of the chest, abdomen and pelvis,

pelvic MRI and/or FDG PET/CT were part of the imaging workup and anal biopsies were performed only in case of suspected recurrence or persistent disease.

Acute and late (more than 6 months after RT) toxicities were recorded and retrospectively graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.

Response to RT was evaluated between 3 and 6 months after the end of the treatment.

Patients without complete response to RT or who relapsed after a complete response were considered as treatment failures. Time to treatment failure was the time between the beginning of RT and the date of failure. Local failure was defined as anal recurrence, regional failure as pelvic recurrence (including inguinal and pelvic nodes) and metastatic failure as occurrence of distant metastases. Locoregional failure was defined as local and/or regional recurrence. Overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS) were respectively the time from the beginning of RT to death or cancer-related death. Locoregional control (LRC) rate was defined as the percentage of patients alive and free of loco-regional recurrence and colostomy free survival (CFS) as the time from the beginning of RT to abdominoperineal resection (APR) for any cause.

Statistical analyses

Quantitative variables are described as mean \pm standard deviation and compared using the Student's t-test or the Mann-Whitney Wilcoxon's test as appropriate. Qualitative variables are presented as number and percentage (%) and compared by χ^2 test or Fisher's exact test. Survival functions were presented by the Kaplan-Meier curves and its 95% confidence interval. Hazard ratios (HR) were calculated using a Cox model. Quantitative variables that don't respect the log-linearity hypothesis have been put in class. Significant univariate analysis (<0.20) were tested via multivariate Cox model and a backward stepwise selection was used. Statistical analysis were performed with SAS 9.3 and R 3.3.1.

The study was approved by the Rennes University Ethics committee for all participating centers (n° 15.124).

RESULTS

Patients

A total of 88 patients were treated during the study period. Patient and tumor characteristics are summarized in Table 1. The mean age was 65.2 years. It was preferentially women (77%). Most of the patients had an ECOG performance status (PS) of 0 or 1 (97.6%) and only 7 patients (8%) were HIV positive. Tumor stage was T1 in 56 (64%) patients and mean size of the tumor was 2.0cm. Most of the tumors (75%) were well or moderately differentiated. Concerning the initial imaging workup (Table 1), majority of patients (84%) underwent a TAUS, followed by an abdominal (65%) +/- chest (47%) CT-scan. Of note, less than 50% of patients underwent a pelvic MRI, or a FDG PET/CT.

Radiation therapy

Characteristics of radiation therapy are summarized in Table 2. Mean total dose on tumor was 61.2 Gray. All patients with T2 tumor except one (31/32, 97%) had a pelvic irradiation versus 43 out of 56 patients (77%) with a T1 tumor. Forty-eight patients had an inguinal node irradiation. Regarding the boost, only 3 didn't have it because of poor general conditions. The boost technique was most frequently EBRT than brachytherapy. Mean gap between first course of RT and the boost was 20.3 days. The mean overall treatment time was 50.4 days.

Toxicity

Seven (8%) patients experienced grade 3 acute toxicity consisting of haematological toxicity, diarrhoea, perineal skin and anorectal mucositis (Table 3). Acute toxicity of any grade was observed in most patients (n=78, 89.7%). Two (2.3%) patients experienced grade 3 late toxicity (anal incontinence, anorectal mucositis and radiation cystitis) but many patients (72%) experienced grade 1 or 2 toxicity. Main late toxicities were rectal bleeding, anal incontinence, diarrhoea, anal pain, skin and anorectal mucositis (Table 3).

Patient outcome

After the end of the treatment, 2 patients had persistent local disease. Thus, the initial complete clinical response rate was 97.7%.

After a median follow-up of 58.3 months (range 4.7- 208.1), 21 patients relapsed (23.9%). Among them, the vast majority (n=20.95%) presented a loco-regional recurrence, including 18 isolated local recurrences and 2 loco-regional recurrences associated with distant metastases patients. Only one patient presented isolated distant metastases without loco-regional recurrence. The median time between the treatment and relapse was 19.3 months. Fifteen (71%) recurrences occurred within the 3 years following RT. Among the 18 patients presenting with local recurrence, 12 (66.7% of local failure) underwent APR and 2 had a local surgical resection of the recurrence as salvage therapy. Table 4 summarized the type and treatment of recurrence and patient outcome after recurrence. Recurrence rate in the 4 centres were as follows: 10/49 (20.4%), 5/15 (33.3%), 3/14 (21.4%) and 3/10 (30%).

The 3-year and 5-year actuarial LRC rates were $84.9\% \pm 4.0\%$ and $79.3\% \pm 4.9\%$ respectively (Figure 1).

Eighteen (20.5%) patients died during the follow-up. Overall, 9 (10.2%) deaths were related to anal cancer (all patients had relapsed). The other causes of death were various (cerebral haemorrhage, metastatic breast cancer, dyspnea, asthenia, end-stage liver disease). The 3- and 5-year actuarial CSS rates were $97.6\% \pm 1.7\%$ and $95.8\% \pm 2.4\%$ respectively (Figure 2). The 3- and 5- year actuarial OS rates were $92.8\% \pm 2.8\%$ and $84.4\% \pm 4.4\%$.

Overall, 12 patients underwent APR: 12 for persistent or recurrent disease and none for treatment-related toxicity. The 3- and 5-year actuarial CFS were $92.1\% \pm 3.1\%$ and $86.0\% \pm 4.5\%$ respectively (Figure 3).

Analysis of prognostic factors

Results of univariate and multivariate analyses for LRC are presented in Table 5.

After adjustment for different clinical and treatment related co-variables, age > 65years (HR = 0.22; 95%CI [0.06 ; 0.84]; p= 0.0262), poorly differentiated tumor (HR=0.10; 95%CI [0.01 ; 0.99]; p= 0.0488), the lack of FDG PET/CT at initial workup (HR = 6.24; 95%CI [1.97 ; 19.76]; p= 0.0019), pelvic irradiation (HR = 0.16; 95%CI [0.04 ; 0.58]; p= 0.0057) and performing a boost (HR= 0.09; 95%CI [0.01 ; 0.94]; p = 0.0437) were significantly associated with a better LRC in multivariate analysis. Of note, neither T-stage, tumor size nor the gap between the first course of the RT and the boost were predictive factor of LRC.

In multivariate analysis, the lack of FDG PET/CT at initial workup (HR = 12.82; 95%CI [1.63; 100.80]; p= 0.0154) and pelvic irradiation (HR=0.13; 95%CI [0.03; 0.61] p= 0.0099) were independent prognostic factors associated with a better CSS (Table 6).

DISCUSSION

Early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal (≤ 3 cm N0) is rare and represents only 10-15% of all anal canal carcinomas included in clinical trials. Few retrospective studies were focalised on T1-T2N0 tumors (13,14,17,18) but treatment was heterogeneous with RT +/- concurrent chemotherapy. To our knowledge, no previous work included only node-negative tumors less than 3cm in size treated by exclusive radiotherapy. We were specifically interested in this subgroup of tumors in which the superiority of CRT over RT alone, established in large randomized studies (5,6), is not clearly demonstrated. Therefore, there is currently no standard of care for these early-stage anal carcinomas. Exclusive radiotherapy is recommended by some guidelines, for T1N0 tumors (15) and for tumors less than 3cm (16), but other guidelines recommend rather CRT for all non-metastatic anal tumors (19).

In our study, we report a recurrence rate of 24%, which is higher than expected for early-stage anal carcinomas, supposed to have a good prognosis. Recurrences were mostly locoregional and occurred mainly within 3years, like other studies (5,10,12,14,20,21). In 18 patients with local relapse, 12 were assessible to salvage surgery and 9 patients died because of anal cancer. We find a 5year-rate for overall survival, cancer specific survival, locoregional relapse and colostomy free survival of 84.4%; 95.8%; 79.3%; and 86.0% respectively. Results are similar in the literature (13,14,17,22), even if these studies included all T2 stage and treatment with radiochemotherapy.

The main result of our study was pelvic irradiation identified as an important prognostic factor on LRC and CSS, independently of the tumor size and T-stage. These results suggest that a pelvic irradiation should be performed in all T1-T2 ≤ 3 cm N0 tumors.

On the other hand, we did not find any impact of inguinal prophylactic irradiation on LRC or survival. As it is known to have a potential additional toxicity, we cannot encourage prophylactic inguinal irradiation for all node-negative T1-T2 ≤ 3 cm. Zilly *and al.* (22) showed a relatively low inguinal relapse rate in cases of T2N0 anal cancer with or without inguinal prophylactic irradiation. The 5-year LRC rates were 80.1% for patients treated with inguinal irradiation and 77.8% without ($p=0.967$). Ortholan *and al.* (23) showed a good efficacy and safety of inguinal irradiation for T3-T4 anal tumor, but this needs to be discussed for T1-T2 tumor because of a low risk of inguinal recurrence (10% at 5 years). However, Matthews *and al.* (24) propose to realise inguinal irradiation for all patients, because in this study 12.5% of patients with T1-T2N0 anal carcinoma had an isolated inguinal failure at 5years. This therapeutic modality needs to be evaluated prospectively in a randomized study.

In multivariate analysis, performing a boost was significantly associated with a good locoregional control. However, this result must be taken with caution because of the small sample size of patients that did not receive a boost (n=3).

Poorly differentiation tumor grade and age > 65 years were associated in multivariate analysis with a better LRC. These results are not in accordance with the literature (5,20,25,26). Patients who underwent a FDG PET/CT at initial staging had also a higher risk of locoregional recurrence and a poorer survival than those who did not. This is quite surprising and in contrast to our hypothesis of an understaging of patients who did not have this imaging, which could have had a negative impact on their prognosis. We do not have any explanation about this result. In our study, the gap between first course of RT and boost was not a prognostic factor, in opposition with others results in literature (12,27), which can be explained by a homogeneous gap of about 20 days between the first course RT and the boost in our study (mean 20.3days, 7% more than 37days and 16.5% more than 30days). This gap should be as short as possible, but compatible with a good tolerance of RT, this is in agreement with recommendations (15,16). About the initial workup, 91% of patients underwent a good locoregional staging with a pelvic MRI or a TAUS but only 37.6% of patients performed a FDG PET/CT that have been shown to have a greater sensitivity for detection of lymph node metastases (28–30). Therefore, it is now recommended in the pretherapeutic workup by current guidelines (16,19,31). It cannot be ruled out that staging of patients who did not performed this metabolic imaging have been underestimated. We can note that FDG PET/CT usage has been improved over time (9.7% of patients before 2008 and 53.7% of those since 2008).

Treatment was well tolerated with few grade 3 acute (8%) and late (2.3%) toxicities and there was no grade 4. However, because of the retrospective design of the study, these data should be underestimated. Indeed, in literature, we found greater toxicities (13 to 38% grade 3-4 acute toxicities and 8 to 17% grade 3-4 late toxicities (13,14)).

Guidelines currently available (15,16,19) give different recommendations for early-stage anal tumors on the use of chemotherapy and radiation fields (pelvic and inguinal). New techniques such as Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) showed the same efficacy with less toxicity and possible reduction of the gap (with simultaneous integrated boost) (17,18). One way to optimize the radiotherapy efficiency could be to combine chemotherapy, as a radiosensitizer, but with an increased risk of toxicity. Superiority of RCT has never really been demonstrated, even if some retrospective studies showed a trend toward better results with this association for early-stage tumors (8,10,12-14).

The present study has some limitations. First, there is an inherent bias in the retrospective design of the study, with a small number of patients. Therefore, results should be interpreted with caution. Second, RT techniques are heterogeneous between centers, about total delivered dose, boost modalities and field dimensions; and over time, because some patients were treated by 3D conformal radiation therapy and others by IMRT techniques. However, the recurrence rate appeared to be similar in the different centers.

In conclusion, current study reports good LRC, CSS and CFS for early-stage anal canal tumors treated by exclusive radiotherapy. We found a high rate of recurrence in our series of node negative early-stage anal canal cancers treated by exclusive radiotherapy. Most recurrences were locoregional and assessable to salvage surgery, which results in a significant colostomy rate. Our study suggests that pelvic irradiation is an independent prognostic factor to improve locoregional control and cancer specific survival, and should be systematically done in these early-stage carcinomas. The best therapeutic approach for early-stage more favourable anal cancers is still unknown, with different components that remain to be assessed (inguinal irradiation, concurrent chemotherapy, new radiotherapy techniques, boost modalities and radiotherapy dose). Prospective randomized studies are warranted to better define optimal treatment modalities for early-stage tumors and predictive factors of recurrence.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* janv 2016;66(1):7-30.
2. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing Patterns of Anal Canal Carcinoma in the United States. *J Clin Oncol.* 20 avr 2013;31(12):1569-75.
3. Bouvier A-M, Belot A, Manfredi S, Jooste V, Uhry Z, Faivre J, et al. Trends of incidence and survival in squamous-cell carcinoma of the anal canal in France: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* mai 2016;25(3):182-7.
4. 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 Oxf Engl 1990.* juill 2012;48(10):1417-24.
5. 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.* 1997;15(5):2040–2049.
6. 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 Lond Engl.* 19 oct 1996;348(9034):1049-54.
7. Sandhu AP, Symonds RP, Robertson AG, Reed NS, McNee SG, Paul J. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 1998;40(3):575-81.
8. Mitchell SE, Mendenhall WM, Zlotecki RA, Carroll RR. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2001;49(4):1007-13.
9. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer.* 15 mai 1991;67(10):2462-6.
10. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti M, Miralbell R, Popowski Y, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(1):59–66.
11. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, Lusinchi A, Romestaing P, Chauveinc L, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors ≤ 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2005;62(2):479-85.
12. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, et al. Carcinomes épidermoïdes du canal anal traités par irradiation à visée curative : à propos de 305 patients. *Cancer/Radiothérapie.* août 2003;7(4):237-53.
13. De Bari B, Lestrade L, Pommier P, Maddalo M, Buglione M, Magrini SM, et al. Could concomitant radio-chemotherapy improve the outcomes of early-stage node negative anal canal cancer patients? A retrospective analysis of 122 patients. *Cancer Invest.* avr 2015;33(4):114-20.
14. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1–T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol.* janv 2012;102(1):62-7.

15. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl 3):iii10-iii20.
16. Moureau-Zabotto L., Abramowitz L., Borg C., Francois E., Goere D., Huguet F., Vendrely V., Peiffert D., Siproudhis L., «Cancer du canal anal ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 11-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>.
17. Franco P, Arcadipane F, Ragona R, Mistrangelo M, Cassoni P, Rondi N, et al. Early-stage Node-negative (T1-T2N0) Anal Cancer Treated with Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1943–1948.
18. Lestrade L, Zilli T, Kountouri M, Jumeau R, Matzinger O, Bourhis J, et al. Early-stage Favourable Anal Cancer: A Retrospective Analysis of Clinical Outcomes of a Moderately Low Dose Elective Nodal Intensity-modulated Radiotherapy Schedule. *Clin Oncol.* juill 2017;29(7):e105-9.
19. Carlson, R.W., Larsen, J.K., McClure, J., Fitzgerald, C.L., Venook, A.P., Benson 3rd, A.B., Anderson, B.O., 2014. International adaptations of NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 12, 643–648..
20. Myerson RJ, Outlaw ED, Chang A, Birnbaum EH, Fleshman JW, Grigsby PW, et al. Radiotherapy for Epidermoid Carcinoma of the Anus: Thirty Years' Experience. *Int J Radiat Oncol.* oct 2009;75(2):428-35.
21. Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Begum R, Cunningham D, Northover J, et al. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2012.
22. Zilli T, Betz M, Bieri S, Ris F, Roche B, Roth AD, et al. Elective inguinal node irradiation in early-stage T2N0 anal cancer: prognostic impact on locoregional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2013;87(1):60-6.
23. Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi J-M, Teissier E, Gerard J-P, Ronchin P, et al. Anal Canal Cancer: Management of Inguinal Nodes and Benefit of Prophylactic Inguinal Irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 avr 2012;82(5):1988-95.
24. Matthews JHL, Burmeister BH, Borg M, Capp AL, Joseph D, Thompson KM, et al. T1-2 anal carcinoma requires elective inguinal radiation treatment – The results of Trans Tasman Radiation Oncology Group study TROG 99.02. *Radiother Oncol.* janv 2011;98(1):93-8.
25. Delhorme J-B, Antoni D, Mak KS, Severac F, Freel KC, Schumacher C, et al. Treatment that follows guidelines closely dramatically improves overall survival of patients with anal canal and margin cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2016;101:131-8.
26. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: Generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer.* 15 févr 2013;119(4):748-55.
27. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2001;50(3):675-80.
28. Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong W-L, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2012;23(8):2078-82.

29. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Castellano I, Cassoni P, Ricardi U, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2010;77(1):73-8.
30. Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* oct 2015;22(11):3574-81.
31. Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, Borg C, Francois E, Goere D, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* août 2017;49(8):831-40.

Table 1: Patient and tumor characteristics

	N (%)
Gender	
Male	20 (22.7)
Female	68 (77.3)
Age, years	
Mean \pm SD	65.2 \pm 12.8
>65	39 (44.3)
ECOG PS	
0	76 (89.4)
1	7 (8.2)
2	2 (2.4)
Histology	
Well-moderately differentiated	66 (75)
Poorly differentiated	15 (17)
Not stated	7 (8)
VIH status	
Positive	7 (8)
Negative	81 (92)
T-Stage	
T1	56 (63.6)
T2	32 (36.4)
Tumor size, cm	
0.1-1	12 (13.6)
1.1-2	43 (48.9)
2.1-3	32 (36.4)
Not stated	1 (1.1)
Initial imaging workup	
TAUS	72 (83.7)
Pelvic MRI	36 (42.4)
TAUS or pelvic MRI	78 (90.7)
Abdominopelvic CT	55 (64.7)
Chest CT	40 (47.1)
PET/CT	32 (37.6)
Abdominopelvic and chest CT or PET/CT	54 (63.5)

Abbreviations: CT: Computerized Tomography. MRI: Magnetic Resonance Imaging. PET/CT: Positron Emission Tomography/Computerized Tomography
PS: Performans Status. SD: Standard Deviations.TAUS: Transanal Ultrasonography

Table 2: Treatment characteristics

	N (%)
Total dose on tumor (Gy)	
Mean \pm SD	61.2 \pm 5.4
First course ERBT	
Mean total dose \pm SD	44.6 \pm 3.0
Second course RT (Boost)	
Yes	85 (96.6%)
Mean total dose \pm SD	17.4 \pm 2.9
Characteristics of the boost	
EBRT	57 (64.8%)
Brachytherapy	28 (31.8%)
No boost	3 (3.4%)
Gap between first course RT and the boost (days)	
Mean \pm SD	20.3 \pm 11.1
Pelvic irradiation	
Yes	74 (84.1%)
Mean total dose \pm SD	44.7 \pm 2.2
No	14 (15.9%)
Inguinal node irradiation	
Yes	48 (54.5%)
Mean total dose \pm SD	45.3 \pm 1.4
No	40 (45.5%)

Abbreviations: EBRT: External Beam Radiotherapy. Gy: Gray. SD: Standard Derivation

Table 3: Acute and late toxicities

	Acute N (%)		Late N (%)	
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 1-2	Grade 3
Hematologic	10 (11.5)	4 (4.6)	NA	NA
Diarrhoea	38 (43.7)	1 (1.1)	20 (23.3)	0
Skin	46 (52.9)	3 (3.4)	13 (15.1)	0
Mucositis	42 (48.3)	2 (2.3)	6 (7.0)	1 (1.2)
Pain	35 (40.2)	0	13 (15.1)	0
Hemorrhage	11 (12.6)	0	29 (33.7)	0
Fistula	0	0	0	0
Ulceration	4 (4.6)	0	1 (1.2)	0
Vaginitis	9 (10.3)	0	1 (1.2)	0
Urinary	18 (20.7)	0	5 (5.8)	1 (1.2)
Infection	3 (3.5)	0	2 (2.3)	0
Incontinence	NA	NA	27 (31.4)	1 (1.2)
Total number of patients	71 (81.6)	7 (8.0)	62 (72.1)	2 (2.3)

Abbreviations: NA: not available

Table 4: Pattern and treatment of failures

Patient Id	Initial complete response	Failure	Treatment of failure	Second failure	Second treatment	Death	Death because of anal cancer
1	Yes	L	APR	No	-	No	-
2	Yes	L	APR	No	-	No	-
3	Yes	L	Supportive care	No	-	Yes	No
4	No	N+M	RCT	No	-	Yes	No
5	Yes	L	APR	No	-	No	-
6	Yes	L	Supportive care	No	-	Yes	No
7	Yes	N+M	Chemotherapy	No	-	Yes	Yes
8	Yes	L	Chemotherapy	No	-	No	-
9	Yes	L	APR	No	-	No	-
10	Yes	L	Surgical resection	No	-	No	-
11	Yes	L	Surgical resection	No	-	No	-
12	Yes	M	Chemotherapy	No	-	Yes	Yes
13	Yes	L	APR	Yes (M)	Chemotherapy	Yes	Yes
14	Yes	L	APR	No	-	Yes	No
15	Yes	L	APR	Yes (M)	Chemotherapy	Yes	Yes
16	Yes	L	APR	No	-	Yes	Yes
17	No	L	Supportive care	No	-	Yes	Yes
18	Yes	L	APR	Yes (M)	Unknown	Yes	Yes
19	Yes	L	APR	Yes (M)	Chemotherapy	Yes	Yes
20	Yes	L	APR	Yes (N)	Chemotherapy	Yes	Yes
21	Yes	L	APR	No	-	No	-

Abbreviations: L: local. N: node. M: metastases. APR: abdominoperineal resection. RCT: radiochemotherapy.

Table 5. Predictive factors of locoregional relapse

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR [95%CI]	p value	HR [95%CI]	p value
Sex				
Male	1	0.3596		
Female	0.63 [0.24 ; 1.69]			
Age, years				
≤ 65	1	0.1369	1	0.0262
> 65	0.43 [0.14 ; 1.31]		0.22 [0.06 ; 0.84]	
Tumor grade				
Well-moderately differentiated	1	0.1961	1	0.0488
Poorly differentiated	0.26 [0.03 ; 2.01]		0.10 [0.01 ; 0.99]	
Pelvic MRI or TAUS				
No	1	0.0913		
Yes	0.33 [0.09 ; 1.19]			
PET/CT				
No	1	0.0301	1	0.0019
Yes	2.94 [1.11 ; 7.79]		6.24 [1.97 ; 19.76]	
T-stage				
T1	1	0.5645		
T2	1.33 [0.51 ; 3.48]			
Tumor size, cm				
≤ 1	1	0.5294		
1-2	0.53 [0.14 ; 2.06]			
> 2	0.89 [0.22 ; 3.51]			
Pelvic irradiation				
No	1	0.1399	1	0.0057
Yes	0.46 [0.16 ; 1.29]		0.16 [0.04 ; 0.58]	
Inguinal irradiation				
No	1	0.5622		
Yes	1.32 [0.52 ; 3.37]			
Total dose on tumor, Gray				
≤ 63	1	0.5086		
> 63	0.68 [0.22 ; 2.12]			
Gap between first course of RT and boost, days				
≤ 20	1	0.6441		
Between 20 et 28	1.67 [0.53 ; 5.31]			
> 28	1.65 [0.04 ; 6.18]			
Overall treatment time, days				
≤36	1	0.7046		
36-64	0.90 [0.28 ; 2.87]			
>64	1.43 [0.43 ; 4.75]			
Boost				
No	1	0.0835	1	0.0437
Yes	0.16 [0.02 ; 1.28]		0.09 [0.01 ; 0.94]	

Abbreviations: HR= hazards ratios; CI= confidence interval

Table 6. Predictive factors of cancer specific survival

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR [95%CI]	p value	HR [95%CI]	p value
Sex				
Male	1	0.7167		
Female	1.34 [0.28 ; 6.53]			
Age, years				
≤ 65	1	0.9490		
> 65	0.05 [0.26 ; 4.28]			
Tumor grade				
Well-moderately differentiated	1	0.9987		
Poorly differentiated	0.00 [0.0 ; Inf]			
Pelvic MRI or TAUS				
No	1	0.2553		
Yes	0.29 [0.03 ; 2.48]			
PET/CT				
No	1	0.0487	1	0.0154
Yes	6.38 [1.01 ; 40.29]		12.82 [1.63 ; 100.80]	
T-stage				
T1	1	0.6870		
T2	1.33 [0.33 ; 5.37]			
Tumor size, cm				
≤ 1	1	0.3094		
1-2	0.29 [0.06 ; 1.43]			
> 2	0.59 [0.12 ; 2.96]			
Pelvic irradiation				
No	1	0.0374	1	0.0099
Yes	0.25 [0.07 ; 0.92]		0.13 [0.03 ; 0.61]	
Inguinal irradiation				
No	1	0.6142		
Yes	0.70 [0.17; 2.83]			
Total dose on tumor, Gray				
≤ 63	1	0.5044		
> 63	1.62 [0.39; 6.61]			
Gap between first course of RT and boost, days				
≤ 20	1	0.5492		
Between 20 et 28	3.35 [0.38 ; 29.19]			
> 28	2.65 [0.24 ; 29.53]			
Overall treatment time, days				
≤36	1	0.4775		
36-64	0.59 [0.15 ; 2.35]			
>64	0.28 [0.03; 2.49]			
Boost				
No	1	0.0135		
Yes	0.03 [0.00; 0.48]			

Abbreviations: HR= hazards ratios; CI= confidence interval

Figure 1: Locoregional relapse

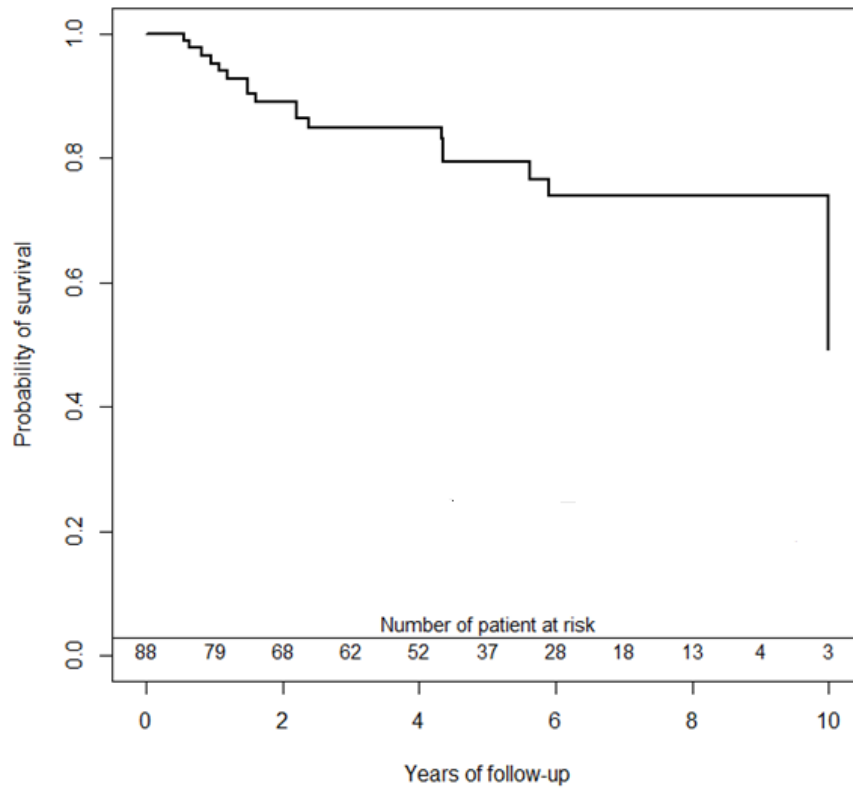


Figure 2: Cancer specific survival

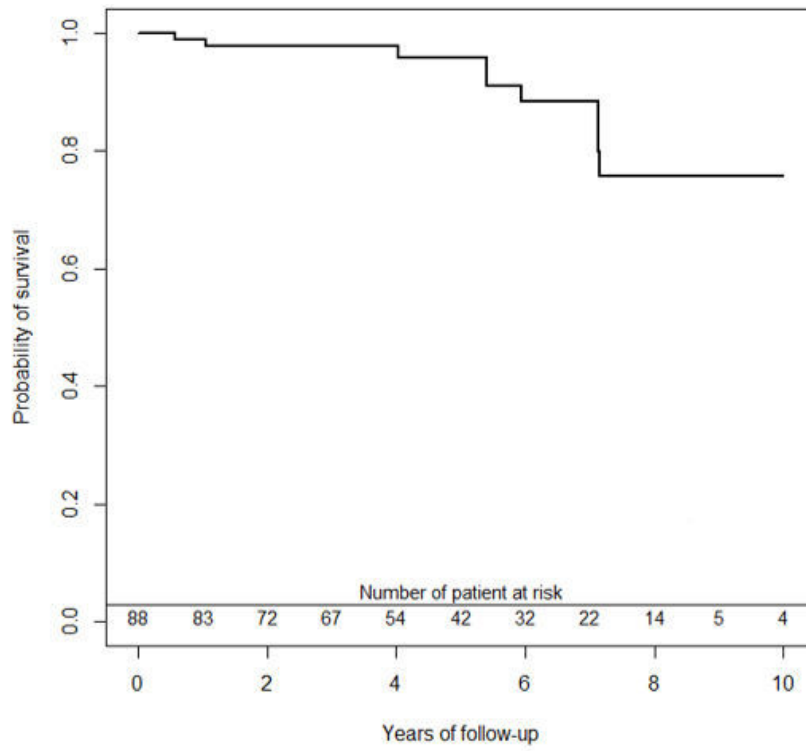
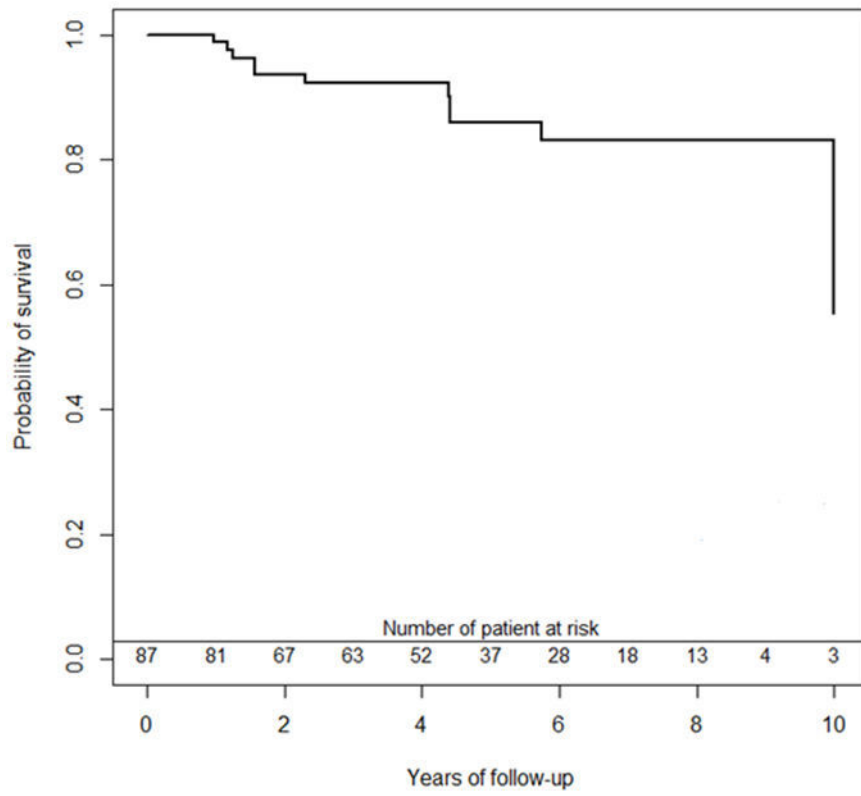


Figure 3: Colostomy-free survival



FALLET, Elodie - Carcinomes épidermoïdes du canal anal de stade précoce (T1-T2≤ 3 cm N0) traités par radiothérapie exclusive : résultats d'une étude rétrospective multicentrique avec analyse des facteurs pronostiques

36 feuilles, 3graphiques, 6tableaux. 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Introduction : Le cancer du canal anal est un cancer rare, mais dont l'incidence augmente depuis plusieurs années. La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence des tumeurs localement avancées mais le bénéfice de cette association est controversé pour les tumeurs de stade précoce, notamment T1N0, dont le traitement recommandé est une radiothérapie exclusive. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie exclusive sur le contrôle local et la survie des patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal T1N0 ou T2≤3cm N0 et d'identifier des facteurs prédictifs de récurrence et de survie.

Méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique a inclus des patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal T1N0 ou T2≤3cm N0, traités par radiothérapie exclusive. Ont été recueillies les données démographiques, les modalités du bilan initial, les caractéristiques tumorales, les modalités de la radiothérapie et ses toxicités, ainsi que les données du suivi : récurrence (localisation, traitement, recours à une amputation abdominopérinéale) et décès. Les survies sans récurrence loco-régionale (SSRLR), sans colostomie (SSC) et les survies globale (SG) et spécifique (SS) étaient calculées selon le modèle de Kaplan Meier avec intervalles de confiance à 95%. Des analyses univariées et multivariées selon le modèle de Cox étaient réalisées afin de rechercher les facteurs prédictifs de SSRLR et SS.

Résultats : Au total, 88 patients ont été inclus entre Janvier 1999 et Décembre 2015 dans 4 centres, avec un âge médian de 64 ans, dont 68 (77%) femmes et 7 (8%) patients VIH+. Le bilan initial a comporté une échographie ano-rectale/ une IRM pelvienne/ une TDM abdominopelvienne +/- thoracique / un Tep scan dans respectivement 84%/42%/65%/ 47%/38% des cas. La tumeur était classée T1N0 chez 56 (64%) patients et peu différenciée chez 15 (17%) patients. L'irradiation était pelvienne chez 74 (84%) patients, les autres ayant une irradiation limitée au canal anal. La dose totale médiane délivrée sur la tumeur anale était de 63 Gy (dose initiale 45 Gy + boost 18 Gy). Trois patients n'ont pas reçu de boost. Seuls deux patients n'étaient pas en réponse tumorale complète après radiothérapie. Les toxicités aiguës sévères (grade 3-4) rapportées étaient : hématologique (n= 4), cutanée (n=3), muqueuse (n=2) et digestive (n=1). Les toxicités tardives sévères étaient : incontinence anale (n=1), rectite (n=1) et cystite (n=1) radiques. Après un suivi médian de 58,3 mois, 21 patients (24%) ont récidivé : récurrence locale isolée (n=18), récurrence ganglionnaire locorégionale et métastatique (n=2) et récurrence métastatique isolée (n=1). Dix-huit patients (20%) sont décédés dont 9 de leur cancer du canal anal. Les taux de SG, de SS, de SSRLR et de SSC à 5 ans étaient respectivement de 84,4% [76,2; 93,6]; 95,8% [91,2; 100]; 79,3% [70,2; 89,5]; et 86,0% [77,7; 95,2]. En analyse multivariée, l'âge > 65 ans (HR= 0,22; p=0,0262), la réalisation d'une irradiation pelvienne (HR= 0,16; p=0,0057), le caractère peu différencié de la tumeur (HR = 0,10 ; p=0,0488), l'absence de réalisation de Tep scan (HR=6,24 ; p=0,0019) et la réalisation d'un boost (HR=0,09; p=0,0437) étaient des facteurs indépendants associés à une meilleure SSRLR. L'irradiation pelvienne (HR=0,13; p= 0,0099) et l'absence de réalisation de Tep scan (HR= 12,82 ; p=0,0154) étaient associés à une meilleure SS en analyse multivariée.

Conclusion : Dans notre étude, les carcinomes épidermoïdes du canal anal de stade précoce traités par radiothérapie exclusive récidivent dans près d'un quart des cas. Il s'agit principalement de récurrences loco-régionales. L'irradiation pelvienne, identifiée ici comme un facteur indépendant associé à un meilleur contrôle local et une meilleure survie liée à la maladie, devrait être réalisée de manière systématique chez ces patients, tout comme le boost. Des études randomisées spécialement focalisées sur ces petits cancers sont nécessaires pour mieux définir les modalités optimales de la radiothérapie.

Rubrique de classement : GASTROENTEROLOGIE, RADIOTHERAPIE

Mots-clés : Canal anal, cancer, radiothérapie, stade localisé, contrôle locorégional.

Mots-clés anglais MeSH : anal canal, cancer, radiotherapy, early stage, locoregional control.

Président : Monsieur SIPROUDHIS Laurent
 Assesseurs : Mme LIEVRE Astrid [directeur de thèse]
 Mr EDELIN Julien
 Mme LE PRISE Elisabeth
 Mr VANDROMME Luc

JURY :