



**HAL**  
open science

# Analyse des sites de récurrences après chimioradiothérapie en modulation d'intensité pour le cancer du canal anal

Frédéric Amestoy

► **To cite this version:**

Frédéric Amestoy. Analyse des sites de récurrences après chimioradiothérapie en modulation d'intensité pour le cancer du canal anal. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01974455

**HAL Id: dumas-01974455**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01974455v1>**

Submitted on 8 Jan 2019

**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.

# Analyse des sites de récurrences après chimioradiothérapie en modulation d'intensité pour le cancer du canal anal

Frédéric Amestoy

► **To cite this version:**

Frédéric Amestoy. Analyse des sites de récurrences après chimioradiothérapie en modulation d'intensité pour le cancer du canal anal. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01974455>

**HAL Id: dumas-01974455**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01974455>**

Submitted on 8 Jan 2019

**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 Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

---

Année 2018

Thèse n°3179

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 29/ 10 / 2018

par

Frédéric AMESTOY

né le 16 septembre 1979

à Bayonne

ANALYSE DES SITES DE RECIDIVES APRES CHIMIORADIOTHERAPIE EN  
MODULATION D'INTENSITE POUR LE CANCER DU CANAL ANAL

Directeur de thèse .....Docteur Véronique VENDRELY

Rapporteur.....Professeur Florence HUGUET

Jury

M. le Professeur Guy KANTOR.....Président

M. le Professeur Jean-Frédéric BLANC.....Juge

M. le Professeur Hervé TRILLAUD.....Juge

M. le Docteur Éric TERREBONNE.....Juge

## **A notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Guy Kantor**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Centre Régional de Lutte contre le Cancer- Institut Bergonié, Bordeaux*

*Coordonnateur au cancéropôle Grand-Sud-Ouest de l'axe technologie santé*

*Président la commission sciences du vivant et santé du comité consultatif régional pour la recherche et le développement technique au Conseil régional de la Nouvelle-Aquitaine*

Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter de présider cette thèse.

Je vous remercie de l'intérêt que vous m'avez témoigné en acceptant de juger ce travail.

Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre engagement dans notre cursus d'interne et d'assistant. Votre précieuse bienveillance mérite notre profonde reconnaissance dans l'accomplissement de notre formation de médecin.

## **A nos juges,**

**Madame le Docteur Véronique Vendrely**

*Praticien Hospitalier*

*Service de radiothérapie*

*GH Sud Hôpital Haut Leveque - CHU Bordeaux 2 Segalen*

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée dans l'élaboration de ma thèse et de l'honneur que vous me faites en la dirigeant.

Je suis très reconnaissant de votre aide et votre expertise dans la réalisation de ce travail.

**Monsieur le Professeur Jean Frédéric Blanc**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*Chef de service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive*

*GH Sud Hôpital Haut Leveque - CHU Bordeaux 2 Segalen*

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

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

**Monsieur le Professeur Hervé Trillaud**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*Chef de service de radiologie et d'imagerie diagnostique et interventionnelle*

*Hôpital Saint André – CHU Bordeaux 2 Segalen*

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

**Monsieur le Docteur Éric Terrebonne**

*Praticien Hospitalier*

*Service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive*

*GH Sud Haut-Lévêque CHU Bordeaux 2 Segalen*

Je suis très reconnaissant de votre présence en qualité de juge de cette thèse.

Je vous adresse l'expression de toute ma gratitude et de tout mon respect.

## **A notre rapporteur,**

**Madame le Professeur Florence HUGUET**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Service d'Oncologie – Radiothérapie*

*AP-HP Hôpital Tenon- Paris*

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

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

## **Aux collaborateurs de l'étude**

**Madame le Docteur Nathalie BONICHON-LAMICHHANNE**

**Madame le Docteur Hortense LAHARIE-MINEUR**

**Madame le Docteur Pauline REGNAULT DE LA MOTHE**

**Madame le Docteur Delphine GARBAY**

**Monsieur le Docteur Christophe DEBELLEIX**

*Département Onco-Radiothérapie*

*Clinique TIVOLI DUCOS- Bordeaux*

Je vous remercie sincèrement de votre confiance.

Ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans votre contribution et je vous en suis très reconnaissant.

**Monsieur le Docteur Francis LIPINSKI**

**Monsieur le Docteur Denis CELERIER**

**Monsieur le Docteur Aurélien BLOUET**

**Madame le Docteur Caroline GENEDES**

*Département de radiothérapie*

*Centre d'oncologie et de radiothérapie du Pays Basque - Bayonne*

Je vous remercie pour votre accueil et pour votre confiance.



## **A nos maitres d'internat,**

Monsieur le Professeur KANTOR

Madame le Docteur VENDRELY

Monsieur le Docteur HAASER

Monsieur le Docteur SARGOS

Monsieur le Docteur DUPIN

Monsieur le Docteur LAGARDE

Monsieur le Docteur HUCHET

Madame le Docteur PETIT

Madame le Docteur HENRIQUES DE FIGUEIREDO

Monsieur le Docteur TROUETTE

Madame le Docteur BRETON-CALLU

Madame le Docteur OUHABRACHE-BOUZID

Madame le Docteur THOMAS

**A ma famille,**

**A mes parents,**

Merci de m'avoir fait confiance tout au long de ces années.

Votre soutien se voit récompenser par l'accomplissement de ce travail.

**A Sandrine, Patrick, Eneko et Xalbat,**

Je vous remercie de votre soutien et de votre aide.

**A Elisa,**

## **A mes co-internes et amis**

**A Chantal et Véronique,**

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ces années.

Une amitié précieuse qui m'a aidé et réconforté.

**A mes amis montalbanais : Caroline, Thierry, Romain, Elodie, Amandine, Béatrice, Jean-Marc, Vincent, Sébastien,**

Votre aide m'aura permis de réaliser pleinement cette reconversion.

**A mes co-internes,**

Trop difficile de tous vous citer sans en oublier.

Heureux d'avoir pu partager ces moments d'internat en votre compagnie.

# TABLE DES MATIERES

<b>Partie I: Rappels</b>	<b>16</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>17</b>
<b>II. Anatomie, généralités et définitions</b>	<b>18</b>
A. Rappels embryologiques	18
B. Histologie du canal anal	20
C. Anatomie	22
1. Localisation	22
2. Morphologie	22
3. Muqueuse anale	22
4. Appareil sphinctérien	23
D. Rappports	24
E. Vascularisation	24
1. Système artérioveineux	24
2. Complexe hémorroïdaire	24
F. Drainage lymphatique	25
G. Innervation	25
<b>III. Radio anatomie</b>	<b>26</b>
<b>IV. Caractéristiques des cancers du canal anal</b>	<b>27</b>
A. Épidémiologie	27
B. Facteurs de risque	27
1. Âge, sexe et race	27
2. Activité sexuelle	28
3. HPV	28
4. Immunosuppression	28
5. Tabagisme	30
C. Carcinogénèse du cancer du canal anal	30
D. Histologie	32
1. Carcinome épidermoïde	32
2. Les autres types	32

E.	Stadification	32
F.	Mortalité	34
G.	Taux de survie	34
H.	Dépistage et prévention	35
1.	L'information préventive	35
2.	La vaccination	35
3.	L'anuscopie en haute résolution (AHR)	35
<b>V.</b>	<b>Prise en charge du cancer du canal anal</b>	<b>37</b>
A.	Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer du canal anal	37
1.	Évolution de la stratégie thérapeutique	37
2.	Le bilan initial	39
a)	L'examen clinique	39
b)	Évaluation ganglionnaire inguinale	39
3.	L'imagerie	40
•	L'écho endoscopie anorectale	40
•	La Tomodensitométrie	41
•	L'IRM Pelvienne	42
•	Le <sup>18</sup> FDG-TEP Scanner	43
4.	Les volumes d'intérêt	43
a)	Délinéation du GTV tumoral et ganglionnaire	43
b)	Délinéation des volumes prophylactiques	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire péri rectal correspond au mésorectum	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque interne	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque primitif	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque externe	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire inguinal	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire ischio-rectal	44
•	Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire ilio-obturateur	44
5.	La dose	46
a)	Doses aux volumes tumoraux	46
b)	Doses aux volumes inguinaux	46
B.	Place de la chimiothérapie	47

1.	Rôle de mitomycine (MMC)	47
2.	Rôle du cisplatine (CDDP)	48
3.	Chimiothérapie d'induction ou d'entretien	48
4.	Thérapies ciblées : anti-EGFR	49
5.	Capecitabine	49
6.	Mitomycine et cisplatine	50
7.	Immunothérapie	50
C.	Place de la curiethérapie	50
<b>VI.</b>	<b>Stratégie de prise en charge du cancer du canal anal</b>	<b>51</b>
A.	Stades T1 N0	51
B.	Stades T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3 / T4	52
C.	Tumeurs métastatiques d'emblée	52
<b>VII.</b>	<b>La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité</b>	<b>53</b>
A.	Définition	53
B.	Intérêts dosimétriques et cliniques	53
C.	Application au traitement du cancer du canal anal	54
D.	Difficultés potentielles	55
E.	Résultats cliniques	55
F.	Technique de boost intégré (SIB)	58
<b>VIII.</b>	<b>Surveillance</b>	<b>60</b>
A.	Référence	60
B.	Options	61
<b>IX.</b>	<b>Récidives après chimioradiothérapie du canal anal</b>	<b>62</b>
A.	Facteurs prédictifs de récurrence	62
B.	Analyse des sites de récurrence locorégionale	62
<b>Partie II</b>		<b>65</b>
<b>I.</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>66</b>
<b>II.</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>66</b>
A.	Patients	66
B.	Radiothérapie	66
C.	Chimiothérapie	67
D.	Suivi	67
E.	Recueil et analyses des sites de récurrences	67

F. Statistiques	68
<b>III. Résultats</b>	<b>69</b>
A. Caractéristiques des patients et de la tumeur	69
B. Caractéristiques des traitements	69
C. Survie globale et sans récurrence	70
D. Facteurs associés à la survie sans récurrence et au contrôle local	70
E. Sites de récurrences après chimioradiothérapie	71
1. Récurrence tumorale	72
2. Récurrence pelvienne et lombo aortique	72
<b>IV. Discussion</b>	<b>73</b>
<b>V. Conclusion</b>	<b>75</b>
<b>Annexes</b>	<b>76</b>
<b>Références</b>	<b>81</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b>	<b>98</b>

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

## **Figures :**

<i>Fig. 1: Évolution du cloaque</i>	19
<i>Fig. 2: Aspect histologique de l'épithélium malpighien normal et des néoplasies anales intraépithéliales</i>	21
<i>Fig. 3: Anatomie du canal anal</i>	23
<i>Fig. 4: Coupes IRM descriptives pelviennes</i>	26
<i>Fig. 5: Histoire naturelle de l'infection muqueuse à HPV et progression vers le cancer invasif : modèle d'infection du col utérin</i>	31
<i>Fig. 6: Aspect echo endoscopique d'un carcinome épidermoïde du canal anal usT3 (coupe transversale)</i>	40
<i>Fig. 7: Aspect en hyposignal d'un carcinome épidermoïde T3 du canal anal en IRM (coupe axiale en pondération T2)</i>	42
<i>Fig. 8: Distribution des sites de récurrences après chimioradiothérapie du canal anal</i>	63
<i>Fig. 9: Procédure de détermination des sites de récurrence locorégional</i>	63
<i>Fig. 10: Illustration de la classification des sites de récurrence selon l'isodose 95% de prescription dans le traitement des cancers des VADS</i>	64
<i>Fig. 11: Méthode d'évaluation des sites de récurrence locorégionale en fonction du volume traité</i>	68

## **Tableaux :**

<i>Tableau 1: Classification TNM 2017 (8ème édition)</i>	33
<i>Tableau 2 : Stade tumoral</i>	33
<i>Tableau 3: Classification usTN</i>	34
<i>Tableau 4 : Survie observée à 5 ans du cancer du canal anal entre 2003 et 2006</i>	34
<i>Tableau 5: Résultats des six essais de phase III sur la prise en charge par chimioradiothérapie des cancers du canal anal localement évolués</i>	38
<i>Tableau 6 : Volumes définis pour la délimitation du CTV selon les différentes sociétés savantes</i>	45
<i>Tableau 7: Niveaux de dose proposés des volumes prophylactiques et tumoraux (T&amp;N+)</i>	46
<i>Tableau 8: Résumé des études évaluant la RCMI dans le traitement de chimioradiothérapie du canal anal</i>	56
<i>Tableau 9: Études rétrospectives comparant la RT3D à la RCMI dans le cancer du canal anal</i>	57
<i>Tableau 10: Données de survie à 3 ans et toxicité aiguë de grade <math>\geq 3</math> des essais de RCMI-SIB dans la chimioradiothérapie du canal anal</i>	58
<i>Tableau 11 : Caractéristiques des patients, de la tumeur et du traitement de CRT</i>	69



## Glossaire

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RT3D : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

CRT : Chimioradiothérapie

IGRT : Radiothérapie guidée par l'image

DRR : Image radiologique digitale reconstruite

<sup>18</sup>FDG : 2-désoxy-2-<sup>18</sup>F-fluoro-D-glucose

TEP-scanner : Tomographie par émission de positrons scanner

MMC : Mitomycine C

CDDP : Cisplatine

GTV : Gross tumour volume

CTV : Clinical target volume

PTV : Planning target volume

OAR : Organe à risque

IV : Intra volume

BV : Bord volume

HV : Hors volume

SIB : Simultaneous Integrated Boost

VADS : Voies aérodigestives supérieures

AIN : Anal intraepithelial neoplasia

HPV : Human papillomavirus

AHR : Anuscopie en haute résolution

TPS : Système de planification de traitement

EGFR : Epidermal growth factor receptor

# Partie I: Rappels

# **I. Introduction**

Le cancer du canal anal est une tumeur rare qui représente 1 à 2 % des cancers digestifs (1–3). Cependant, son incidence augmente de 2% par an depuis les années 1970 (4,5) . Il s'agit d'un cancer curable dont le traitement repose sur la radiothérapie depuis les essais de Nigro et al. dans les années 1980 (6–10). Les résultats sont bons avec plus de 90% de contrôle tumoral pour les tumeurs localisées. Ils restent insuffisants pour les tumeurs localement évoluées, baissant rapidement à 60-70% de survie sans récurrence à 3 ans en cas d'envahissement ganglionnaire associé (11).

Le traitement des cancers du canal anal a bénéficié des progrès techniques non seulement de l'imagerie (TEP-scanner, IRM) mais également de la radiothérapie avec l'avènement de la modulation d'intensité et de l'imagerie embarquée (IGRT). La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de conformer la dose au volume cible complexe à traiter, incluant la tumeur et les aires ganglionnaires inguinales et pelviennes, tout en protégeant les organes sains. Par la diminution des toxicités aiguës, elle permet d'éviter ou de diminuer les pauses fréquemment nécessaires auparavant. Recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) depuis juillet 2015, la RCMI est utilisée en pratique de routine. Les premiers résultats de la cohorte nationale française observationnelle ANABASE montrent que 90 % des patients sont traités en RCMI entre 2015 et 2017 (12). Dans la mesure où elle est liée à un fort gradient de dose à l'interface volumes cibles/ tissus sains, la RCMI s'accompagne cependant d'un risque de « geographic miss » en cas de délimitation imprécise des volumes cibles ou de mauvaise reproductibilité du traitement (13).

L'analyse des sites de récurrences loco régionales a été faite en 2D par superposition à des clichés de simulation par Das et al. pour la chimioradiothérapie tridimensionnelle (CRT3D) et par Wright et al. pour la RCMI (14,15). Notre travail analyse les sites de récurrences en fonction du plan dosimétrique initial avec recalage rigide et une évaluation précise de la dose reçue et du volume couvert.

Ce type d'analyse a déjà été réalisé pour l'évaluation des récurrences dans le cancer des voies aériennes supérieures, mais n'a jamais été appliquée au traitement du cancer du canal anal après chimioradiothérapie (CRT) en RCMI (16–19).

La première partie concerne les rappels anatomiques du canal anal, les recommandations actuelles de prise en charge du cancer du canal anal et la radiothérapie en modulation d'intensité appliquée au traitement du cancer de l'anus, ses intérêts et résultats.

La deuxième partie présente l'étude rétrospective basée sur une cohorte multicentrique de patients traités par chimioradiothérapie en modulation d'intensité pour un cancer épidermoïde du canal anal. L'objectif principal était d'analyser les sites de récurrences locorégionales en fonction de la dosimétrie initiale après étude de survie et de survie sans récurrence et des facteurs prédictifs associés.

## **II. Anatomie, généralités et définitions**

Le canal anal constitue la partie terminale du tube digestif, s'étendant du rectum à la peau pileuse à la marge de l'anus et mesure de 2,5 à 4 cm.

La marge anale correspond au revêtement cutané périnéal étendu jusqu'à 5 cm de la jonction ano-cutanée. Les cancers de l'anus comprennent à la fois les cancers du canal anal et les cancers de la marge anale qui représentent 85 et 15% de l'ensemble respectivement.

### **A. Rappels embryologiques**

Au 21<sup>ème</sup> jour, l'embryon est un disque tri-dermique composé de trois feuillets primitifs :

- L'entoblaste, à l'origine du revêtement épithélial de l'intestin et des glandes
- Le mésoblaste
- L'ectoblaste

L'organogenèse du système digestif débute lors de la 4<sup>ème</sup> semaine et se termine au cours de la 12<sup>ème</sup> semaine.

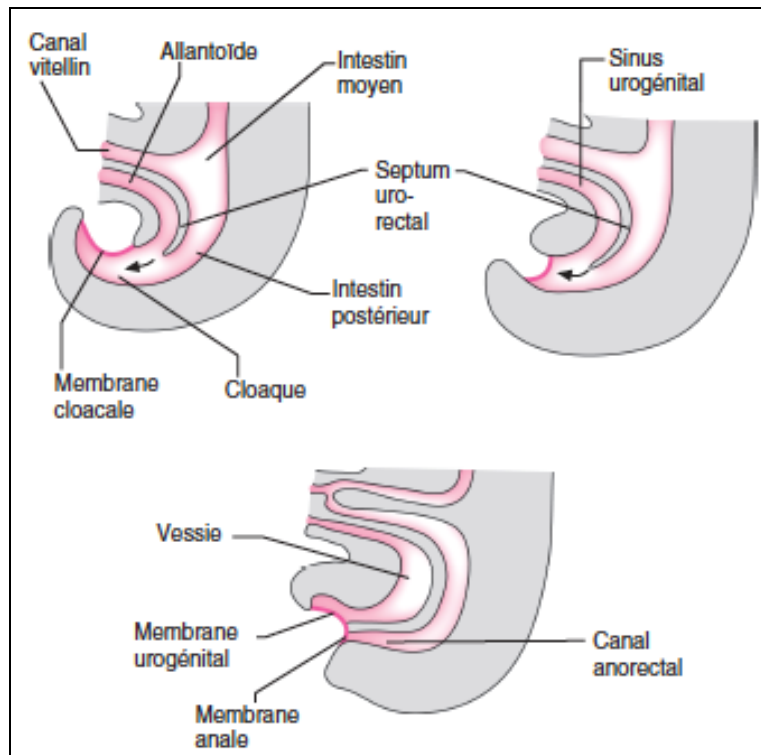
Lors de la 6<sup>ème</sup> semaine, l'entoblaste prolifère et remplit complètement le tube digestif primitif qui subit une apoptose et se recanalise lors de la 9<sup>ème</sup> semaine.

L'intestin est divisé en trois portions, antérieure, moyenne et postérieure déterminées par les territoires de vascularisation.

La portion postérieure de l'intestin, dont la formation du canal anal en dépend, correspond au territoire de l'artère mésentérique inférieure. Il s'étend du tiers distal du colon transverse à la moitié supérieure du canal anal, et s'abouche initialement dans le cloaque primitif (6<sup>ème</sup> semaine), à l'origine du rectum, du sinus uro-génital et de la partie supérieure du canal anal. Il est tapissé d'endoblaste et s'abouche à l'ectoblaste superficiel caudal.

La zone de contact d'ectoblaste superficiel/ endoblaste constitue la membrane cloacale, située dans une dépression ectodermique appelé proctodeum (Fig.1).

Fig. 1: Évolution du cloaque



Source : Encha Razavi f. Embryologie humaine. De la molécule a la clinique. Coll. Abrèges. Issy-les-moulineaux : Masson ; 2008

Lors de la 7<sup>ème</sup> semaine, une cloison mésodermique (septum uro-rectal) croît vers la membrane cloacale, séparant le cloaque en une partie ventrale (sinus uro-génital) et une partie dorsale (canal anorectal). Le point d'attache entre le septum uro-rectal et la membrane cloacale formera le centre tendineux du périnée. La membrane cloacale est alors divisée en deux membranes : l'une antérieure la membrane uro-génitale et l'autre postérieure la membrane anale.

Autour, se dispose petit à petit du mésoblaste à l'origine des sphincters et des muscles périnéaux.

A la fin de la 7<sup>ème</sup> semaine, la membrane anale se trouve au fond d'une dépression ectoblastique ou dépression anale. Elle est perméabilisée à la 9<sup>ème</sup> semaine du développement, et le rectum peut alors communiquer avec l'extérieur. Ainsi, la muqueuse de la moitié supérieure du canal anal dérive de l'endoblaste de l'intestin postérieur et sa vascularisation provient de l'artère mésentérique inférieure tandis que la muqueuse de la moitié inférieure du canal anal dérive de l'ectoblaste et sa vascularisation provient de l'artère iliaque interne. La jonction entre l'endoblaste et l'ectoblaste constitue la ligne pectinée, qui se trouve juste au-dessous des colonnes de Morgagni. C'est à ce niveau que l'épithélium glandulaire se continue par un épithélium stratifié.

## B. Histologie du canal anal

L'histologie du canal anal diffère selon ses trois parties anatomiques : supérieure, intermédiaire ou transitionnelle, et inférieure. Il n'existe pas de corrélation exacte entre les limites anatomiques et les différents épithéliums individualisables au niveau du canal anal.

La partie supérieure du canal anal, au-dessus de la ligne pectinée, est tapissée par un épithélium identique à celui du rectum, c'est-à-dire de type glandulaire et comportant des cryptes de Lieberkühn.

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

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

La paroi renferme des glandes anales qui s'ouvrent dans le canal anal au niveau des sinus, situés dans une petite dépression juste au-dessus des valvules anales.

Les glandes anales sont localisées dans la sous-muqueuse et dans le sphincter interne. Rarement, il existe quelques glandes anales dans l'espace entre le sphincter interne et externe ou même dans le sphincter externe.

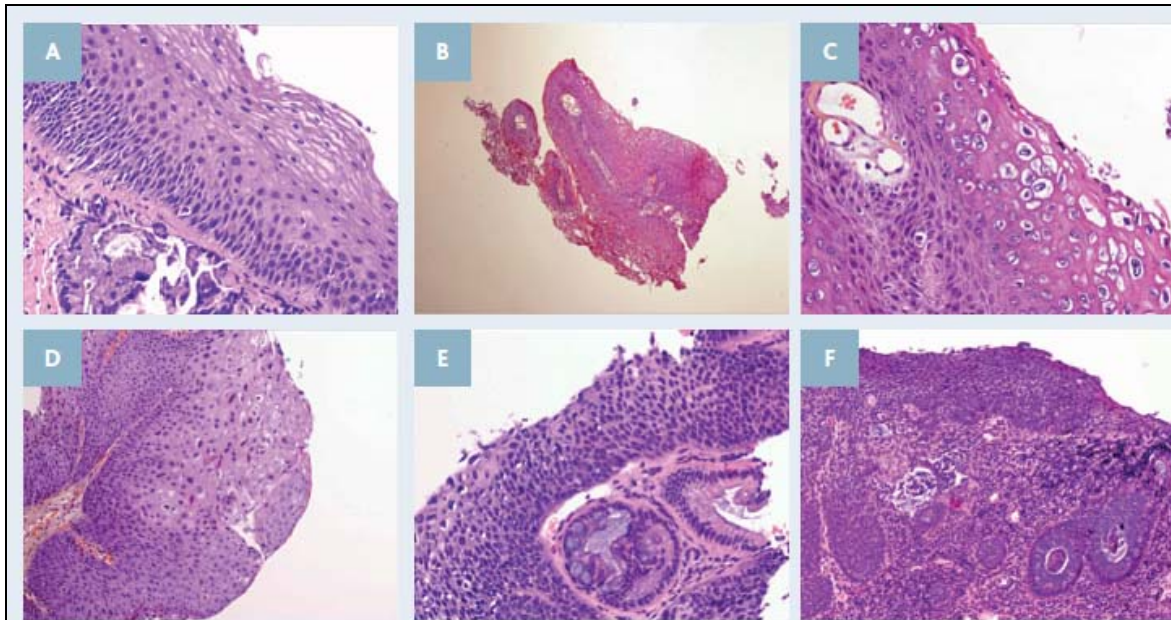
La musculaire muqueuse est présente dans la partie haute du canal anal et s'arrête dans la zone transitionnelle. Le sphincter interne du canal anal est en continuité avec la couche circulaire interne de la musculature rectale. La partie basse sous-pectinée du canal anal et de la région des plis radiés ne permet de visualiser le réseau hémorroïdaire externe qu'en situation pathologique (caillot ou thrombose), alors que le réseau hémorroïdaire interne recouvert de muqueuse transitionnelle est spontanément bien visible.

La zone jonctionnelle, en regard et au-dessus de la ligne pectinée, est la zone de développement de la dysplasie et du cancer de l'anus.

La dysplasie épithéliale (appelée aussi néoplasie intraépithéliale anale ou AIN pour *anal intraepithelial neoplasia*) se développe donc dans un épithélium de type malpighien ou transitionnel.

Cette lésion précède l'apparition du carcinome épidermoïde du canal anal, et est souvent liée à une infection par le human papillomavirus (HPV). La paroi de type intestinal qui siège à la partie haute du canal anal n'est pas dotée des mêmes structures sensibles que la partie malpighienne basse (Fig. 2). La première n'est pas sensible aux variations thermiques et chimiques, ce qui permet de réaliser sans anesthésie un traitement physique des hémorroïdes (photocoagulation, injection sclérosante).

Fig. 2: Aspect histologique de l'épithélium malpighien normal et des néoplasies anales intraépithéliales



- A. Aspect normal de l'épithélium malpighien du canal anal (grossissement \*200)
- B. Condylome acuminé (grossissement \*40)
- C. Condylome acuminé (grossissement \*200) avec foyer d'AIN 1 caractérisé par une désorganisation de la couche basale épithéliale et par la présence de multiples ballonnisations cellulaires évocatrices de koilocytes
- D. AIN 1 caractérisée par une désorganisation de la couche basale épithéliale, avec volumineux noyaux, mitoses aberrantes en couches supra-basales et la présence de koilocytes (grossissement \*200)
- E. AIN 2 avec une désorganisation architecturale épithéliale étendue sur près des deux tiers de l'épaisseur épithéliale (perte de la maturation cellulaire, volumineux noyaux, dyskératinocytes, koilocytes) (grossissement \* 200)
- F. AIN 3 avec une désorganisation épithéliale précédemment décrite étendue à toute l'épaisseur de la muqueuse (grossissement \*100)

Source : Dr Sébastien Henno, CHU Rennes.

## C. Anatomie

### 1. Localisation

Le canal anal est formé de trois cylindres concentriques : le plus interne est muqueux, entouré par un manchon de fibres musculaires lisses constituant le sphincter interne, lui-même entouré par un manchon de fibres musculaires striées constituant le sphincter externe qui établit des connexions étroites avec le faisceau puborectal du releveur de l'anus.

### 2. Morphologie

Le canal anal est long de 2,5 à 4 cm. Il se situe au-dessous du plancher des muscles releveurs de l'anus, entre les deux fosses ischio-rectales. Il s'ouvre par l'anus, situé à la partie médiane du périnée postérieur, un peu en arrière de la ligne bi-ischiatique, à environ 2 cm en avant de la pointe du coccyx.

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

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

### 3. Muqueuse anale

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

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

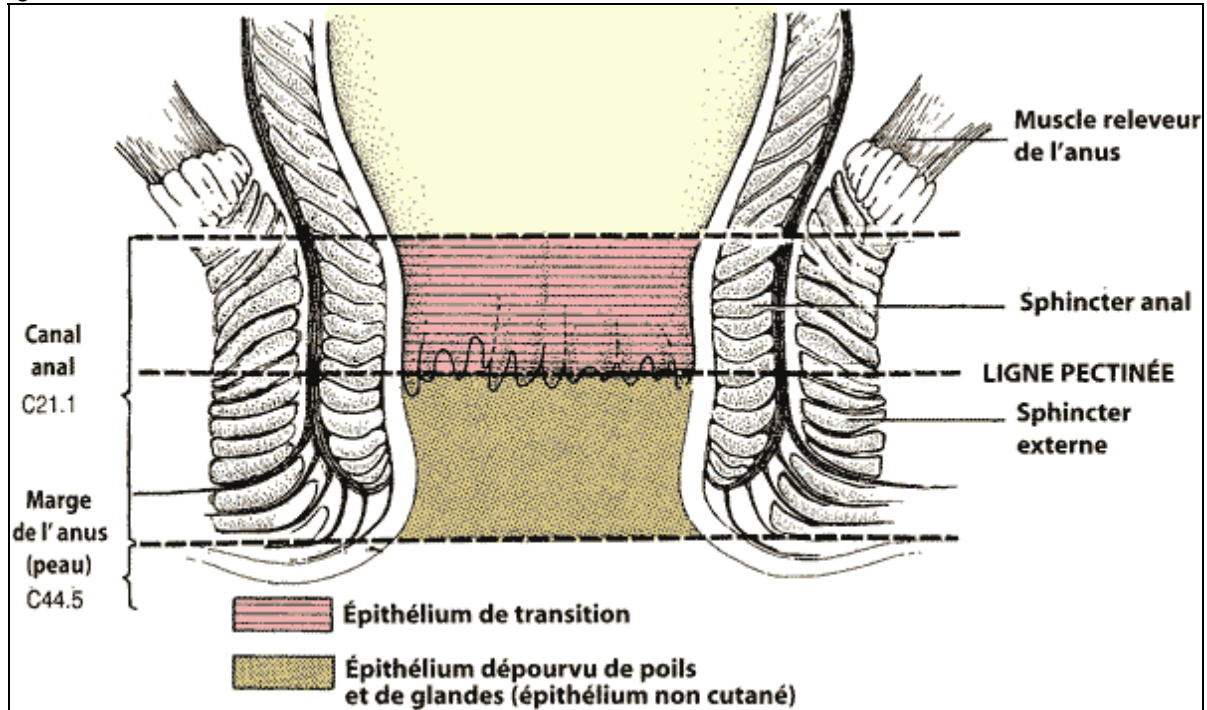
Sous la ligne pectinée, la muqueuse est lisse, sec, gris-brun (constituant le pecten dans la littérature Anglo-saxonne).

La marge de l'anus présente une peau fine, marquée par les plis radiés de l'anus, souvent pigmentée, riche en poils et en glandes sébacées (Fig.3).

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



Fig. 3: Anatomie du canal anal



Source : oncoligik.fr

#### 4. Appareil sphinctérien

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

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

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

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

## D. Rapports

Le canal anal est en contact étroit avec :

- En arrière avec le raphé anococcygien, puis le coccyx
- Latéralement avec les fosses ischio-rectales, limitées en haut par la partie inférieure du muscle releveur de l'an us
- En avant chez la femme avec la cloison rectovaginale et chez l'homme le fascia inter-génito-rectal ou aponévrose de Denonvilliers.

## E. Vascularisation

### 1. Système artérioveineux

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

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

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

### 2. Complexe hémorroïdaire

Les hémorroïdes sont des structures vasculaires physiologiques. Le système veineux endorectal se caractérise par la présence de lacs veineux appendus aux troncs veineux et organisés en deux plexus hémorroïdaires interne et externe.

Le plexus hémorroïdaire interne, le plus important, est constitué de trois paquets vasculaires situés dans l'espace sous-muqueux, entre la muqueuse du canal anal et le sphincter interne, au niveau et au-dessus de la ligne pectinée. Le remplissage et la vidange des lacs vasculaires sont assurés par des shunts artérioveineux venant de l'artère rectale supérieure.

Le plexus hémorroïdaire externe est situé sous la ligne pectinée, au niveau de la marge anale. Il est vascularisé par l'artère rectale inférieure.

## F. Drainage lymphatique

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

Le réseau supérieur est constitué par les collecteurs satellites de l'artère rectale supérieure qui se dirigent ensuite vers les principaux relais du rectum (ganglions anorectaux, du promontoire, de la chaîne lymphatique mésentérique inférieure).

Le système lymphatique satellite de l'artère rectale moyenne se dirige vers les ganglions hypogastriques. Une partie du drainage passe à travers les muscles des releveurs justifiant l'exérèse des releveurs en monobloc avec le rectum dans l'amputation abdomino-périnéale.

La partie inférieure du canal anal (sous la ligne pectinée) et la peau périnéale sont trainées vers les ganglions inguinaux superficiels.

## G. Innervation

Les parties pelviennes des plexus pré vertébraux transportent des fibres sympathiques, parasympathiques et afférentes viscérales. Les parties pelviennes des plexus sont responsables de l'innervation des viscères pelviens et des tissus érectiles du périnée. Les plexus pré vertébraux entrent dans le pelvis sous forme de deux nerfs hypogastriques, un de chaque côté, qui croisent l'ouverture supérieure du pelvis en dedans des vaisseaux iliaques internes.

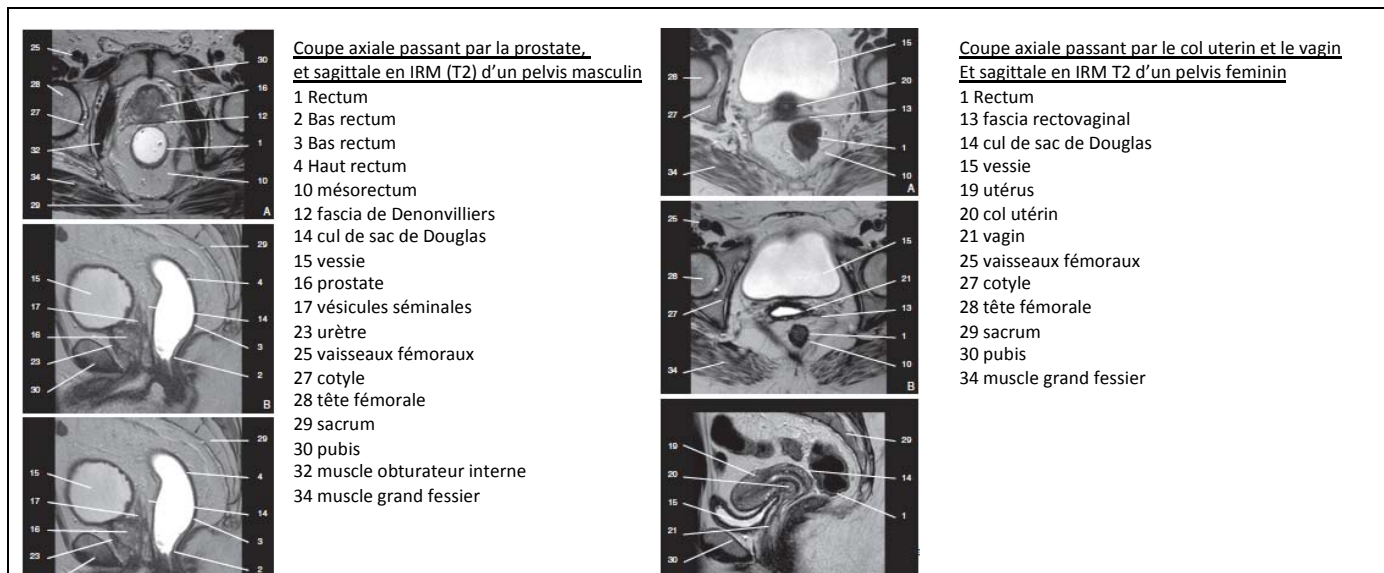
Les nerfs hypogastriques sont issus du plexus hypogastrique supérieur qui est situé en avant de la vertèbre L5 entre le promontoire du sacrum et la bifurcation de l'aorte. Chez l'homme, le plexus hypogastrique supérieur est responsable de l'éjaculation.

Quand les nerfs hypogastriques sont rejoints par les nerfs splanchniques pelviens transportant des fibres parasympathiques pré ganglionnaires de S2 à S4, les plexus pelviens latéraux (plexus hypogastriques inférieurs) sont constitués. Les plexus hypogastriques inférieurs, un de chaque côté, se dirigent vers le bas sur les parois pelviennes, en dedans des gros vaisseaux et des nerfs somatiques. Ils donnent naissance aux plexus subsidiaires suivants qui innervent les viscères pelviens : le plexus rectal, le plexus utérovaginal, le plexus prostatique et le plexus vésical. Les rameaux terminaux des plexus hypogastriques inférieurs pénètrent et traversent l'espace profond du périnée, et innervent les tissus érectiles du pénis et du clitoris dans le périnée. Chez l'homme, ces nerfs sont appelés les nerfs caverneux.

### III. Radio anatomie

Les rapports radio anatomiques du rectum et du canal anal sont précisés dans la figure 4.

Fig. 4: Coupes IRM descriptives pelviennes



Source : Olivier Lucidarme

## **IV. Caractéristiques des cancers du canal anal**

### **A. Épidémiologie**

Le cancer anal est un cancer rare. Sa fréquence est très inférieure à celle des cancers colorectaux puisqu'il ne représente que 3 % de l'ensemble des cancers de la partie basse du tube digestif. Il ne représente que 0.5 à 1% de tous les cancers et 1.5% de l'ensemble des cancers digestifs.

Le rapport publié par l'Institut de veille sanitaire en 2013 relatif à l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 n'a pas fait état des données concernant le cancer du canal anal (20). D'après les données recueillies entre 1992 et 2005 dans le cadre du réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité), son incidence a été estimée à 1,4/100 000 personnes/année en population générale. En 2014, en Europe, on estimait approximativement 2000 hommes et 2300 femmes diagnostiqués chaque année. Son incidence est en constante augmentation (21).

Dans la population générale, le cancer de l'anus est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et survient très généralement après 60 ans (22). L'infection à *human papillomavirus* (HPV) est le facteur étiologique le plus important avec l'immunodépression qui favorise la transformation maligne des dysplasies anales induites par l'infection HPV.

La population infectée par le VIH, et singulièrement les patients homosexuels, sont plus à risque de cancer anal que la population générale.

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

Les tumeurs de la marge anale envahissant le revêtement cutané pileux et sont classées, selon l'OMS, avec les tumeurs cutanées (23–27).

### **B. Facteurs de risque**

#### **1. Âge, sexe et race**

L'âge médian au diagnostic de cancer anal (tous types histologiques confondus) est de 60 ans.

L'incidence aux États-Unis est de 1.5 et 2 cas par 100 000 personnes par an entre les hommes et les femmes, respectivement.

Chez les hommes, l'incidence est plus élevée pour les noirs (2 cas par 100 000 personnes par an) et les blancs (1.5 cas par 100 000 personnes par an) et sont les plus faibles pour les asiatiques et les insulaires du Pacifique (0.5 cas par 100 000 personnes par an).

Chez les femmes, l'incidence la plus élevée est chez les blancs (2.2 cas par 100 000 personnes par an) et les noirs (1.6 cas par 100 000 personnes par an), et l'incidence la plus faible est parmi les asiatiques/Pacifique Insulaires (0.6 cas par 100 000 personnes par an).

Plusieurs des facteurs de risque bien connus ont été identifiés, notamment l'HPV, les relations anales réceptives, un antécédent de cancer cervical, vulvaire, ou vaginal, l'immunosuppression et le tabagisme (28,29).

## **2. Activité sexuelle**

Une étude cas-témoin a comparé 148 patients avec un cancer du canal anal et 166 contrôles avec cancer du côlon diagnostiqués entre 1978 et 1985. Il en ressort qu'une histoire de les rapports anaux réceptifs a été fortement associée à l'événement du cancer anal chez les hommes (RR 33.1; IC95% 4.0-272.1), faible et non significative statistiquement chez les femmes (RR 1,8 ; IC95%, 0,7-4,2)(30).

Dans une autre étude cas-témoins de 306 patients atteints de cancer anal diagnostiqués entre 1986 et 1998 et 1700 patients-témoins dans la Région de Seattle, une histoire de relations anales réceptives et un plus grand nombre de partenaires sexuels à vie ( $\geq 15$ ) étaient associés avec une incidence croissante du cancer anal (31).

## **3. HPV**

L'effet des facteurs comportementaux notés dans la section précédente est médiée par une prévalence plus élevée de l'infection anale types cancérigènes de HPV. Le HPV est le virus sexuellement transmis le plus commun, affectant le tractus génital.

Bien que le virus soit effacé chez la plupart, 1% développe des verrues génitales. L'HPV est un petit virus à ADN avec plus de 100 génotypes différents identifiés, dont au moins 30 génotypes HPV transmis sexuellement et infectant le tractus anogénital (32). Le génotype 16 HPV est le type le plus communément associé au cancer, dont le cancer anal (30,31,33).

Seulement une minorité des cancers anaux est HPV-négatif (31).

La majorité des cancers anaux associés au HPV sont causés par le génotype 16, alors que les génotypes 6, 11 et 31 représentent de 1,4% à 4,1%. Le génotype 18 représente 3,4% à 7% des cancers anaux (32,34).

## **4. Immunosuppression**

L'immunosuppression chronique causée soit par une greffe d'organe ou par une utilisation de stéroïdes à long terme pour le traitement maladies auto-immunes entraîne une augmentation de l'incidence des verrues, d'AIN, et le cancer anal, probablement en raison d'une infection chronique à HPV (35,36).

La transformation de l'AIN en cancer anal est associée à l'immunosuppression (37,38).

La prévalence du portage HPV-16, du HPV-18, du HPV-6 ou du HPV-11 chez les patients greffés du foie 3 semaines après la transplantation a été rapporté à 18%(39), avec la même prévalence chez les

patients greffés du foie et des reins dans les 24 heures de transplantation (29% et 21%, respectivement)(40).

Bien qu'il existe une forte association entre les pratiques sexuelles, en particulier les relations anales réceptives, et le cancer anal, le lien entre l'infection d'immunodéficience humaine (VIH) et le cancer anal est moins clair.

En outre, les patients atteints du VIH sont plus susceptibles d'être infectés par l'HPV, ce qui suggère un effet plus indirect de l'immunosuppression plutôt qu'un effet direct du virus.

Une méta-analyse de 53 études a révélé qu'à la fois les types HPV de faible et haut risque, les anomalies cytologiques anales et le cancer anal étaient significativement plus élevés chez les hommes séropositifs qui ont des relations sexuelles avec des hommes (MSM) par rapport aux hommes HIV négatifs (MSM)(41). Elle a conclu que l'HPV à haut risque est l'agent causal dans le cancer anal et que l'incidence plus élevée de cancer anal chez les séropositifs MSM est à cause du taux plus élevé d'infection par HPV.

Les données du syndrome d'immunodéficience acquise/VIH SIDA Cancer match Study ont révélé que l'augmentation de l'incidence du cancer anal entre 1980 et 2005 est causée par l'épidémie d'infection par le VIH chez les hommes (42).

Dans une étude de 34 189 personnes infectées par le VIH et 114 260 non infectés issus de 13 cohortes nord-américaines, suivis entre 1996 et 2007, le taux d'incidence du cancer anal non ajusté par 100 000 personnes/année était de 30 pour les femmes infectées par le VIH, 0 pour les femmes non infectées, 131 pour les MSM infectés par le VIH, 46 pour les hommes infectés par le VIH et 2 pour les hommes non infectés par le VIH (43).

Plusieurs études conviennent que le faible nombre de CD4 est un facteur de risque pour les personnes séropositives développant des lésions AIN et de cancer anal invasif.

Palefsky et al ont montré que, pour les hommes VIH-positif, le taux de  $CD4 < 200/mm^3$  était associé à une majoration du risque de progression (basée sur la cytologie et/ou la biopsie) de l'épithélium normal ou atypique pour AIN, ou de l'AIN de bas grade à une lésion de grade supérieur d'un facteur  $>3$  (37).

Un nadir de  $CD4 < 200/mm^3$  et une longue durée de faible numération des cellules CD4 sont fortement associés à l'incidence du cancer anal (44,45).

Inversement, les durées de périodes de charge virale indétectable du VIH ont été associées à une réduction du risque de développement d'un cancer anal (46).

Or, plusieurs études n'ont pas trouvé d'association entre l'utilisation de la thérapie antirétrovirale ou son absence (basées sur les dossiers médicaux, ou sur le traitement avant ou après la disponibilité des médicaments antirétroviraux) sur l'incidence du cancer (44,45,47).

Néanmoins, l'utilisation généralisée des traitements antirétroviraux pour éviter un taux faible de CD4 et/ou prolongé et un nadir important pourrait être efficace pour réduire l'incidence du cancer anal (45).

Cependant, on craint une association entre l'utilisation à long terme de la thérapie d'inhibiteur de protéase et un risque accru de cancer anal (48).

## 5. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque bien établi pour le développement du cancer anal.

Dans une étude cas-témoin sur une population de la région de l'état de Washington et de la Colombie-Britannique, il existait une différence significative dans la prévalence d'un tabagisme actif entre les témoins (25%) et les cas de cancer anal (60%). Le risque de cancer anal était significativement moindre pour les ex-fumeurs par rapport avec les fumeurs actifs et continuait à diminuer avec la durée du sevrage (49).

Dans une étude plus récente, Daling et ses collègues ont effectué une étude cas-témoin et ont conclu que les hommes et femmes fumeurs actifs étaient à risque sensiblement plus élevé de cancer anal indépendamment de l'âge et des autres facteurs de risque (hommes : OR : 3,9 [95% IC, 1,9-8,0]; femmes: OR : 3,8 [95% IC, 2.4-6.2])(31).

## C. Carcinogénèse du cancer du canal anal

Les mécanismes biologiques de la carcinogénèse sont similaires pour le cancer du canal anal et le cancer du col de l'utérus (50).

A l'instar du cancer du col de l'utérus, le cancer du canal anal a pour principale étiologie une infection persistante par les papillomavirus humains (HPV). Dans l'étude française EDITH V, il a été retrouvé un virus HPV chez 96,7 % des patients avec un carcinome du canal anal (51).

Les HPV ont la capacité d'infecter les cellules métaplasiques des jonctions des épithéliums malpighiens et glandulaires et d'induire un effet cytopathogène caractéristique avec transformation des kératinocytes en koïlocytes. Les HPV sont en règle générale responsables de lésions bénignes mais peuvent être à l'origine d'apparition de cancers (2,23,50).

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde est habituellement décrite comme comprenant différents stades de transformation de l'épithélium malpighien en lésions néoplasiques intra-épithéliales (*Anal Intraepithelial Neoplasia* ou AIN). Selon la sévérité de l'atteinte de l'épithélium, ces lésions sont classées en trois grades : AIN1, AIN2 et AIN3 (52).

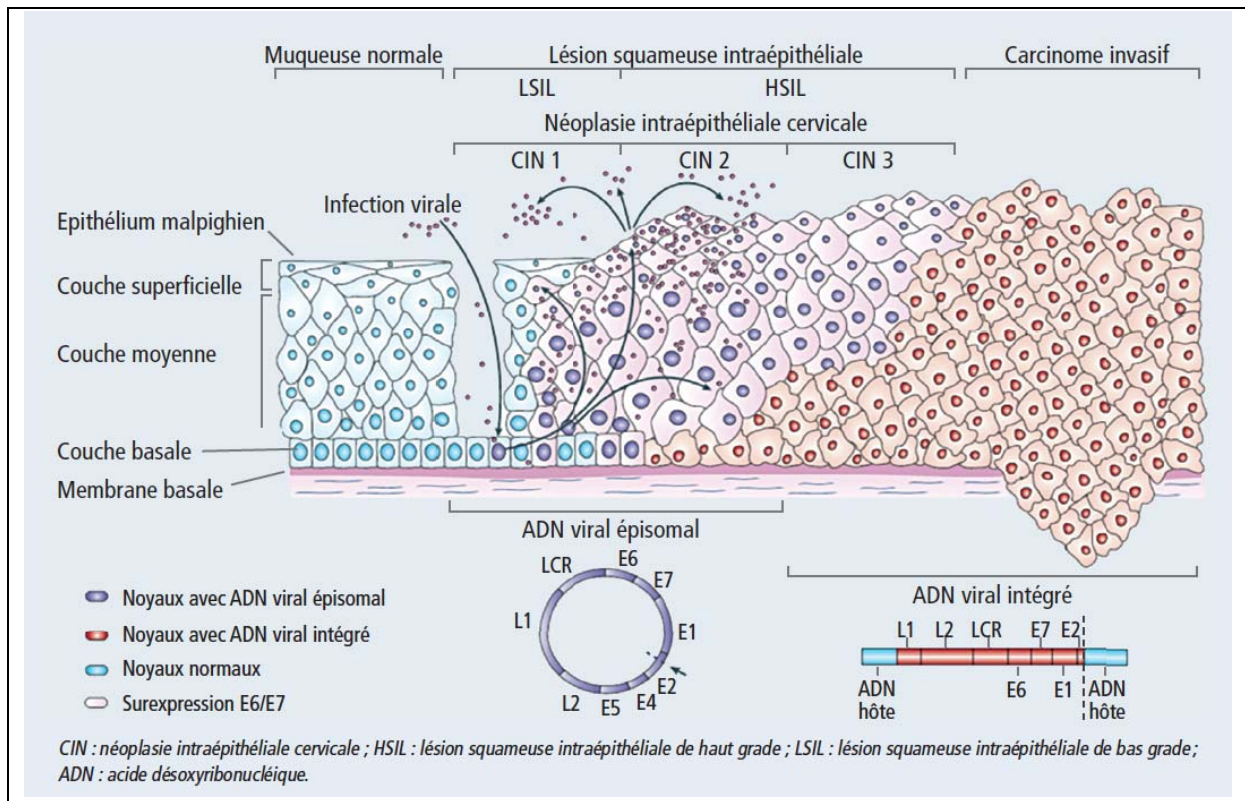
Au stade AIN1, la clairance virale est fréquente et plus de la moitié des lésions régressent.

Quand l'infection persiste, elle peut entraîner des lésions plus sévères (AIN2-3 ou HSIL : *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) et des carcinomes *in situ* qui risquent d'évoluer vers un cancer invasif s'ils ne sont pas traités (52).

Ce mécanisme est similaire au développement des carcinomes épidermoïdes du col utérin (Fig.5).



Fig. 5: Histoire naturelle de l'infection muqueuse à HPV et progression vers le cancer invasif : modèle d'infection du col utérin



Source : Woodman B BJ 2007

Le cancer du canal anal évolue très lentement, il s'agit dans la grande majorité des cas d'une évolution locale de proche en proche et régionale pelvienne lymphatique qui concerne les ganglions périrectaux, le pédicule hémorroïdaire supérieur, les ganglions inguinocruraux et plus rarement les ganglions iliaques internes et iliaques externes. L'extension métastatique viscérale est plus rare (8 à 12 %) : elle concerne principalement les ganglions lombo-aortiques, le foie et le poumon. Les métastases osseuses et cutanées sont encore plus rares elles sont observées chez moins de 2 % des patients (24,53-55).

## **D. Histologie**

### **1. Carcinome épidermoïde**

Il représente le type histologique principal du cancer du canal anal et se présente sous 3 sous- types :

- A grandes cellules kératinisantes, plus ou moins différenciés (60 à 80 % des cas)
- A grandes cellules non kératinisantes (transitionnel)
- De type basaloïde

### **2. Les autres types**

- Les adénocarcinomes représentent environ 10 % des cancers de l'anus et se présentent en 3 sous-types :
  - o Les adénocarcinomes de type rectal, les plus fréquents
  - o Les adénocarcinomes des glandes anales, très rares
  - o Les adénocarcinomes fistulo-végétants, très rares, se développant dans une fistule anorectale
- Les autres types histologiques, encore plus rare, sont de type :
  - o Carcinomes à petites cellules
  - o Carcinomes indifférenciés
  - o Sarcomes
  - o Lymphomes
  - o Mélanomes

## **E. Stadification**

Le pronostic des cancers de l'anus dépend essentiellement du stade d'évolution locorégional de la tumeur et de son éventuelle extension ganglionnaire. Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer de l'anus est la classification TNM (Tableaux 1&2).

Tableau 1: Classification TNM 2017 (8ème édition)

(AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. Editor-in-chief : Mahul B. Amin)	
<b>T - Tumeur primitive</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> , maladie de Bowen, lésion intra-épithéliale squameuse de haut grade, néoplasie intra-épithéliale du canal anal (AIN II-III)
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur envahissant un ou plusieurs organes de voisinage
<b>N - Ganglion</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement ganglionnaire non évaluable
<b>N0</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique
<b>N1</b>	Adénopathies régionales métastatiques péri-rectales
<b>N2</b>	Adénopathies unilatérales iliaques internes et/ou inguinales
<b>N3</b>	Adénopathies métastatiques péri-rectales et inguinales et/ou iliaques internes bilatérales et/ou inguinales bilatérales
<b>M - Métastase</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

Source: AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> edition, Mahul B. Amin

cTNM correspond à la classification clinique et imagerie excluant usTNM.

pTNM est utilisé après examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

ypTNM est utilisé après examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire et traitement néo-adjuvant.

Tableau 2 : Stade tumoral

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2,T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N1	M0
	tout T	N2, N3	M0
<b>IV</b>	tout T	tout N	M1

Source: AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> edition, Mahul B. Amin

Une classification spécifique à l'évaluation écho endoscopique est également utilisée (Tableau 3).

Tableau 3: Classification usTN

<b>usT0</b>	Pas de tumeur visible
<b>usT1</b>	Atteinte muqueuse et sous muqueuse sans atteinte du sphincter interne
<b>usT2</b>	Atteinte du sphincter interne ou de la musculature rectale sans atteinte du sphincter externe ou de la graisse péri-rectale
<b>usT3</b>	Atteinte du sphincter externe ou de la graisse péri-rectale
<b>usT4</b>	Atteinte d'organe de voisinage
<b>usN0</b>	Pas de ganglion anormal en péri-rectal ou iliaque interne
<b>usN1</b>	Ganglion péri-rectal d'allure métastatique
<b>usN2</b>	Ganglion iliaque interne d'allure métastatique

Source : Giovannini, 2001 ; Magdeburg, 1999 ; OTTO, 2009

## F. Mortalité

Compte tenu de la rareté du cancer du canal anal, les données françaises de mortalité n'ont pas pu être documentées. Les données américaines du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program) enregistrées sur la période 2008-2012, ont montré un taux annuel de décès de l'ordre 0,2 pour 100 000 patients (56). Les données statistiques australiennes publiées par l'AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) pour l'année 2012 ont montré un taux de décès de 0,3 pour 100 000 patients (57).

## G. Taux de survie

Les taux de survie à 5 ans pour les patients traités pour un cancer du canal anal sont publiés par l'American Cancer Society. Les statistiques proviennent de la base nationale de données sur le cancer et se basent sur le nombre de cancers diagnostiqués entre 2003 et 2006 (58). Les résultats en fonction du stade du cancer et de l'histologie de la tumeur sont présentés ci-dessous (Tableau 4).

Tableau 4 : Survie observée à 5 ans du cancer du canal anal entre 2003 et 2006

Stade	Épidermoïde	Non épidermoïde
<b>I</b>	77%	71%
<b>II</b>	67%	59%
<b>IIIA</b>	58%	50%
<b>IIIB</b>	51%	35%
<b>IV</b>	15%	7%

## H. Dépistage et prévention

A ce jour, il n'existe aucune recommandation de dépistage sur la population générale. Seule la surveillance individuelle des populations à haut risque comme les sujets séropositifs reste préconisée. Les composants du dépistage du cancer anal ont été adoptés à partir des stratégies utilisées pour le cancer du col utérin et comprennent un écouvillonnage du canal anal pour l'évaluation cytologique (par exemple, Papanicolaou anal [PAP] test) et l'examen du canal anal en utilisant l'anuscopie de haute résolution qui est une adaptation de la coloscopie cervicale.

### 1. L'information préventive

La réduction du risque pourrait passer par l'information des pratiques sexuelles à haut risque comme les rapports anaux réceptifs ainsi que l'éducation sur la façon dont les préservatifs peuvent avoir un effet protecteur sur l'infection à HPV (59).

### 2. La vaccination

Dans un essai randomisé de 4 065 hommes âgés de 16 à 26 ans, un vaccin quadrivalent (VPH-6, HPV-11, HPV-16, VPH-18) a montré une importante réduction des lésions génitales externes par rapport au placebo (60).

Dans cet essai, l'incidence des AIN a diminué de 50% avec le vaccin quadrivalent (61). Cela a conduit à l'approbation par les États-Unis Food and Administration de médicaments pour l'utilisation d'un vaccin quadrivalent (Gardasil Merck, Readington Township, NJ) pour prévenir le cancer anal.

Les vaccins contre le HPV sont maintenant systématiquement recommandés pour les garçons et les filles aux États Unis.

En Europe, l'attitude des Autorités de Santé propose cette vaccination uniquement en prévention des infections HPV chez la jeune fille dans le cadre du cancer du col de l'utérus, du vagin de la vulve et de l'anus.

### 3. L'anuscopie en haute résolution (AHR)

L'AHR est réalisée à l'aide d'un colposcope à travers l'anuscope sans préparation préalable, mais avec application d'acide acétique dilué à 3 ou 5% et de lugol. Cet examen dure 20 minutes environ.

L'acide acétique provoque la coagulation et la précipitation réversible des protéines nucléaires et des cytokératines, induisant un gonflement de l'épithélium glandulaire et une légère coagulation de la couche superficielle de l'épithélium malpighien normal (car contenant peu de noyaux).

Dans les zones d'AIN présentant de fortes quantités de protéines nucléaires, la coagulation est plus marquée, provoquant un blanchiment de l'épithélium (Photo 1a). La réaction est d'autant plus rapide et intense que le grade d'AIN est élevé (62). Cependant l'activité nucléaire est également marquée dans les lésions purement condylomateuses, ou dans un épithélium en cours de cicatrisation et de régénération, associé à une inflammation.

L'examen est centré sur l'analyse de l'épithélium et des anomalies vasculaires des zones de l'anus blanchies par l'acide acétique (Photo 1b). L'utilisation d'un filtre vert facilite la visualisation des vaisseaux sanguins (Photo 1c). Les changements de coloration au Lugol dépendent de la présence ou de l'absence de glycogène dans les cellules épithéliales. Les régions qui souvent correspondent à une muqueuse normale contenant du glycogène deviennent brunes ou noires. Les régions touchées par

une AIN ou par un cancer invasif, déficientes en glycogène, prennent mal ou pas la coloration et apparaissent de couleur jaune moutarde ou safran, de même que les régions leucoplasiques, ou hyperkératosiques. Les condylomes peuvent occasionnellement prendre la coloration à l'iode de façon partielle. Surtout, ce test au Lugol permet de mieux définir les limites anatomiques des zones anormales, facilitant ainsi leur traitement.

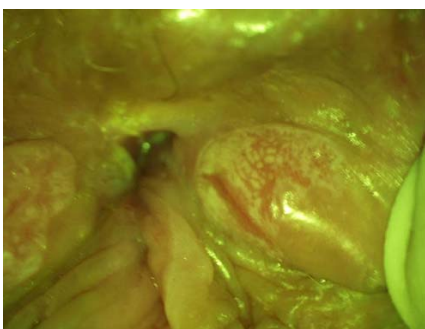
Photo 1a : Lésion d'AIN3 marginale sans coloration



Photo 1b : Lésion d'AIN3 marginale après coloration à l'acide acétique



Photo 1c : Lésion d'AIN3 marginale après coloration à l'acide acétique, vue au filtre vert avec aspect en mosaïque



Source : [fmcgastro.org/dysplasie-anale-du-vih](http://fmcgastro.org/dysplasie-anale-du-vih)

L'AHR nécessite un apprentissage rigoureux, et se développe lentement en France. Il apparaît important de sélectionner les patients qui peuvent en bénéficier à la fois en termes de bénéfice pour le patient et de disponibilité médicale. Cet examen est indiqué soit dans une stratégie de dépistage, soit pour la caractérisation et le suivi de lésions d'AIN.

## **V. Prise en charge du cancer du canal anal**

### **A. Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer du canal anal**

#### **1. Évolution de la stratégie thérapeutique**

Historiquement, la chirurgie de type amputation abdomino-périnéale était le traitement de première intention pour le cancer du canal anal (63–65). La radiothérapie était réservée aux patients inopérables ou en situation palliative. La colostomie était le plus souvent définitive et la survie à 5 ans variait de 30 à 60%.

La radio curabilité du cancer du canal anal apparaît à partir des années 80 (66–69).

Les premiers essais de chimioradiothérapie exclusive rapportaient une réduction des taux de colostomie définitive et une préservation de la fonction sphinctérienne tout en améliorant la survie sans progression (PFS) (7–10, 70–79).

Par la suite, des essais ont cherché à optimiser la stratégie thérapeutique en y intégrant un traitement d'induction ou en comparant différents types de chimiothérapie potentialisatrice (80–82).

Six essais de phases 3 ont permis de préciser le traitement actuellement recommandé (Tableau 5).

Les deux essais de phase 3 UKCCR/ACTI et de Bartelink et al. ont montré la supériorité de la chimioradiothérapie à base de 5-fluoro-uracile/mitomycine (5-FU/MMC) comparativement à la radiothérapie seule pour les tumeurs localement avancées, avec une augmentation du contrôle local et de la survie sans colostomie (80, 83, 84).

L'essai de Flam et al. a montré l'importance du rôle joué par la MMC dans le traitement de chimioradiothérapie en termes de contrôle local comparativement à utilisation du 5-FU seul (85).

L'essai du RTOG 98-11 ne retrouvait pas de supériorité du cisplatine (CDDP) à la MMC dans le traitement de chimioradiothérapie sur le contrôle local, mais un taux inférieur de survie sans colostomie (10 vs 19%,  $p=0.02$ ) (11). L'actualisation des données de survie à 5 ans réalisée par Gunderson et al. a confirmé la supériorité de la MMC (86).

L'essai ACT II ne retrouvait pas de bénéfice à une chimiothérapie de maintenance après la chimioradiothérapie et confirmait la supériorité de la MMC par rapport au CDDP (87).

L'essai ACCORD 03 n'a pas permis de montrer la supériorité de la réalisation d'une chimiothérapie d'induction ou d'une escalade de dose (boost de 20-25Gy) pour les tumeurs localement avancées sur le critère de la survie sans colostomie (88).

Tableau 5: Résultats des six essais de phase III sur la prise en charge par chimioradiothérapie des cancers du canal anal localement évolués

Essais	n.	Traitements	Échec locorégional ou échec local (%)	Taux de colostomie ou de survie sans colostomie (%)	Survie sans maladie	Survie globale
UKCCCR ACT1 <sup>(83)</sup>		Recul 10 ans	Échec locorégional	Survie sans colostomie		
	285	RT/5-FU, MMC	34	36	36	42
	292	RT	59	26	24	36
			p<0,001	p<0,001	p<0,001	NS
EORTC 22861 <sup>(80)</sup>		Recul 5 ans	Échec locorégional	Survie sans colostomie		
	51	RT /5-FU, MMC	32	72	-	51
	52	RT	50	40	-	60
			p=0,02	p<0,001	-	NS
RTOG 8704/ECOG 1289 <sup>(85)</sup>		Recul 4ans	Échec local	Colostomie		
	146	RT /5-FU, MMC	16	9	73	76
	145	RT /5-FU	34	22	51	67
			p=0,0008	p=0,002	p=0,0003	NS
RTOG 98-11 <sup>(11,86)</sup>		Recul 5 ans	Échec locorégional	Colostomie		
	325	RT /5-FU, MMC	20	12	68	78
	324	RT /5-FU, CDDP	27	17	58	71
			NS	NS	p=0,004	p=0,021
UKCCCR ACT II <sup>(87)</sup>		Recul 5 ans	-	Survie sans colostomie		
	471	RT /5-FU, MMC	-	68	69	79
	469	RT /5-FU, CDDP	-	67	69	77
	446	Pas de maintenance	-	69	69	79
	448	CT de maintenance	-	66	70	76
				NS	NS	NS
ACCORD-03 <sup>(88)</sup>		Recul 5 ans	Échec local	Survie sans colostomie		
	75	CNA, RT/ 5-FU, CDDP	28	69,6	63,8	74,5
	75	CNA, RT hte dose/ 5-FU, CDDP	12,4	82,4	78,1	74,5
	82	RT/5-FU, CDDP	16,3	77,1	66,8	71
	75	RT hte dose/5-FU, CDDP	22	72,1	62,3	71
			NS	NS	NS	NS

**Légende :** n. : nombre de patients par bras de traitement ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie ; MMC : mitomycine ; CDDP : cisplatine ; CNA : traitement d'induction par chimiothérapie ; RT hte dose : escalade de dose de radiothérapie (boost de 20-25 Gy) ; CT : chimiothérapie.



## 2. Le bilan initial

Il doit permettre d'établir précisément le volume tumoral initial associé aux potentielles atteintes ganglionnaires locorégionales. Il doit également permettre d'identifier les formes métastatiques.

### ***a) L'examen clinique***

Il doit être réalisé avant tout traitement néo adjuvant, au risque d'une sous-évaluation.

Le plus souvent, la tumeur est accessible à l'examen clinique.

La description macroscopique de la tumeur doit comporter à la fois son site (canal anal, marge anale) sa taille en hauteur, son extension sur la circonférence du canal, son infiltration de la marge anale et du rectum, son caractère ulcéré ou bourgeonnant ainsi que son rapport avec la paroi vaginale chez la femme ou les organes avoisinants.

Parfois, l'aspect est trompeur, faisant évoquer une marisque, une fissure, une thrombose hémorroïdaire ou un banal condylome.

Chez la femme, le toucher vaginal, voire l'examen au spéculum, sont indispensables en cas de masse antérieure.

Un examen gynécologique devrait de toute façon être systématique à la recherche de carcinomes associés de la vulve, du vagin et/ou du col utérin.

Enfin, la palpation permet de rechercher les adénopathies accessibles, notamment au niveau inguinal (89–91).

Les symptômes, à type de douleur, de saignement ou d'obstruction à l'écoulement des selles doivent être pris en compte et traités en conséquence.

### ***b) Évaluation ganglionnaire inguinale***

L'extension lymphatique inguinale est fréquente et doit être recherchée.

L'inclusion des aires inguinales dans le volume d'irradiation prophylactique est recommandée dès que les tumeurs sont localement évoluées (T3-T4 ou N+) mais s'accompagne d'une majoration de la toxicité du traitement.

L'échographie inguinale n'a pas été clairement étudiée mais est probablement plus performante que l'examen clinique (92).

L'IRM apporte des espoirs avec de nouveaux agents de contraste spécifiques des ganglions à base de nanoparticules d'oxyde de fer qui permettent de mieux différencier les ganglions lymphatiques normaux des adénopathies néoplasiques (93,94).

Le TEP scanner pourrait également détecter des adénopathies inguinales envahies et infra cliniques (95–97).

La technique du ganglion sentinelle a fait l'objet de 16 études et d'une méta analyse de Tehranian et al. sans preuve probante de sa spécificité du fait des taux de faux négatif (98). Cette procédure consiste en une injection péri tumorale d'un radio-colloïde marqué au <sup>99m</sup>Technétium, puis d'un colorant bleu ou de vert d'indocyanine (99)

### 3. L'imagerie

#### L'ECHO ENDOSCOPIE ANORECTALE

Mise au point à la fin des années 1980, elle a connu un essor considérable dans cette indication.

Simple, peu coûteuse, reproductible et dénuée d'effets secondaires, elle fournit une image anatomique discriminante du canal anal (100).

La voie endo-anorectale est la plus utilisée (101–107) mais la voie endovaginale est également possible, notamment en cas de sténose anale infranchissable par la sonde (108).

Elle permet de préciser le site de la tumeur, ses dimensions exactes et son extension sur la circonférence (Fig.6). Elle décrit son extension en profondeur dans l'appareil sphinctérien ainsi que ses rapports avec les organes adjacents : la cloison rectovaginale ou la prostate et les vésicules séminales (109).

Fig. 6: Aspect echo endoscopique d'un carcinome épidermoïde du canal anal uT3 (coupe transversale)



Source : *Bilan pré thérapeutique initial du carcinome épidermoïde invasif de l'anus*, V. de Parades, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 31, N° 2 - février 2007

Également, elle permet de dépister les adénopathies de l'atmosphère péri rectale et des aires iliaques (100).

Les classifications endosonographiques ont pour principal intérêt de faire état de l'extension tumorale en profondeur, notamment dans l'appareil sphinctérien (101,106,108). Celle de Goldman et al. est la plus utilisée (101).

La principale limite de l'échographie endocavitaire en pathologie tumorale anale réside dans l'absence de validation histopathologique des données échographiques puisque les malades ont été traités par (chimio)radiothérapie exclusive dans la plupart des études publiées (101–105,107,108,110). Il est donc impossible d'établir formellement la fiabilité de cette technique. Or, à l'instar de ce qui a été rapporté pour les tumeurs rectales, il y a un risque de surestimation de la taille tumorale liée à l'aspect hypoéchogène de l'œdème périphérique (104). De même, il peut être difficile de distinguer une adénopathie inflammatoire réactionnelle (faux positif) d'une adénopathie métastatique (100). Enfin, d'authentiques adénopathies envahies mesurant moins de 5 mm de diamètre peuvent échapper à l'échographie endocavitaire (faux négatifs) (92,111,112).

Elle reste inexploitable sur les différents TPS actuel (Système de planification de traitement) pour la délinéation du GTV tumoral (Gross Tumour Volume).

### LA TOMODENSITOMETRIE

Elle permet l'étude :

- Du cadre osseux
- Des espaces graisseux péri-anaux et périrectaux
- Des éléments musculaires, avec un effet de volume partiel entre les muscles ne permettant pas toujours l'obtention des limites anatomiques précises
- Du rectum et de l'appareil sphinctérien anal
- Des chaînes ganglionnaires inguinales, pelviennes et rétropéritonéales.

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

Le scanner contribue à la détection des adénopathies pelvi-inguinales, et dans le bilan des tumeurs localement évoluées et envahissant les organes de voisinage (113–115).

L'injection d'iode par voie veineuse durant l'examen, permet un rehaussement des parois anales et rectales ainsi qu'une opacification vasculaire et ganglionnaire. De façon générale, 2cc/kg d'iode à 350 mg/ml au débit de 2,5 cc à 3cc/s avec un délai de 80 secondes permet une excellente opacification vasculaire.

En scanner, les critères de diagnostic d'une adénopathie reposent sur :

- La dimension du petit axe de l'adénopathie :
  - o Rétrocruraux, pédicule hépatique > 6mm
  - o Hépto-gastriques > 8 mm
  - o Rétropéritonéaux, cœliaques, mésentériques > 10 mm (des ganglions ayant des diamètres un peu plus petits mais multiples dans ces régions doivent être considérés comme suspects)
  - o Périrectales  $\geq$  5 mm
- Leur aspect rond et non ovalaire

Le diagnostic d'adénopathie tumorale n'est pas fiable sur ce seul critère de taille avec de faux positifs et de faux négatifs (116).

D'autres signes peuvent aider au diagnostic :

- Des contours irréguliers, avec infiltration de la graisse adjacente témoin d'une effraction capsulaire
- Une hypodensité au sein de l'adénopathie témoignant de nécrose tumorale. Il ne s'agit pas d'un critère formel. Elle peut exister dans des pathologies bénignes comme par exemple la tuberculose
- La perte du hile graisseux

Cet examen permet également de dépister une atteinte extra pelvienne : métastases hépatiques, péritonéales, lombo aortiques, pulmonaires, osseuses.

## 🚦 L'IRM PELVIENNE

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

De plus, du fait de la possibilité de faire varier l'intensité du signal entre les éléments musculaire, grasseux et liquidiens en fonction des multiples paramètres d'acquisition, le contraste est excellent entre les différentes structures anatomiques.

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

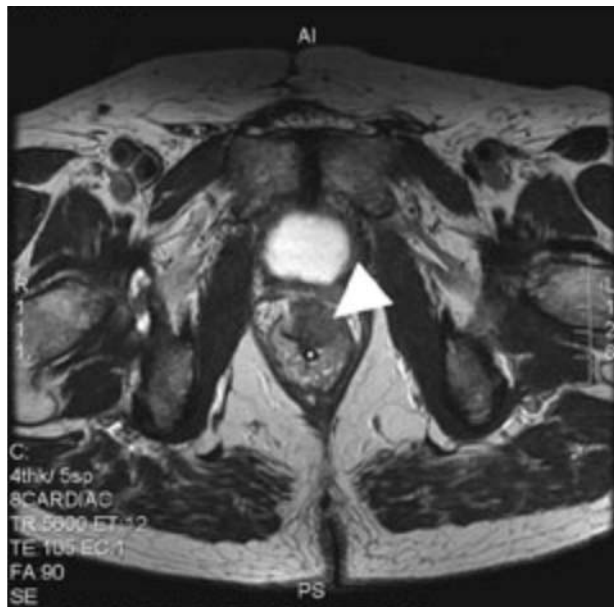
Les plans de coupe « axiaux » sont orientés perpendiculairement à l'axe du canal anal. Les plans de coupes coronaux et sagittaux sont orientés parallèlement à l'axe du canal anal ainsi matérialisé. Les antennes utilisées sont extra corporelles, en quadratures.

D'un point de vue radio-anatomique, le massif sphinctérien anal est identifié en T1 et T2 comme une structure cylindrique en hypo signal de 3 à 5 cm de hauteur entre le muscle puborectal et la marge anale. Son diamètre est de détermination facile compte tenu de ses limites très précises avec la graisse des fosses ischio anales. Les séquences en écho de gradient T2 ou écho de spin T1 avec gadolinium permettent de rehausser le signal du sphincter interne lisse, en anneau. Le sphincter externe est moins bien rehaussé par le gadolinium.

Son excellente résolution en contraste en fait un examen de choix dans le bilan d'extension local et régional de la pathologie tumorale anale.

Les progrès techniques, liés essentiellement à l'utilisation d'antennes externes en réseau phasé, permettent une analyse de la région anorectale en haute résolution spatiale avec des contrastes excellents ce qui en fait un examen de choix dans le cadre du cancer du canal anal (Fig.7).

Fig. 7: Aspect en hyposignal d'un carcinome épidermoïde T3 du canal anal en IRM (coupe axiale en pondération T2)



Source : *Bilan pré thérapeutique initial du carcinome épidermoïde invasif de l'anus*, V. de Parades, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 31, N° 2 - février 2007

En outre, la mesure de la taille de la masse tumorale dans toutes les directions de l'espace est aisée et les rapports avec les organes de voisinage sont nettement visibles. La séquence diffusion-weighted (DWI) semble être la séquence la plus informative pour les non-expérimentés de la lecture IRM (117).

La corrélation entre l'IRM et le TEP scanner est correcte, suggérant que les deux modalités peuvent être utilisées pour la délimitation du GTV tumoral (118).

Enfin, le bilan ganglionnaire complet, notamment des aires iliaques, est accessible lors du même examen (119,120).

### LE <sup>18</sup>FDG-TEP SCANNER

Cet examen est devenu incontournable dans le bilan initial. Il permet une évaluation tumorale, ganglionnaire et de détecter une extension à distance.

La délimitation du GTV tumoral peut être guidée par le TEP scanner (réalisé sur table de radiothérapie), fusionné au scanner de centrage de radiothérapie (121). Krengli et al. retrouvait une modification du volume du GTV dans 56% des cas comparativement à la délimitation sur images scannographiques (122).

L'essai de Rusten et al. retrouvait une bonne corrélation entre l'IRM et le TEP scanner dans la délimitation du GTV tumoral avec cependant une variabilité inter observateur, couverte par une marge axiale de 1-2 mm et une marge sagittale de 7-8mm (118).

Le <sup>18</sup>FDG-TEP scanner serait utile même chez les patients atteints d'un cancer du canal anal qui présentent des ganglions de taille normale en imagerie par tomodensitométrie (123–128). La méta-analyse de Mahmud et al. de 2017 retrouvait une sensibilité de 93% et une spécificité de 76% dans la détection d'une atteinte ganglionnaire (129). Les auteurs ont signalé que des modifications du plan de traitement étaient survenues chez 12% à 59% des patients, à savoir des modifications des doses ou des champs de radiations. Une autre revue systématique et une méta-analyse ont montré que le TEP scanner modifiait respectivement le stade ganglionnaire et le stade TNM chez 21% et 41% des patients (130). Il ne semble pas que le TEP scanner puisse se substituer au scanner diagnostique.

Selon une revue systématique, la proportion de patients présentant une atteinte ganglionnaire selon l'imagerie avant traitement est passée de 15,3% [10,5 -20,1] en 1980 à 37,1% [34-41,3] en 2012 (p <0,0001), probablement en raison de son utilisation accrue (131).

## **4. Les volumes d'intérêt**

### ***a) Délimitation du GTV tumoral et ganglionnaire***

La délimitation du GTV tumoral doit se baser sur les différentes modalités d'évaluation clinique et paraclinique. Des repères radio-opaques peuvent être utilisés lors du scanner dosimétrique en cas d'extension à la marge anale.

En cas de ganglion considéré comme pathologique sur l'imagerie du volume tumoral macroscopique ganglionnaire, une marge additionnelle de 1 à 2cm suivant les référentiels est proposée entre le volume tumoral macroscopique ganglionnaire et le volume cible anatomoclinique ganglionnaire.

### ***b) Délimitation des volumes prophylactiques***

Elle est basée sur l'ensemble des recommandations publiées (132–134).

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE PERI RECTAL CORRESPOND AU MESORECTUM***

Il est limité en avant chez l'homme par le bulbe pénien, la prostate et les vésicules séminales, chez la femme par la paroi postérieure du vagin et l'utérus. Le RTOG comme l'AGITG proposent d'ajouter une marge de 10mm à cette limite antérieure pour tenir compte des mouvements des organes pelviens. En arrière, le mésorectum est limité par l'espace présacré.

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE PRESACRE***

Il se situe en arrière du mésorectum et s'étend du promontoire (interligne vertébrale L5-S1) à la dernière pièce coccygienne, il est limité en arrière par le sacrum, latéralement par les articulations sacro-iliaques, et en avant par une marge de 10mm au-delà de tout ganglion ou vaisseau présacré.

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE ILIAQUE INTERNE***

Il suit les vaisseaux iliaques internes de la bifurcation des vaisseaux iliaques primitifs en iliaques internes et externes (habituellement en regard de L5-S1) jusqu'au niveau du plan des muscles releveurs de l'anus : une marge de 7mm autour des vaisseaux iliaques internes est recommandée, en excluant les structures osseuses ou musculaires (100).

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE ILIAQUE PRIMITIF***

Il s'étend de la bifurcation de l'aorte en artères iliaques primitives droite et gauche jusqu'aux bifurcations des artères primitives en iliaques externes et internes (marge de 7mm).

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE ILIAQUE EXTERNE***

Il suit les vaisseaux iliaques externes de la bifurcation iliaque primitive jusqu'aux aires inguinales : la limite entre les volumes cibles anatomocliniques ganglionnaires iliaque externe et inguinal relativement arbitraire se situe en regard du toit du cotyle ou de la symphyse pubienne suivant les atlas de délimitation (marge de 7mm).

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE INGUINAL***

Il prolonge le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque externe le long de l'artère fémorale. Il ne se limite pas à une marge autour des vaisseaux mais inclut tous les ganglions superficiels et profonds du triangle fémoral, conduisant à une limite antérieure proche de la peau. Il n'y a pas de consensus quant à la limite inférieure : le RTOG propose une limite 2cm en dessous de la jonction entre les veines saphène et fémorale, et l'AGITG la partie inférieure de la tubérosité ischiatique.

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE ISCHIO-RECTAL***

Il s'étend des muscles releveurs de l'anus jusqu'au niveau de la marge anale.

#### ***LE VOLUME CIBLE ANATOMOCLINIQUE GANGLIONNAIRE ILIO-OBTURATEUR***

Il s'étend le long de l'artère ilio-obturatrice qui naît de l'artère iliaque interne (en regard du toit du cotyle) et se dirige en inférieur et antérieur vers le canal obturateur.

Les différents référentiels s'accordent sur la nécessité d'irradier l'ensemble des aires ganglionnaires iliaques externes et internes, ilio-obturatrices bilatéralement, ainsi que le mésorectum, correspondant aux aires périrectales, mais présentent des différences (Tableau 6).

Tableau 6 : Volumes définis pour la délimitation du CTV selon les différentes sociétés savantes

Groupe	Iliaque interne	Iliaque externe	Ilio-obturateur	Péri-rectal (mésorectum)	Fosses Ischiorectales	Inguinal	Présacré	Iliaque commun
<b>SIRIADÉ</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	<b>T3-4 et/ou N+</b>	<b>T3-4 et/ou N2-3</b>
<b>RTOG</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	N.R.	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	N.R.
<b>AGITG</b>	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N	Tout T, Tout N <b>Sauf T1N0</b>	Tout T, Tout N	N.R.

L'intérêt de l'irradiation inguinale reste cependant discuté dans les stades N0 (clinique et TEP).

En cas d'atteinte ganglionnaire, se discute l'irradiation des aires ganglionnaires présacrées et iliaques communes.

Depuis l'avènement de la RCMI, une extension des volumes initiaux de traitement pourrait s'envisager pour des patients avec une atteinte ganglionnaire lombo aortique.

L'essai de phase II de Hodges et al. incluait 6 patients avec une atteinte lombo-aortique et traités par chimioradiothérapie à but curatif en RCMI. La toxicité gastro-intestinale de grade 3 restait notable (100%) avec cependant une survie à 3 ans de 63% (135).

## 5. La dose

La prescription de la dose est établie selon deux niveaux :

- Une dose prophylactique couvrant le CTV ganglionnaire inguino-pelvien et tumoral
- Une dose complémentaire couvrant les cibles pathologiques identifiées au bilan initial

Il n'y a pas de consensus sur le niveau de dose à prescrire. En fonction des sociétés savantes, les doses varient entre 36 à 50 Gy pour le premier volume et de 5 à 25 Gy pour le second (Tableau 7).

Tableau 7: Niveaux de dose proposés des volumes prophylactiques et tumoraux (T&N+)

Étude	Dose prophylactique	Complément de dose	Dose totale
ESTRO 2014 <sup>(3)</sup>	45 - 50 Gy	15 - 25 Gy	60 - 75 Gy
TNCD 2010 <sup>(25)</sup>	45 Gy ou 36 Gy	15 - 20 Gy ou 23,4 Gy	60 - 65 Gy
NCCN 2014 <sup>(28)</sup>	45 Gy	9 - 14 Gy	54 - 59 Gy
AGITG 2012 <sup>(134)</sup>	42- 45 Gy	5 - 9 Gy	50,4 - 54 Gy

### ***a) Doses aux volumes tumoraux***

Le débat sur l'escalade de dose avec une individualisation en fonction du stade ou de la taille tumorale reste ouvert.

Le programme britannique PLATO (Personalising Anal cancer radioTherapy dOse) inclut 3 essais ACT3, ACT4 et ACT5 dont le but est d'optimiser la dose de radiothérapie (en combinaison avec la chimiothérapie) pour les cancers du canal anal en fonction du niveau de risque (bas, intermédiaire et haut).

ACT5 concerne les hauts risques. Initié en juin 2015 (Cancer Research UK trial number CRUK/15/007)(136), il s'agit d'un essai de phase II puis de phase III comparant la dose standard de 53,2gy en 28 fractions à deux doses plus élevées (58,8Gy ou 61,6Gy en 28 fractions), chez les patients atteints de cancer anal avancé localement. L'objectif principal est une amélioration du contrôle local associé à l'évaluation de la toxicité. Ses résultats sont attendus pour 2028.

### ***b) Doses aux volumes inguinaux***

L'atteinte ganglionnaire inguinale synchrone est présente dans 10% des cas et son incidence augmente en cas de tumeurs localement évoluées classées T3-T4 (137).

Le taux de rechute inguinale chez les patients N0 non irradiés à ce niveau est de 7.5% à 16%, et de près de 30% chez les T3-T4 (137,138). Le taux de rechute en cas d'irradiation inguinale chez les N0 est réduit à 2% (138).

L'indication de l'irradiation inguinale prophylactique chez les T1-T2 reste controversée. L'étude de phase 2 de Matthews et al. retrouvait un taux de récurrence inguinale de 22.5% sur 44 patients avec une tumeur T1/T2N0 non irradiés au niveau inguinal (139).

Sur une série de 201 patients N0 au niveau inguinal non irradiés, le taux cumulatif de récurrence inguinale à 5 ans était de 12% pour les T1-T2 et de 30% pour les T3-T4 (p=.02)(138).



Sur l'étude rétrospective de Zilli et al., 116 patients T2N0 recevaient une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante, avec ou sans irradiation inguinale (140). Le taux de survie à 5 ans sans rechute inguinale était de 92.3% et le taux de rechute inguinale de 4.7% (chez 2 patients non irradiés au niveau inguinal). Le taux de contrôle locorégional à 5 ans était de 80.1% versus 77.8% chez les non irradiés au niveau inguinal ( $p=.967$ ). Il y avait une tendance à une majoration de la toxicité cutanée (53% vs 31%,  $p=.076$ ).

Il semble que des doses de 36-42 Gy en fraction de 1.5-1.8Gy délivrées en RCMI sur le volume prophylactique pelvi inguinal procurent un résultat oncologique équivalent sans majoration de la toxicité cutanée (141–145).

## **B. Place de la chimiothérapie**

L'essai ACTI et celui de l'EORTC 2286 ont confirmé la supériorité de chimioradiothérapie sur la radiothérapie seule en termes de contrôle local et de PFS dans le traitement du cancer du canal anal. Son impact sur la survie globale n'était pas significatif.

### **1. Rôle de mitomycine (MMC)**

Contrairement aux essais ACTI et EORTC, l'essai du RTOG 87-04 posait la question de l'intérêt de la mitomycine dans le traitement du cancer anal (85).

Le bras MMC avait un taux plus faible de colostomie définitive à 4 ans (9% vs 23% ;  $p=.002$ ). Cet effet s'appliquait préférentiellement aux tumeurs localement évoluées, classées T3 et T4 ( $p=.019$ ).

L'ajout de la MMC améliorait la PFS à 4 ans (73% vs 51% ;  $p=.0003$ ), sans impact sur la survie globale ( $p=.31$ ).

La toxicité hématologique de type neutropénie et thrombocytopenie était plus importante ( $p<.001$ ) dans le bras MMC, avec 4 décès toxiques (2.7%). Les taux de toxicité tardive étaient similaires dans les 2 groupes ( $p=.26$ ).

Actuellement, les recommandations sont d'utiliser une dose de MMC (10 mg/m<sup>2</sup>) chez les patients avec une numération normale ou les patients séropositifs pour le VIH sous thérapie antirétrovirale avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et d'utiliser une dose réduite de MMC (5 mg/m<sup>2</sup>) pour les patients cytopéniques.

## 2. Rôle du cisplatine (CDDP)

Deux essais de phase 2 ont évalué l'intérêt du CDDP en alternative à la MMC dans le traitement de chimioradiothérapie du canal anal (146,147).

Les taux de réponse complète étaient de 78% (90% IC, 63-89) pour l'essai de Chakravarthy et al. et 94% sur l'essai de Doci et al.

Cependant, l'essai du RTOG 98-11 n'a pas permis de retrouver une supériorité du CDDP comparativement à la MMC (86,148). Sur la base de 682 patients randomisés, 649 étaient analysables pour les données de survie à 5 ans. La survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) étaient statistiquement meilleur pour la RT+ 5-FU/MMC (DFS : 67,8% versus 57,8% ;  $p=.006$  ; OS 78,3% vs 70,7% ;  $p=.026$ ), avec une tendance à une meilleure survie sans colostomie (71,8% vs 64,9% ;  $p=.053$ ) par rapport à la chimioradiothérapie avec

5-FU/CDDP.

Également, l'essai ACT II a comparé le CDDP à la MMC, sans pouvoir mettre en évidence une différence significative entre les différents bras de traitement, en dehors d'une moindre toxicité hématologique pour le CDDP (26% vs 16%).

## 3. Chimiothérapie d'induction ou d'entretien

Dans l'essai du RTOG 98-11, le bras expérimental proposait une chimiothérapie d'induction par CDDP/5-FU. L'hypothèse était que la chimiothérapie première pouvait réduire la masse tumorale et rendre la chimioradiothérapie plus efficace. L'essai est resté négatif.

La place de la chimiothérapie d'induction avec du CDDP/5-FU et l'escalade de dose de radiothérapie ont été évaluées dans l'essai ACCORD 03.

Les patients atteints de cancer anal ( $n=307$ ) étaient randomisés sur l'un des 4 bras de traitement suivants: bras (A), 2 cycles de chimiothérapie d'induction avec 5-FU/CDDP, et chimioradiothérapie 45 Gy avec 5-FU/CDDP, suivi par un boost de dose standard (15 Gy); bras (B), 2 cycles de chimiothérapie d'induction avec 5-FU/CDDP, chimioradiothérapie 45 Gy avec 5-FU/CDDP, suivi d'un boost de forte dose (20-25 Gy); bras (C), chimioradiothérapie 45 Gy avec 5-FU/CDDP suivi par un boost de dose standard (15 Gy); et le bras (D), chimioradiothérapie 45 Gy avec 5-FU/CDDP suivi d'un boost de forte dose (20-25 Gy). Le bras (C) était le bras de référence dans cette conception factorielle  $2 \times 2$ , et le critère d'évaluation principal était la survie sans colostomie.

A 5 ans, ni la chimiothérapie d'induction, ni l'escalade de dose ne présentaient d'avantages statistiquement significatif ( $p=.37$  et  $p=.067$ , respectivement).

L'ACTII ne retrouvait pas de bénéfice au traitement de maintenance par CDDP/5-FU dans le traitement du cancer anal ( $p=.70$ )(87).

Cet essai factoriel  $2 \times 2$  randomisait les patients ( $n=940$ ) en 4 groupes pour recevoir une RT (50,4 Gy) et 5-FU avec soit MMC ou cisplatine avec ou sans 2 cycles de maintenance chimiothérapie (5-FU et cisplatine).

#### 4. Thérapies ciblées : anti-EGFR

L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) est surexprimé dans plus de 90 % des cancers du canal anal alors que les mutations KRAS et NRAS sont rares (149–152).

Le blocage de la voie de signalisation EGFR augmente la réponse apoptotique, entraîne une diminution des capacités de réparation de l'ADN, une inhibition de l'angiogenèse et de la migration des cellules tumorales. Cela suggère l'intérêt des associations entre inhibiteurs de l'EGFR et agents cytotoxiques, en particulier les radiations ionisantes, avec des données cliniques récentes qui font de cette association une option thérapeutique prometteuse (153).

Par conséquent, plusieurs stratégies ont été développées pour cibler cette voie de signalisation comme des inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib) et des anticorps monoclonaux anti-EGF-1 (cetuximab et panitumumab).

Une étude de phase 1 a été menée combinant le cetuximab à la chimioradiothérapie associée au 5-FU/CDDP (154). Malgré un taux de réponse de 95%, l'étude a été stoppée pour 100% de toxicité de grade  $\geq 3$  : 26% d'évènements thromboemboliques, 52% de toxicité cutanée, et 44% de toxicité gastro-intestinale.

Sur la même année, l'essai ACCORD 16 se clôturait prématurément pour les mêmes raisons de toxicité (88% de toxicité de grade  $\geq 3$ )(155). Les données de PFS à 4 ans de 53% (IC95%, 28-79) étaient décevantes (156).

#### 5. Capecitabine

La capécitabine est une chimiothérapie orale, se comportant comme un précurseur de la fraction cytotoxique du 5-FU.

L'essai de phase II de Glynne-Jones et al. de 2008 proposait une prise orale de capécitabine de manière biquotidienne (825mg/m<sup>2</sup>/prise) les jours d'irradiation. La radiothérapie était délivrée selon le schéma de l'essai ACT II.

Sur 31 patients inclus, la tolérance était bonne, sans décès toxique (1 patient avec une toxicité gastro-intestinale de grade  $\geq 3$ ). A 4 semaines, une réponse complète était observée chez 77% des patients. Avec un suivi médian de 14 mois, 3 rechutes locorégionales étaient observées.

En 2018, un essai britannique de phase 3 a randomisé 52 patients traités avec de la capécitabine/MMC et 95 avec 5-FU/MMC (157). La toxicité hématologique était inférieure dans le bras capécitabine/MMC (4% vs 27% ;  $p=0.001$ ). Les résultats oncologiques à 1 an étaient similaires.

## 6. Mitomycine et cisplatine

L'essai de phase II EORTC 22011-40014 évaluait la faisabilité et le bénéfice de la chimioradiothérapie avec MMC et CDDP dans le cancer anal avancé localement par rapport à chimioradiothérapie avec MMC et 5-FU (158). Les patients inclus avaient une tumeur supérieure à 4 cm ou une atteinte ganglionnaire. La radiothérapie était séquentielle (36 Gy, pause de 2 semaines puis complément de dose de 23,4 Gy) associée soit avec MMC/CDDP ou MMC/5-FU (MMC 10 mg/m<sup>2</sup> au premier jour de chaque séquence, 5-FU à 200 mg/m<sup>2</sup> tous les jours, cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire). Chaque bras comportait 44 patients. Même si le taux de réponse objective était nettement supérieur dans le bras CDDP/MMC (91.9% vs 79.5%), la toxicité hématologique et l'interruption du traitement étaient supérieures dans le bras expérimental. Aucun décès toxique n'était déclaré.

## 7. Immunothérapie

Un seul essai de phase II évalue l'intérêt du nivolumab en traitement d'entretien après chimioradiothérapie pour les cancers du canal anal à haut risque (T3N0, IIIA ou IIIB) (NCT03233711). Ses résultats sont attendus pour 2019.

## C. Place de la curiethérapie

La curiethérapie est utilisée depuis près d'un siècle (159,160).

Les études ont été conduites dans le but de comparer le boost de radiothérapie externe à la curiethérapie (161–163).

Les contre-indications à la réalisation de la curiethérapie sont d'ordre générale (contre-indication anesthésique ou impossibilité d'installation en position gynécologique) ou carcinologique si le volume à implanter est trop important (en cas de tumeur circonférentielle ; extension en profondeur).

Dans le protocole français ACCORD 03, la curiethérapie était réservée aux patients atteints d'une tumeur intéressant moins de 50% de la circonférence du canal anal au moment du diagnostic (88).

Malgré une amélioration du contrôle local et une majoration des taux d'anite, les données sont contradictoires.

Par manque d'essais prospectifs, il est difficile de privilégier la curiethérapie au regard des évolutions techniques de la radiothérapie externe (amélioration de la conformation, optimisation du repositionnement et IGRT, et réduction des toxicités).

## **VI. Stratégie de prise en charge du cancer du canal anal**

Les recommandations décrites sont celles publiées dans le thesaurus national de cancérologie digestive par Moureau-Zabotto et al.(25)

Compte tenu du faible risque d'évolution métastatique du cancer du canal anal, les enjeux principaux du traitement sont le contrôle locorégional définitif avec une bonne qualité de vie, le maintien de la fonction sphinctérienne et la diminution des toxicités aiguës et tardives (1,3,55,164).

La RCMI est désormais préférée à la radiothérapie 3D (165).

Pour la plupart des équipes, en particulier en France, la radiothérapie du cancer du canal anal se déroule en deux séquences (24) : une première qui comprend une irradiation externe de 45 à 50 Gy répartie sur 25 séances pendant 5 semaines au niveau du canal anal et les aires ganglionnaires pelvi-inguinales, une seconde qui comprend un complément d'irradiation de 15 à 20 Gy dans la tumeur initiale et les adénopathies atteintes (1,166). Le complément d'irradiation peut également dans certains cas être réalisé de façon concomitante (boost intégré, Simultaneous Boost Integrated SIB) à l'irradiation du grand volume pelvien, en délivrant une dose par fraction différente selon les différents volumes (164).

La chirurgie avec amputation abdomino-périnéale est réservée aux poursuites évolutives après traitement par chimioradiothérapie ou aux récurrences locales. Elle peut être parfois indiquée devant des complications locorégionales avec nécrose ou hémorragie.

### **A. Stades T1 N0**

Pour les carcinomes épidermoïdes du canal anal, la radiothérapie exclusive constitue le traitement de première intention permettant d'obtenir la conservation du sphincter et un taux élevé de contrôle locorégional (accord d'expert).

Pour les carcinomes épidermoïdes de la marge anale, l'exérèse chirurgicale en marges saines (>1mm) est le traitement de référence (accord d'expert).

En cas d'exérèse chirurgicale première pour maladie hémorroïdaire, ou lésion dysplasique et de découverte fortuite à l'analyse histologique de la pièce d'exérèse d'un carcinome infiltrant ou micro-infiltrant, la radiothérapie post-opératoire est optionnelle et peut être évitée, à condition que les marges d'exérèse soient saines, et que la taille tumorale soit inférieure à 10 mm (risque ganglionnaire <12%) (accord d'expert).

Il faudra avant toute prise de décision réaliser un bilan paraclinique comprenant IRM rectale et TEP scanner, afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire.

## **B. Stades T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3 / T4**

L'association chimioradiothérapie concomitante exclusive avec une association de 5-FU/MMC reste le traitement de première intention.

La réponse à la chimioradiothérapie est lente et doit être évaluée au minimum 6 à 8 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire allant jusqu'à 6 mois est souvent nécessaire (87).

La chirurgie de rattrapage consiste en une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec colostomie iliaque gauche. Elle est indiquée :

- Chez les patients mauvais répondeurs, progressant sous chimioradiothérapie
- En cas de maladie persistante après chimioradiothérapie, malgré un délai d'attente suffisamment long (pouvant atteindre 6 mois) permettant de juger au mieux de l'efficacité ou de la non-efficacité de la chimioradiothérapie
- En cas de mauvais résultats sphinctériens responsables d'incontinence anale ou en cas de fistule recto-vaginale persistante
- En cas de rechute locale

L'AAP et colostomie périnéale pseudo-continente peut être proposée chez les patients jeunes, refusant une colostomie iliaque gauche permettant de conserver une certaine intégrité corporelle (167).

La radiothérapie exclusive reste une option pour les tumeurs de moins de 3cm ( T2 N0 « faible »), même si pour ces lésions, l'apport de la chimiothérapie reste intéressant (140).

Sur la base des résultats de l'essai ACTII, le cisplatine peut se substituer à la mitomycine (grade C), en particulier en cas de risque de toxicité hématologique. L'infusion de 5-FU peut être substituée par la prise orale de capecitabine (grade C)(168,169).

## **C. Tumeurs métastatiques d'emblée**

La référence est une chimiothérapie de première intention de type 5-FU/cisplatine pour les patients métastatiques ou récidivants (170).

Le schéma associant le docetaxel, cisplatine et 5-FU (DCF modifié) proposé dans l'essai de phase II EPITOPÉ-HPV02 s'imposera comme la nouvelle première ligne métastatique étant donné ses excellents premiers résultats (NCT02402842 )(171,172).

L'atteinte ganglionnaire lombo-aortique est considérée comme une atteinte métastatique. Une association chimioradiothérapie concomitante à dose curative incluant les aires ganglionnaires lombo-aortiques, plus ou moins précédée d'une chimiothérapie première peut être proposée.

Le traitement par chimioradiothérapie de clôture, centrée sur la lésion primitive se discute au cas par cas, en cas de bonne réponse thérapeutique afin de diminuer le taux de rechute locale qui pourrait considérablement impacter la qualité de vie ultérieure.

La colostomie de décharge reste indiquée afin de prendre en charge une incontinence sphinctérienne majeure, même après réponse complète au traitement conservateur.

## **VII. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité**

### **A. Définition**

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance.

Le collimateur multi lames va permettre de segmenter plus ou moins finement chaque champ d'irradiation, ce qui n'est pas le cas en RT3D où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation.

Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments (173).

Cette segmentation est obtenue soit en superposant des champs élémentaires statiques soit en déplaçant de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation. Dans ce dernier cas, chacune des lames est animée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par ordinateur qui permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner la distribution de la dose (173).

### **B. Intérêts dosimétriques et cliniques**

Les intérêts dosimétriques d'une modulation d'intensité consistent en l'obtention d'une distribution complexe de doses (formes concaves adaptées à l'anatomie), permettant de délivrer de façon plus sélective la dose prescrite à la tumeur en augmentant la dose dans le volume cible anatomoclinique (CTV) et en réduisant les doses aux organes à risque (OAR) proches du CTV (174–176).

Les inconvénients de la modulation d'intensité par rapport à la RT3D sont :

- L'augmentation des faibles doses aux tissus sains par multiplication des portes d'entrées (jusqu'à 360 ° en cas d'arcthérapie)
- L'augmentation du temps de contrôle qualité intrinsèque à l'accélérateur linéaire et au collimateur
- L'augmentation du temps de préparation de traitement (délinéation, dosimétrie, contrôle qualité de la réalisation des plans de traitement)
- Les forts gradients de dose entre les volumes cibles et les OAR, qui exigent une délinéation précise et un guidage quotidien par l'image
- L'absence de vérification possible par beam eye view des champs d'irradiation

## C. Application au traitement du cancer du canal anal

Sur un plan balistique, la RCMI permet une bonne couverture du volume cible en forme de U, qui comprend le canal anal et les aires ganglionnaires inguinales, iliaques internes et externes (53). Elle permet de délivrer une dose homogène sur le volume cible tout en préservant l'intestin grêle, le gros intestin, les têtes iliaques et les têtes fémorales (166). Elle permet également le traitement des patients présentant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique, les techniques classiques irradiant de larges volumes pelviens et abdominaux s'accompagnent d'une toxicité plus importante (53,177).

Sa grande précision nécessite un contrôle qualité rigoureux avec l'utilisation systématique de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) pour éviter des erreurs de couverture du volume à traiter liées au repositionnement ou aux mouvements des organes entre eux.

Ainsi, l'intérêt clinique potentiel de l'utilisation de la RCMI dans le cancer du canal anal, réside dans la diminution des toxicités aiguës et tardives d'ordre gastro-intestinal, cutané, uro-génital et hémato-logique (notamment dans le cas d'une chimiothérapie concomitante).

La toxicité aiguë peut nécessiter une interruption de l'irradiation ou une diminution des doses de chimiothérapie, ce qui dans les deux cas est potentiellement délétère pour le contrôle tumoral qui reste l'objectif principal du traitement.

En diminuant la toxicité aiguë, la RCMI permettrait de réduire les interruptions de traitement et améliorerait ainsi son efficacité (123,166,177). Ces techniques permettent aussi de ne plus obligatoirement planifier un intervalle libre (arrêt de traitement) du fait de moindres cas de toxicité aiguë de grade 3 et plus.

Par ailleurs, sous réserve d'une délimitation adéquate, la RCMI offrirait la possibilité d'escalade de dose, permettant potentiellement un meilleur contrôle locorégional de la tumeur sans augmenter le risque de complications liées au traitement (53,123,177–179).

Les patients peuvent avoir par conséquent une amélioration de leur qualité de vie à court et long terme. Il existe peu de données sur les séquelles tardives, notamment sexuelles (180,181).



## **D. Difficultés potentielles**

L'une des difficultés de la RCMI, dans le traitement du cancer du canal anal, est le mouvement des organes dans la région pelvienne.

Les structures pelviennes peuvent varier en forme, en taille et en position pendant et entre les séances d'irradiation. Ces variations sont dues à la respiration et au remplissage de la vessie et du rectum qui modifient la position quotidienne des OAR (intestin grêle, rectum, vessie et os pelvien)(182).

L'utilisation de fortes doses avec un gradient de doses étroit, signifie qu'un changement dans le positionnement du patient ou une erreur de définition de la cible ou des volumes de traitement risquent d'induire un sous-dosage de la tumeur avec l'échec clinique qui en résulte ou déplacer le volume cible en dehors de la région des doses élevées et y substituer un organe à risque (27,179,182,183). La RCMI nécessite par conséquent une délimitation minutieuse et précise des volumes cibles et des zones à risque.

## **E. Résultats cliniques**

Sur la base de nombreuses études dosimétriques, la RCMI est supérieure à la RT3D (165).

De nombreuses séries rétrospectives incluant de 17 à 78 patients et un suivi médian de 16 à 24 mois ont permis de valider la technique de RCMI dans le traitement par chimioradiothérapie (Tableau 8).

Tableau 8: Résumé des études évaluant la RCMI dans le traitement de chimioradiothérapie du canal anal

Études	n.	Dose totale médiane [rang] Gy	Suivi médian (mois)	Date d'éval. (ans)	LRC %	CFS %	OS %	Tox.G3+ GI	Tox.G3+ Peau
Milano 2005 <sup>(184)</sup>	17	54[45-59,4]	20,3	2	82	82	91	0	0
Salama 2007 <sup>(185)</sup>	53	51,5[32-60,9]	14,5	1,5	84	84	93,4	15,1	37,7
Peppek 2010 <sup>(186)</sup>	29	54 [37,8-64]	19	2	95	91	100	9	0
Call 2011 <sup>(143)</sup>	34	50,4[48,6-57,6]	22	3	88	NR	87	NA	NA
Chuong 2012 <sup>(141)</sup>	52	56[50-62,5]	21	3	94	93	100	9,6	11,5
Kachnic 2012 <sup>(144)</sup>	43	54	24	2	95	90	94	7	10
DeFoe 2012 <sup>(187)</sup>	78	55,8	16	2	84	81	87	28	29
Vieillot 2012 <sup>(188)</sup>	39	63[40-65]	24	2	77	85	89	10	0
Mitchell 2014 <sup>(189)</sup>	65	54[50-58,8]	19	2	93	NR	96	9	17
RTOG 0529 Ph 2 Kachnic 2013 <sup>(190)</sup>	52	T2 : 50 T3-T4 : 54	27	2	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	86	21	23
RTOG 98-11, Ph3 Ajani 2008 <sup>(148)</sup> , Gunderson 2012 <sup>(86)</sup>	649	(45-59)	NR	5	80 <sup>b</sup>	72 <sup>b</sup>	78,3 <sup>b</sup>	36 <sup>c</sup>	49 <sup>c</sup>

Légende : CFS : survie sans colostomie ; G3+ : toxicité de grade 3 ou plus ; GI : gastro intestinale ; LRC : contrôle locorégional ; OS : survie globale ; Date d'éval : date d'évaluation en années ; NA : non applicable ; NR : non renseigné ; <sup>a</sup> Les données à 2 ans étaient similaires à ceux rapportés dans le RTOG 98-11 ; <sup>b</sup> Ces valeurs concernent les patients du bras C Mitomycine ; <sup>c</sup> Ces valeurs sont pour tous les patients.

Les taux de contrôle locorégional à 2 et 3 ans, de survie sans colostomie et de survie globale étaient de 77% à 95%, de 81% à 93% et de 87% à 100% respectivement. La toxicité aiguë gastro-intestinale (GI) de grade  $\geq 3$  était de 0 à 28%, et la toxicité aiguë cutanée de grade  $\geq 3$  de 0 à 38%.

Dans le RTOG 98-11, où les patients étaient traités en RT3D, la toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  GI et dermatologique étaient de 36% et de 49% respectivement (86,148).

L'essai prospectif du RTOG 0529 posait la question d'une réduction de la toxicité avec la RCMI comparativement aux résultats de la cohorte du RTOG 98-11 (144). L'objectif principal était une diminution de 15% de la toxicité de grade  $\geq 2$  génito urinaire et gastro intestinale. Sur les 63 patients inclus, 52 étaient évaluable. Bien que l'essai était négatif sur son critère de jugement principal, il y avait une réduction significative de la toxicité aiguë hématologique de grade  $\geq 2$ , dermatologique et GI de grade  $\geq 3$ . Cela a conduit à privilégier la RCMI pour la chimioradiothérapie du canal anal (191).

Également, de nombreuses études rétrospectives ont comparé la RCMI à la RT3D sur les critères de toxicité et de données de survie (Tableau 9).

Selon les 4 études rapportant les toxicités, 3 ont montré une réduction significative de la toxicité aiguë cutanée et GI de grade  $\geq 3$  et celle de Chuong et al. une réduction des toxicités GI tardives de grade  $\geq 3$  en faveur de la RCMI (24.3% vs 5.8% ;  $p=0.012$ )(141,142,161,192).

A l'exception de celle de Bazan et al., toutes ces études ont rapporté des données de survie équivalentes (contrôle locorégional, survie sans colostomie, et survie globale). Dans l'essai de Bazan et al., les résultats en RCMI étaient supérieurs à ceux de la RT3D, en notant que les données de survie en RT3D étaient inférieures à ceux rapporté du RTOG 98-11.

Tableau 9: Études rétrospectives comparant la RT3D à la RCMI dans le cancer du canal anal

Études	RT	N.	Dose médiane (rang)Gy	Suivi médian Mois	Durée médiane RT Jrs	Date éval. Ans	LCR %	CFS %	OS %	Tox.	Tox.
										Aigue 3+ GI	Aigue 3+ Peau
Saarilathi 2008 <sup>(161)</sup>	RT3D	39	NR	81	NR	NR	92,3	NR	NR	12	32
	RCMI	20	NR	19	NR	NR	85	NR	NR	0	16
	p						0,54			0,004	NS
Bazan 2011 <sup>(142)</sup>	RT3D	17	54 [45-62,4]	26	57	3	57	NR	52	29	41
	RCMI	29	54 [45-59,4]	32	40	3	92	91	88	7	21
	p				<0,001		<0,01		<0,01	0,003	0,003
Dewas 2012 <sup>(192)</sup>	RT3D	27	59,4 [30,6-66,6]	60	59	2	76,5	81,1	81,1	3,7	33,3
	RCMI	24	59,4 [30,6-66,6]	23	47	2	63	60,3	88,5	4,2	37,5
	p				0,007		0,12	0,12	0,58	1,0	0,756
Dasgupta 2013 <sup>(193)</sup>	RT3D	178	45 [45-50,4]	73,2	39	2	82	91	90	NR	NR
	RCMI	45	54 [50-56]	27,6	40	2	87	97	93	NR	NR
	p		<0,01		0,62		0,2	0,1	0,91		
Chuong 2013 <sup>(141)</sup>	RT3D	37	59,4 [45-63]	62	49	3	92	94	86	30 <sup>a</sup>	65
	RCMI	52	56 [50-62,5]	20	39	3	91	91,3	91	9,6 <sup>a</sup>	11,5
	p		0,038		<0,001		>0,1	>0,1	>0,1	0,061	<0,001

Légende : RT : technique de radiothérapie ; RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; RT3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; CFS : survie sans colostomie ; Date éval : date d'évaluation ; G3+ : toxicité de grade≥3 ; GI : gastro intestinale ; NS : non significatif ; OS : survie globale ; LCR : contrôle locorégional ; <sup>a</sup> : le taux de toxicité tardive GI pour la RT3D versus RCMI était de 24.3% versus 5.8%, respectivement (p=.012).

## F. Technique de boost intégré (SIB)

La radiothérapie RT3D ou en RCMI peut être délivrée de façon séquentielle avec un fractionnement classique compris entre 1.8-2Gy. La RCMI permet de réaliser des boosts intégrés (SIB) et réduire par conséquence le temps de traitement définissant l'étalement. De nombreux essais de phase I et II ont évalué la tolérance et les données de survie de la RCMI-SIB. Les toxicités aiguës et les données de survie restent comparables à celles de la RCMI séquentielle.

Différents schémas ont été proposés, avec une adaptation de dose selon le stade tumoral, et la taille des adénopathies (> ou < à 3 cm) (Tableau 10).

Tableau 10: Données de survie à 3 ans et toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  des essais de RCMI-SIB dans la chimioradiothérapie du canal anal

Études	n.	Protocole	CLR	OS	PFS	CFS	Tox. GI	Tox. cut	Tox. hemato
<b>Yates A. 2015</b> <sup>(194)</sup>	42	RTOG 0529 5-FU/MMC	94% (78-99)	92% (78-97)	89% (73-96)	89% (72-96)	14%	33%	19%
<b>Franco P. 2015</b> <sup>(195)</sup>	54	SIB <sup>1</sup> 5-FU/MMC	84,6% (71,6-92) °	77,7% (60,7-88,1) °	65,5% (47,7-78,5) °	68,9% (50,3-84,7) °	8%	13%	17%
<b>Deenen MJ. 2013 ph. I</b> <sup>(196)</sup>	18	SIB <sup>2</sup> CAP/MMC	-	-	-	-	-	-	50%
<b>Tomasoa NB. 2016</b> <sup>(197)</sup>	106	SIB <sup>2</sup> +/- CT	79%	77%	-	77%	67,9%		
<b>Franco P. 2016</b> <sup>(198)</sup>	43 T1-2/N0	SIB <sup>3</sup> 5-FU/MMC	86,1% (69,6-94)	90,8% (74,1-96,9)	75,5% (56,4-87,1)	79,4% (61-89,7)	67% (grade2)	18%	27% °° neutropénie
<b>Franco P. 2016</b> <sup>(199)</sup>	45 T3-4/N0-3	SIB <sup>4</sup> 5-FU/MMC	74,1% (56,7-85,4)	67,7% (48,7-80,9)	55,8% (37,5-70,7)	63,4% (44,8-77,1)	13%	13%	24% leucopénie
<b>Belgioia L. 2015</b> <sup>(200)</sup>	41	SIB <sup>5</sup> 5-FU/MMC	-	92%°	78%°	-	7,3%	5%	-
<b>Sakanaka K. 2017</b> <sup>(201)</sup>	10	SIB <sup>6</sup> 5-FU/MMC	88,9%	100%	-	-	0%	0%	0%
<b>Mitchell PM. 2014</b> <sup>(189)</sup>	65	SIB <sup>7</sup> 5-FU/CDDP CAP/oxali 5-FU/MMC	93%†	96%†	86%	-	9%	17%	-
<b>Leon O. 2015 ph I</b> <sup>(202)</sup>	13	SIB <sup>8</sup> 5-FU/MMC/ CET	-	-	-	-	36%	63%	54%
<b>Arcadipane F. 2017</b> <sup>(203)</sup>	87	SIB <sup>9</sup> 5-FU/MMC	69%	79%	71%	64%	-	16%	26%

Légende : Les données de survie à 3 ans sont renseignés, sauf (+) et (°) : données à 2 ans et 4 ans respectivement ; CLR : contrôle locorégional ; OS : survie globale ; PFS : survie sans récurrence ; CFS : survie sans colostomie ; GI : gastro intestinale ; Tox GI/cut/hemato : toxicité de grade  $\geq 3$  gastro intestinale, cutanée et hématologique ; CT : chimiothérapie ; CAP : capecitabine ; 5-FU : 5-FU intraveineux ; CET : cetuximab ; fr : fractions

SIB<sup>1</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- cT2N0 : 50,4 Gy(T)/28 fr et 42 Gy/28 fr
- cT3-T4/N0-N3 : 54 Gy (T3) et 60 Gy (T4) en 30 fr, 50,4 Gy/30 fr sur le N+ $\leq$  3cm ou 54 Gy/30 fr pour N+ $>$ 3cm, 45 Gy/30 fr sur PTV1

SIB<sup>2</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- cT1( $\geq 1$  cm) -4, N0-3, M0-1 : 59,4 Gy(T et N+)/33 fr, 49,5 Gy/33 fr
- Complément éventuel de 5,4 Gy/3 fr sur résidu tumoral à la semaine 5

SIB<sup>3</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- cT1N0 : 50,4 Gy/28 fr et 42 Gy/28 fr
- cT2N0 : 54 Gy/30 fr et 45 Gy/30 fr

°° : anémie grade 2 : 7%, leucopénie grade 3 : 26%, neutropénie grade 3 et 4 : 15% et 12%, thrombopénie grade 3 : 9%.

SIB<sup>4</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- 54 Gy(T)/30 fr , 50,4 Gy (N+ $\leq$ 3cm) /30 fr ou 54 Gy (N+ $\geq$ 3cm) /30 fr, 45 Gy/30 fr

SIB<sup>5</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- cT1N0: 50,6 Gy/23 fr, 41,3 Gy/23 fr
- cT2N0: 52,8 Gy/24 fr, 43,2 Gy/24fr
- cN+ ou  $\geq$ T3: 55 Gy/25 fr, 45 Gy/25 fr

SIB<sup>6</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- 54 Gy (T et N+) /30 fr et 45 Gy/30 fr

SIB<sup>7</sup> :

- |                       |                              |               |
|-----------------------|------------------------------|---------------|
| - 50 Gy (Tx-1) /25 fr | - 50 Gy(N $\leq$ 2cm)        | - 43 Gy/25fr  |
| - 54 Gy(T2) /27 fr    | - 54 Gy (2 $>$ N $\geq$ 5cm) | - 45 Gy/27fr  |
| - 58 Gy(T3-T4) /29 fr | - 58 Gy (N $>$ 5cm)          | - 47 Gy/29 fr |

SIB<sup>8</sup> : 27 fr avec 57,5 Gy(T)/54 Gy(N+) /48,6 Gy (PTV1)

SIB<sup>9</sup> : PTV2/PTV1 respectivement :

- cT2N0 : 50,4 Gy/28 fr et 42 Gy/28 fr
- cT3-T4/N0-3 : 54 Gy(T3-4)/30 fr, 50,4 Gy(N+ $\leq$  3cm) /30 fr ou 54 Gy ( N+ $>$ 3cm) /30 fr, 45 Gy/30 fr

## VIII. Surveillance

Le but de la surveillance est double : dépister une récurrence locale ou métastatique susceptible d'être traitée à visée curative et déceler une complication locale liée au traitement.

La grande majorité des récurrences survient dans les 2 ans après le traitement et sont, dans environ 30 % des cas, susceptibles de pouvoir être rattrapées par amputation abdomino-périnéale lorsqu'il s'agit d'une récurrence locale ou locorégionale.

La fréquence des récurrences locales est dépendante du stade TNM.

Elle est estimée < 20 % pour les cancers classés T1, comprise entre 10 et 30 % pour les cancers classés T2, entre 20 et 40 % pour les cancers classés T3 et T4.

Le dépistage précoce de ces rechutes locales est essentiel pour pouvoir envisager une exérèse complète à visée curative.

La fréquence des complications est également dépendante du volume tumoral initial. Elle est de 5 à 10 % pour les petites lésions < 5 cm, de 15 à 30 % pour les tumeurs localement avancées, classées T3-T4, après traitement chimioradiothérapie.

Cette surveillance est essentiellement clinique.

Elle est rendue difficile par les remaniements locorégionaux induits par la fibrose post-thérapeutique lorsque la conservation sphinctérienne a été l'objectif majeur du traitement.

Il est essentiel d'éviter les biopsies de contrôle itératives dans les territoires traités, surtout après curiethérapie interstitielle, afin d'éviter, dans un tissu fibreux peu vascularisé, d'induire une nécrose locorégionale imposant une sanction chirurgicale radicale. Elles ne doivent donc être réalisées qu'en cas de forte présomption de rechute locale.

### A. Référence

L'examen clinique avec toucher pelvien, anoscopie, palpation inguinale bilatérale doit être réalisé au minimum 8 semaines après la fin de l'association chimioradiothérapie concomitante puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans (204,205).

Seulement 1% des rechutes surviennent au-delà de 3 ans (87).

Les biopsies doivent être proscrites :

- En situation de réponse complète clinico-radiologique (rapport bénéfice-risque défavorable du fait du risque de nécrose tissulaire en cas de biopsie en territoire irradié), ou encore précocement en cas de persistance de lésions lors de la première évaluation, du fait de la possibilité de régression ultérieure et des difficultés d'interprétation secondaires à l'inflammation post-thérapeutique.

Dans certains cas de tumeur initiale volumineuse, la lésion peut régresser jusqu'à 26 semaines après la fin de la radiothérapie, voire au-delà (87,206)

- En l'absence de progression clinique.

Il est donc recommandé d'attendre six mois après la fin du traitement avec une surveillance clinique (ainsi que radiologique) rapprochée sans pour autant réaliser de biopsie immédiate de la lésion (3,205).

En cas de suspicion de rechute locale, la biopsie au tricot ou à l'aiguille fine est préconisée plutôt que la biopsie chirurgicale en raison du risque élevé de dégâts sphinctériens et de troubles de la cicatrisation en territoire irradié.

Le suivi des effets secondaires radio-induits est essentiel chez tout patient traité, sur le plan de la tolérance digestive, urinaire et sexuelle.

Les complications osseuses (type fractures du bassin en H) doivent également être détectées.

Ces complications doivent être évaluées selon des échelles reproductibles (CTCAE v5.0 ou RTOG) pour permettre une comparabilité des résultats obtenus (207).

## **B. Options**

La surveillance annuelle pendant les trois premières années par scanner thoraco-abdomino-pelvien n'est qu'une option (3,205). Le risque locorégional étant bien plus important que le risque de rechute métastatique, et la prise en charge précoce de la maladie métastatique n'ayant jamais amélioré la survie, la surveillance radiologique scannographique à la recherche de métastase à distance n'est pas une référence.

L'exérèse chirurgicale des métastases à distance n'a pas montré d'amélioration de la survie globale.

L'IRM est particulièrement intéressante par sa précision pour la classification et avant la chirurgie de rattrapage (208).

Le TEP-scanner réalisé 4 à 6 mois après la fin du traitement conservateur par chimioradiothérapie semble donner des informations utiles et pertinentes quant à l'obtention d'une rémission clinique complète, en particulier pour la détection des poursuites évolutives ganglionnaires, mais n'est pour l'instant pas recommandé de façon formelle par les recommandations internationales (86,130). Elle a une bonne valeur prédictive négative et sa négativité est corrélée à une meilleure survie sans récurrence.

Le dosage du SCC est d'intérêt limité dans le suivi et recommandé uniquement en cas de valeur élevée au diagnostic. Il n'est pas à l'heure actuelle recommandé de façon systématique.

## **IX. Récidives après chimioradiothérapie du canal anal**

La récurrence est dite locale en cas de maladie persistante au niveau du canal anal, ou régionale en cas de maladie persistante au niveau pelvi-inguinal.

### **A. Facteurs prédictifs de récurrence**

L'essai de l'EORTC 22861 rapportait un risque de récurrence locorégionale pour les patients masculins, pour les tumeurs évoluées (stade T3-T4) et en cas d'atteinte ganglionnaire (N+).

L'analyse des facteurs pronostics sur la cohorte de l'ACTI proposé par Glynn-Jones et al. retrouvait les mêmes facteurs précédemment identifiés (209).

A l'exclusion de l'essai ACCORD 03 où des patients séropositifs pour le VIH étaient inclus sans précision sur leur nombre, l'immunodépression faisait partie des critères d'exclusion dans les essais de phase 3. Plusieurs essais rétrospectifs comparatifs rapportent des données contradictoires sur l'impact de l'immunodépression sur le contrôle local ou sur la survie globale (210–213). Sous réserve d'un traitement antirétroviral optimal et efficace, les résultats oncologiques semblent similaires aux patients immunocompétents.

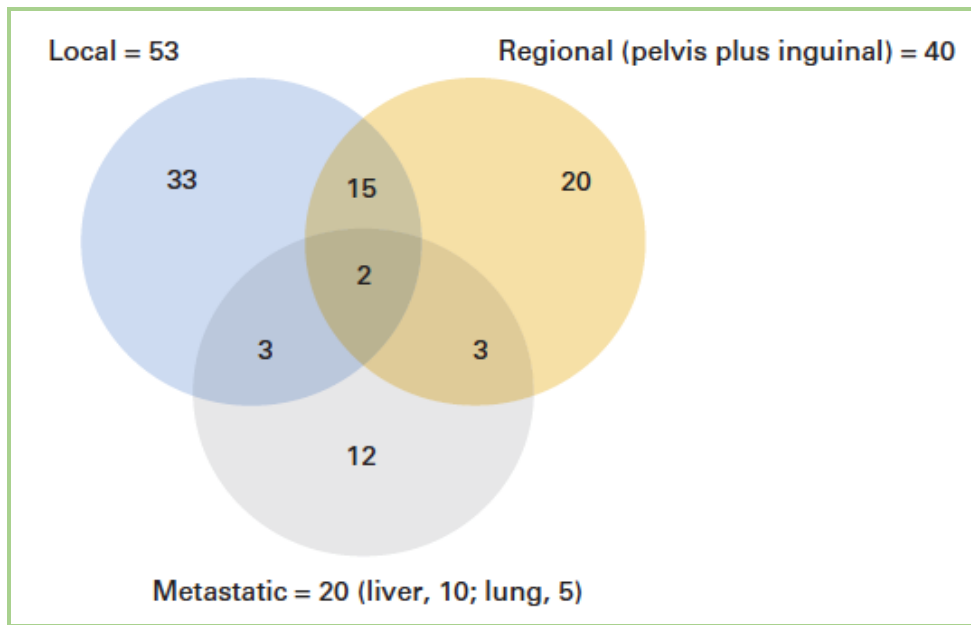
### **B. Analyse des sites de récurrence locorégionale**

Dans l'essai de Whright et al., les sites de récurrences étaient classés comme dans le champ, en bord de champs ou hors champs en les comparant visuellement aux champs d'irradiation après superposition aux images radiologiques digitales reconstruites (DRR)(14). Les doses rapportées étaient des estimations par rapport à la prescription initiale. Les patients inclus étaient tous traités en RCMI, sans chimiothérapie systématique.

Dans l'essai ACCORD 03, les sites de récurrences étaient schématisés selon la figure 8, où aucune évaluation de la dose reçue du volume de récurrence n'était évaluée (Fig. 8).



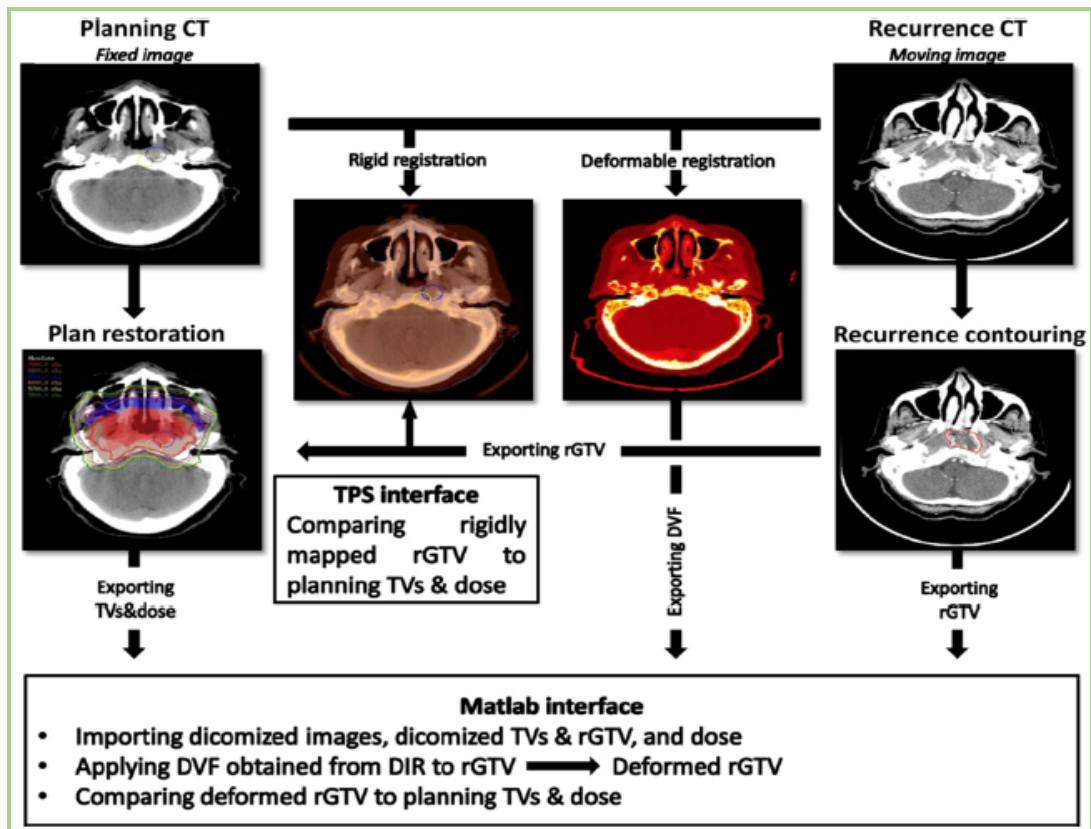
Fig. 8: Distribution des sites de récides après chimioradiothérapie du canal anal



Source : Peiffert et al. J Clin Oncol 2012

Dans le domaine des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), plusieurs essais ont proposé une analyse des sites de récides par recalage rigide ou élastique avec le scanner dosimétrique et le plan de traitement initial (16–18,214,215).Le volume de récide , identifié sous la structure GTV récide (GTVr) était replacé sur le scanner dosimétrique après recalage (Fig. 9).

Fig. 9: Procédure de détermination des sites de récide locorégional



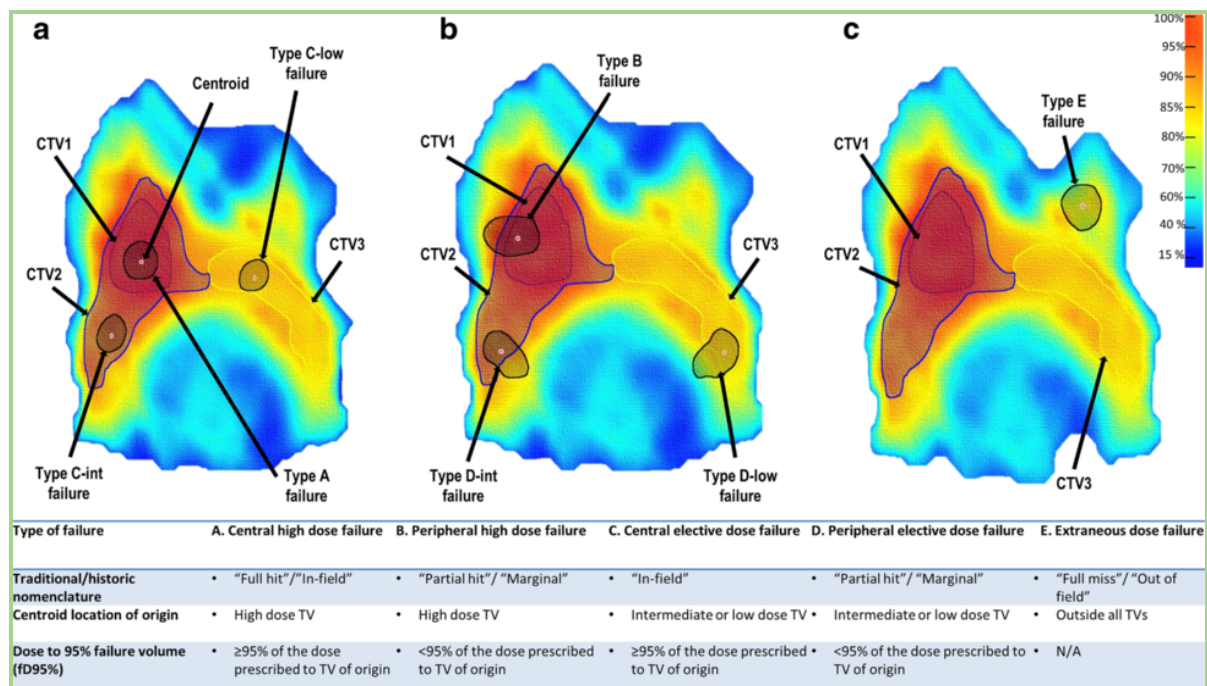
Source : Mohamed et al. Radiation Oncology (2016)

L'application du plan de traitement initial permet d'établir des histogrammes dose-volume (HDV) applicable aux volumes GTVr.

Cette méthodologie permet une nouvelle classification de la récurrence dite (16,215):

- Dans le champ si 95% du volume de récurrence est dans l'isodose 95% de prescription
- En bords de champs si 20% à 95% du volume de récurrence est dans l'isodose 95% de prescription
- Hors champs si moins de 20% du volume de récurrence est dans l'isodose 95% de prescription (Fig. 10)

Fig. 10: Illustration de la classification des sites de récurrence selon l'isodose 95% de prescription dans le traitement des cancers des VADS



Source : Mohamed et al. Radiation Oncology 2016

Cette méthodologie a été appliquée à notre cohorte de patients présentant un cancer du canal anal traités par chimioradiothérapie en RCMI.

Sur la base de l'analyse quantitative et qualitative des sites de récurrences, différentes hypothèses ont été émises pour justifier de leur apparition. Les données de survie et les facteurs pronostiques ont également été étudiés.

# Partie II

# **I. But de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est l'analyse des sites de récurrences après chimioradiothérapie en RCMI dans le cadre du traitement du cancer du canal anal en fonction des données dosimétriques des volumes traités. L'objectif secondaire est l'étude des facteurs de récurrences et des données de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale.

# **II. Matériels et méthodes**

## **A. Patients**

De septembre 2007 à décembre 2016, 254 patients consécutifs ont été traités à but curatif par RCMI pour un cancer du canal anal dans quatre centres de radiothérapie français. Les patients inclus avaient un carcinome épidermoïde infiltrant du canal anal, prouvé histologiquement, sans métastase à distance après bilan d'extension par TDM Thoraco-abdomino-pelvien ou <sup>18</sup>FDG TEP-scanner.

## **B. Radiothérapie**

La délimitation des volumes cibles, réalisée par le radiothérapeute, incluait les volumes suivants (166) :

- GTV : tumeur primitive (définie cliniquement, au scanner ou par IRM) et ganglions pathologiques
- CTV : GTV, totalité de la marge anale et des fosses ischio-rectales, aires obturatrices, iliaques internes et externes (incluant les vaisseaux avec une marge additionnelle de 7 mm en excluant les structures musculaires et osseuses), totalité du mésorectum, aires présacrée et inguinales
- PTV1 : CTV + 5 à 7mm de façon isotropique
- PTV2 : GTV + 5 à 20mm de façon isotropique

La dose était prescrite selon les recommandations ICRU report 83 et les organes à risque (OAR) comprenaient la vessie, les organes génitaux externes, les têtes fémorales et l'intestin (216).

Les contraintes de doses sur les OAR étaient conformes aux recommandations usuelles (53,134,166).

Les patients étaient traités quotidiennement, en décubitus dorsal avec une cale sous les genoux.

L'IGRT était réalisée quotidiennement avec recalage sur le cadre osseux par images orthogonales kV, ou sur tissus mous (canal anal, sphincter anal, cibles ganglionnaires) par CBCT ou MVCT pour les traitements en radiothérapie hélicoïdale.

## C. Chimiothérapie

Tous les patients recevaient une chimiothérapie concomitante à base de 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/jour sur 4 jours en première et cinquième semaine) associé à la mitomycine (MMC : 10mg/m<sup>2</sup> à J1 et J29) ou à des sels de platine (CDDP : 75-100 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J29).

Une chimiothérapie d'induction pouvait être réalisée, associant du 5-FU à la MMC ou à un sel de platine (CDDP, carboplatine).

## D. Suivi

Après la fin de la CRT, les patients étaient suivis tous les 4 à 6 mois, avec un examen clinique et un examen paraclinique selon l'évolution (écho-endoscopie, IRM pelvienne, <sup>18</sup>FDG-TEP-scanner ou scanner thoraco-abdomino-pelvien). Le diagnostic de récurrence locale, locorégionale ou à distance pouvait être clinique, paraclinique ou histologique.

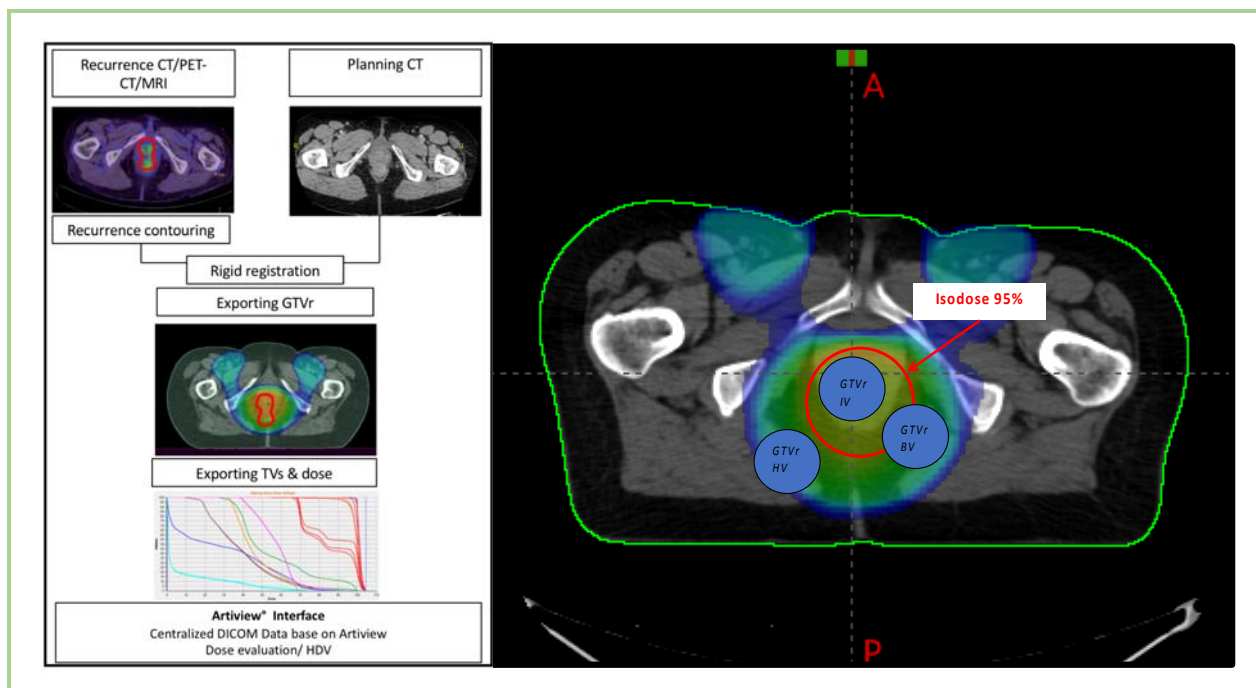
## E. Recueil et analyses des sites de récurrences

Pour chaque patient présentant au moins un site de récurrence locorégionale, le scanner dosimétrique, associé au plan de traitement et à la distribution de dose était centralisé sur la plateforme ARTIVIEW (AQUILAB).

Le GTV de récurrence (GTVr) était délimité sur l'examen de récurrence (Scanner, TEP-scanner, IRM).

Après recalage rigide, le GTVr était transféré sur le scanner dosimétrique permettant de réaliser un histogramme dose/volume. En fonction du niveau de dose des PTV1 et PTV2, le site de récurrence était classé « dans le volume traité » (IV) si 95% ou plus du GTVr était dans l'isodose 95%, « en bords de volume » (BV) si 20% à 95% du volume du GTVr était dans l'isodose 95% ou « hors volume » (HV) si moins de 20% du volume du GTVr était dans l'isodose 95% (Fig.11).

Fig. 11: Méthode d'évaluation des sites de récurrence locorégionale en fonction du volume traité



Légende : Le site de récurrence était classé « dans le volume traité » (IV) si 95% ou plus du GTVr était dans l'isodose 95%, « en bords de volume » (BV) si 20% à 95% du volume du GTVr était dans l'isodose 95% ou « hors volume » (HV) si moins de 20% du volume du GTVr était dans l'isodose 95%

## F. Statistiques

L'étalement est défini par l'intervalle de temps entre le premier et le dernier jour de l'irradiation tandis que la durée totale de traitement correspond à l'intervalle de temps entre le premier jour de traitement (chimiothérapie d'induction ou radiothérapie) jusqu'au dernier jour d'irradiation.

La survie est calculée du premier jour de traitement par CRT ou par chimiothérapie d'induction à la date de la récurrence ou du décès. Les courbes de survie sans récurrence et globale sont réalisées selon la méthode Kaplan-Meier. Le test du log-rank est utilisé pour les analyses uni- et multivariées sur le logiciel Xlstat version 2018.2.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patients et de la tumeur

Parmi les 254 patients évalués, 51 patients (20%) avaient une tumeur localement limitée classée T1-T2-N0 et 203 (80%) une tumeur localement évoluée classée T3-T4 ou N+ (Tableau 11).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients, de la tumeur et du traitement de CRT

N=254		
<b>Age</b>		
Médiane (année)	62 ans	[31-91]
Age>65 ans	150	59%
Age<65 ans	104	41%
<b>Sexe</b>		
Homme	50	20%
Femme	204	80%
<b>Stade T</b>		
T1	15	6%
T2	92	36%
T3	68	27%
T4	79	31%
<b>Stade N</b>		
N0	88	35%
N1	78	31%
N2	54	20%
N3	32	13%
Nx	2	1%
<b>Différenciation tumorale</b>		
Inconnu	89	35%
Peu	57	22%
Moyennement	61	24%
Bien	47	19%
<b>Colostomie de décharge</b>		
Oui	21	8%
Non	233	92%
<b><sup>18</sup>F DG TEP scanner initial</b>		
Oui	155	61%
Non	99	39%
<b>Statut d'immunodépression (VIH ou traitement immunosuppresseur)</b>		
Oui	7	3%
NR	249	97%

N=254		
<b>Chimiothérapie d'induction</b>		
Oui	127	50%
Non	127	50%
<b>Dose PTV1</b>		
Médiane	45 Gy [36-51]	
<b>Dose PTV2</b>		
Médiane	14,4 Gy [0-24,7]	
<b>Chimiothérapie concomitante</b>		
CDDP	128	50%
MMC	100	39%
Autres : Carboplatine, taxane	26	11%
<b>Interruption de l'irradiation</b>		
Non	181	71%
Oui	73	29%
<b>Durée médiane (jrs)</b>		
16 [7-66]		

Légende : NR : non renseigné, Nx : statut ganglionnaire non précisé

#### B. Caractéristiques des traitements

La RCMI était réalisée selon un schéma séquentiel pour tous les patients. La dose médiane était de 45 Gy [36-51] pour le PTV1 et de 14,4 Gy [0-24,7] pour le PTV2 en fractions de 1,8-2 Gy (Tableau 11). L'étalement médian était de 51 jours [24-105]. La médiane de la durée totale du traitement était de 68,5 jours [24-207].

La chimiothérapie concomitante utilisée était du CDDP /5-FU pour 128 patients (50 %), et de la MMC/5-FU pour 100 patients (39 %) ou autre (carboplatine, taxane, ou 5-FU seul) pour 26 patients (11%). Cent vingt-sept patients (50 %) avaient un traitement d'induction par chimiothérapie.

Soixante-treize patients (29 %) avaient une interruption du traitement d'une durée médiane de 16 jours (Tableau 11).

### **C. Survie globale et sans récurrence**

Le suivi médian était de 27,5 mois [1-103]. A 3 ans, le taux de contrôle tumoral local était de 84 % et le taux de contrôle ganglionnaire de 93 % (avec 2,4 % de récurrence inguinale et 2% de récurrence lombo aortique isolée). A 3 ans, la survie globale était de 88 % [83,1-92,8], la survie sans récurrence de 76 % [69,9-81,7], et la survie sans colostomie de 89 % [84,7-93,9].

### **D. Facteurs associés à la survie sans récurrence et au contrôle local**

En analyse univariée, le stade T3-T4 ( $p=0,001$ ), la taille tumorale supérieure à 50 mm ( $p=0,021$ ), l'immunodépression ( $p<0,001$ ), l'atteinte ganglionnaire ( $p=0,003$ ) étaient statistiquement associés au risque de récurrence.

Par contre, la chimiothérapie à base de MMC ( $p=0,024$ ) était associée à une meilleure survie sans récurrence comparée aux autres chimiothérapies.

En analyse multivariée, l'immunodépression ( $p=0,005$ ) et le stade T3-T4 ( $p=0,015$ ) restaient significatifs.

La survie sans récurrence n'était pas statistiquement liée au traitement d'induction ( $p=0,052$ ) ou à une dose supérieure à 59,4Gy ( $p=0,197$ ).

Le sexe masculin ( $p=0,031$ ), l'immunodépression ( $p<0,0001$ ), le stade T3-T4 ( $p=0,002$ ), le traitement d'induction ( $p=0,039$ ), étaient associés à un risque de récurrence locale tandis qu'une chimiothérapie concomitante par MMC ( $p=0,002$ ) était liée à un meilleur contrôle local. En analyse multivariée, l'immunodépression ( $p=0,005$ ) et le stade T3-T4 ( $p=0,011$ ) restaient significatifs (Tableau 12).

Aucun des facteurs identifiés n'étaient significativement associée au contrôle ganglionnaire pelvi-inguinal (Annexe 2).



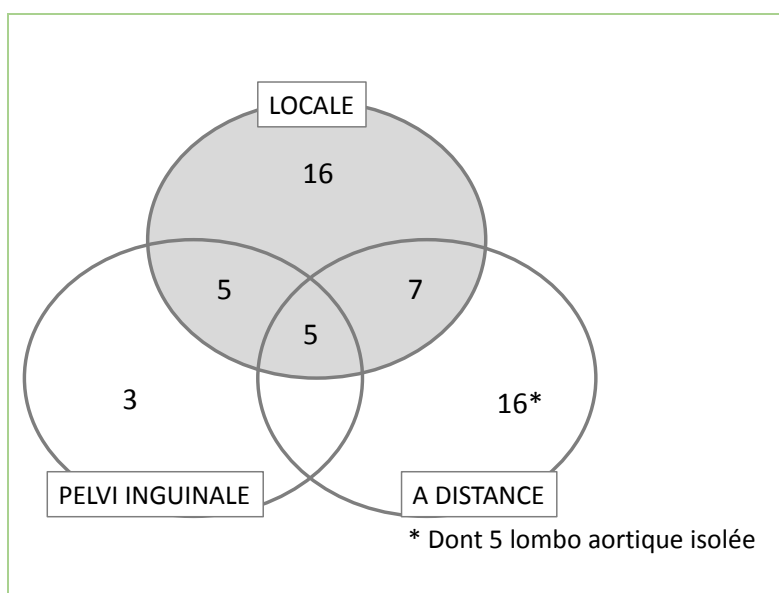
Tableau 12 : Analyses uni-et multivariées des facteurs prédictifs de récurrence et de contrôle local

<u>Analyses univariées :</u>	PFS		Contrôle local	
	HR [IC95%]	P	HR [IC95%]	P
Homme (vs femme)	0,56 [0,31 -1,04]	0,06	0,46 [0-0,95]	<b>0,031</b>
Immunodépression	5,2 [2,2- 12,2]	<b>&lt; 0,0001</b>	6,74 [2,6-17,5]	<b>&lt; 0,0001</b>
Taille >50mm	1,89 [1,08 – 3,19]	<b>0,021</b>	1,87 [0,95-3,70]	0,066
T3T4 (vs t1-t2)	3,07 [1,58 -5,96]	<b>0,001</b>	3,58 [1,48 – 8,67]	<b>0,002</b>
N+ (vs N0)	2,75 [1,38 – 5,47]	<b>0,003</b>	1,97 [0,89 -4,36]	0,088
Chimiothérapie d'induction	1,74 [0,98-3,08]	0,052	2,14 [1,02-4,51]	<b>0,039</b>
Dose totale PTV2>59.4	0,69 [0,40-1,21]	0,197	0,74 [0,37-1,5]	0,41
MMC concomitant	0,49 [0-0,95]	<b>0,024</b>	0,246 [0- 0,7]	<b>0,002</b>
<u>Analyses multivariées :</u>	PFS		Contrôle local	
	HR [IC95%]	P	HR [IC95%]	P
Immunodépression	4,47[1,57-12,72]	<b>0,005</b>	5,61[1,66-18,93]	<b>0,005</b>
T3T4 (vs T1-T2)	2,63[1,21-5,72]	<b>0,015</b>	3,84[1,35-10,92]	<b>0,011</b>
MMC concomitant	0,46[0,21-1,03]	0,059	0,22[0-0,73]	<b>0,014</b>

## E. Sites de récurrences après chimioradiothérapie

A la date d'analyse, 53 patients (21%) ont présenté une récurrence : 24 sous forme locorégionale (10 %), 16 à distance (6%) dont 5 avec une atteinte lombo aortique isolée et 12 locorégionale et à distance (4%) dans un délai médian de 6 mois [0 – 48] après la fin du traitement (Fig. 12).

Fig. 12 : Répartition des sites de récurrences des 52 patients (le site de récurrence d'un patient n'était pas connu)



Après exclusion des 16 récurrences à distance seule, 24 plans dosimétriques des 36 patients avec une récurrence au moins locale ont pu être analysés.

### 1. Récurrence tumorale

Sur 24 analyses dosimétriques de récurrences tumorales, 19 (80 %) se situaient dans le PTV2 (IV) avec une D50% médiane du GTVr de 60,95 Gy [44,9-69,2].

Quatre récurrences étaient en bord du PTV2 (BV) avec une D50% médiane du GTVr de 59,9 Gy [58,65-66,4]. Une récurrence intervenait hors du PTV2 avec une D50% du GTVr à 46,85 Gy.

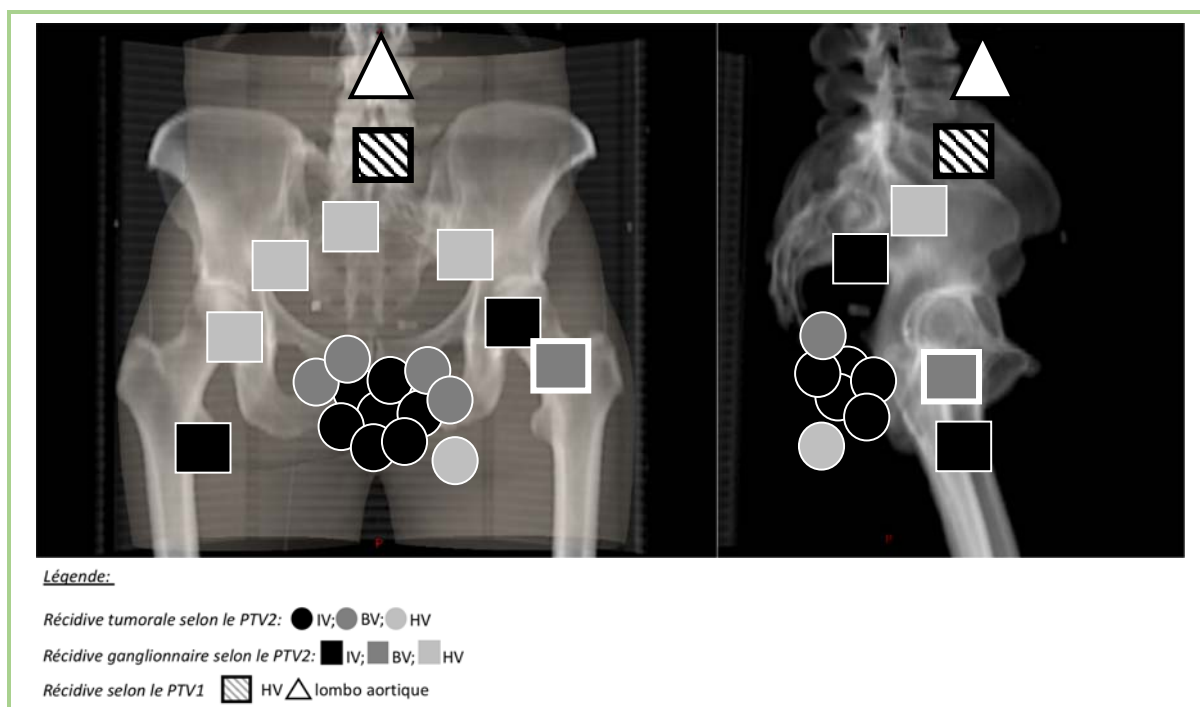
La D95% du GTVr était de 55,4Gy [49,95-59,1] en cas de récurrence BV et de 45,35 Gy en cas de récurrence HV.

### 2. Récurrence pelvienne et lombo aortique

Concernant les récurrences ganglionnaires pelviennes, 2 se situaient dans le PTV2 (inguinale et iliaque primitif), 1 en bord de volume du PTV2 et dans le PTV1 (récurrence inguinale controlatérale chez un patient cN+ en inguinal, avec TEP scanner au bilan initial) et 6 en dehors du volume PTV2 mais dans le PTV1 pour 5 (3 iliaques externes, 1 iliaque primitif, une inguinale) et une en bord du volume du PTV1 (iliaque primitive).

Les récurrences lombo-aortiques étaient hors du volume prophylactique ou en bord de volume pour un patient (Fig.13).

Fig. 13 : Représentation des sites de récurrences cumulées sur images DRR



## **IV. Discussion**

Alors que la stratégie de prise en charge des cancers du canal anal reste identique depuis les années 1980 avec un traitement standard par chimioradiothérapie, les progrès de l'imagerie et de la radiothérapie ont changé nos pratiques. Ils permettent une meilleure définition des volumes cibles et une meilleure conformation des volumes à traiter. La conséquence directe est une réduction des toxicités et une meilleure tolérance clinique (217). L'interruption du traitement est maintenant optionnelle.

A l'heure de l'utilisation en routine des techniques de modulation d'intensité, l'objectif de ce travail était d'évaluer les sites de récurrences en fonction des volumes traités en chimioradiothérapie en modulation d'intensité.

Wright et al. a rapporté les sites de récurrences et ses facteurs associés après radiothérapie avec modulation d'intensité (14). Pour notre étude, nous avons spécifiquement analysé les récurrences sur une population homogène à la fois sur le type histologique (épidermoïde exclusivement) et sur les modalités de traitement (en excluant les patients traités par radiothérapie seule, pour ne conserver que les associations de CRT en RCMI).

Les résultats rapportés dans notre série en termes de contrôle local, survie sans récurrence et de survie globale sont comparables à ceux des essais ou des séries de patients traités en RCMI (141–143,185–189,192,193,218). Dans notre étude, le stade tumoral et l'immunodépression étaient statistiquement associés au contrôle local et la survie. L'utilisation de la MMC est associée à un meilleur contrôle local, comme retrouvé dans l'essai ACT2 (3,11,14,219).

Dans notre étude, la chimiothérapie d'induction n'améliorait pas la survie sans récurrence. En France, elle était classiquement utilisée dans le but de contrôler la maladie microscopique métastatique des formes localement évoluées (T3T4N+) mais aussi pour pallier à un délai important d'accès au traitement de radiothérapie en RCMI. Cependant, l'essai randomisé ACCORD 03 ne retrouvait pas de bénéfice au traitement d'induction sur la survie sans colostomie (88). En effet, la raison pourrait être une sous-évaluation dans la délimitation des volumes cibles sur le scanner dosimétrique à l'origine de récurrences tumorales en bord de champ ou hors champs.

Une autre explication serait l'allongement du temps total de traitement favorisant les phénomènes de repopulation tumorale. Ben Josef et al. ont montré l'impact du temps de traitement sur la survie sans colostomie et la survie sans récurrence locorégionale avec un cut-off à 53 jours (220). Pour Graf et al., ce délai était même significatif dès 41 jours ( $p=0.04$ )(221).

Dans notre étude, l'analyse des sites de récurrences montre que 80 % des récurrences tumorales anales surviennent dans le volume PTV2, suggérant qu'elles sont plus liées à un traitement insuffisamment efficace qu'à un défaut de délimitation.

La dose médiane sur le GTVr était de l'ordre de 61Gy. Même si nous n'avons pas trouvé d'amélioration significative du contrôle local avec un niveau de dose supérieur à 59.4 Gy, la question du niveau de dose en fonction du stade tumoral reste d'actualité. En effet, le niveau de dose est un facteur essentiel du contrôle local pour les carcinomes épidermoïdes des voies aériennes supérieures ou du col utérin où les doses totales recommandées sont supérieures à 70 Gy.

Pour les cancers du canal anal, une réduction de la dose de 50 à 45Gy réduirait le contrôle local à 2 ans de 98 à 95 % pour les petites tumeurs alors que une majoration de la dose de 50 à 55Gy améliorerait le contrôle local à 2 ans de 50 à 80% pour les tumeurs évoluées (222). L'escalade de dose est en cours d'évaluation dans l'essai de phase III randomisé anglais ACT5 comparant plusieurs niveaux de dose en RCMI avec boost intégré jusqu'à une dose totale de 61.6Gy pour les tumeurs >4cm avec une atteinte ganglionnaire (223). La curiethérapie peut aussi permettre une escalade de dose dans un volume limité (161,224).

Les taux de contrôle ganglionnaire à 3 ans était de 93% avec 2,4% de récurrence inguinale et 2 % de récurrences lombo aortiques isolées.

Ces récurrences ganglionnaires pelviennes se situaient dans le PTV1, hormis une récurrence iliaque primitive 55 (BV) ou lombo aortique (HV). Dans la mesure où 39 % des patients n'avaient pas eu de TEP-scanner au diagnostic, il est possible que l'atteinte ganglionnaire initiale ait été sous-évaluée. Cette modalité d'imagerie présente une grande sensibilité, proche de 100 % au niveau inguinal et de 90 % au niveau pelvien mais reste limitée par son niveau de résolution en particulier pour les adénopathies inférieures à 8 mm (127,225,226). Elle reste recommandée dans le bilan initial (3,25).

Au niveau lombo aortique, huit patients présentaient une récurrence dont 5 de manière isolée avec un TEP scanner négatif.

La question de l'intérêt de l'évaluation chirurgicale de type lymphadenectomie de staging comme dans le bilan des cancers du col de l'utérus peut se poser. surtout que l'amélioration de la tolérance du traitement en RCMI pourrait permettre une irradiation curative des volumes ganglionnaires lombo aortiques (135).

Les principales limites de notre étude sont le caractère rétrospectif et un nombre de dossiers dosimétriques exploitables limité en raison de contraintes techniques (problèmes d'archivage ou d'incompatibilité des données archivées avec les logiciels actuels). Le caractère multicentrique avec la participation de quatre centres peut aussi induire de possibles différences dans le choix de la chimiothérapie concomitante ou la délimitation des volumes. Néanmoins, cette diversité rend compte de la pratique réelle des centres, et la survenue à 80 % des récurrences dans les volumes traités ne remet pas en compte la qualité de la délimitation.

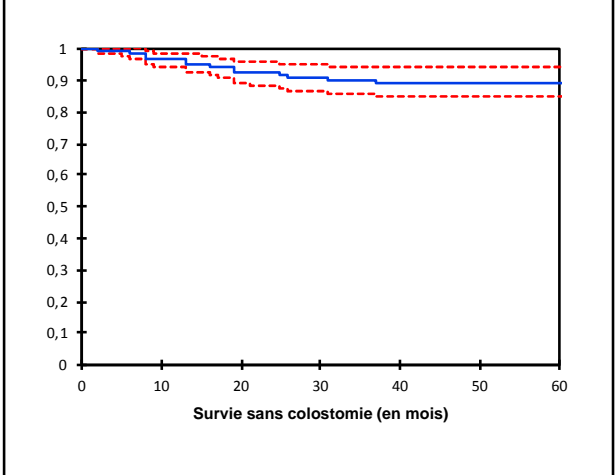
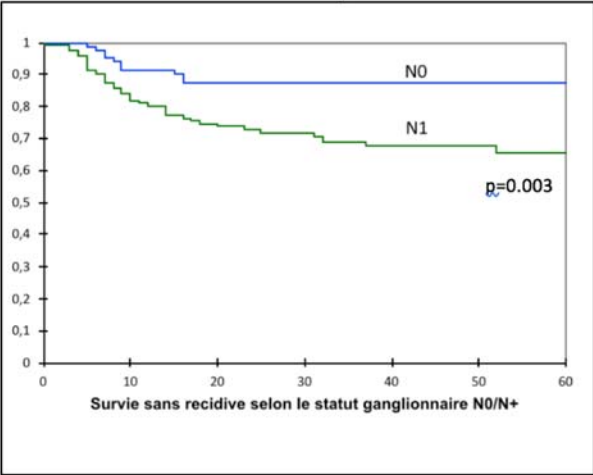
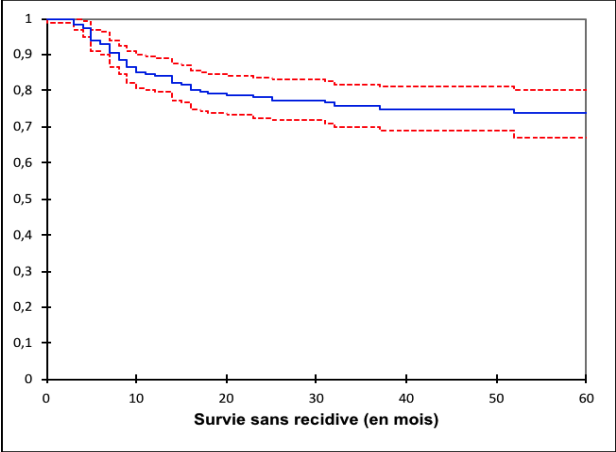
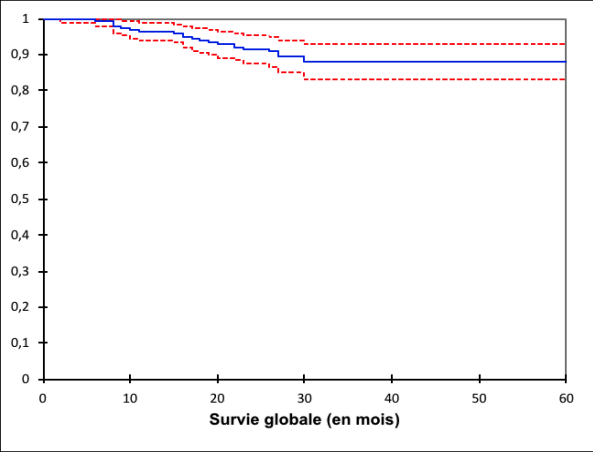
Enfin, nous n'avons pas évalué les techniques et la qualité de l'IGRT utilisée pour tous les patients même si les récurrences locales et régionales restaient dans les volumes délimités. Or, il s'agit d'un point important pouvant être à l'origine de récurrences en bordure de volume. En effet, plusieurs études soulignent l'importance des mouvements des organes entre eux et la nécessité d'individualiser les marges en fonction des aires ganglionnaires ou du mésorectum (227). Certains recommandent donc la prudence dans la réduction des marges du CTV au PTV en utilisant la RCMI.

## **V. Conclusion**

Actuellement, le traitement du cancer du canal anal repose sur une association de radiothérapie et de chimiothérapie par 5-FU et MMC. La technique de radiothérapie en modulation d'intensité permet une diminution importante de la dose en dehors des volumes cibles, associée à une moindre toxicité mais potentiellement à un risque de récurrences lié à une mauvaise évaluation ou une couverture insuffisante des volumes. Notre étude montre que les récurrences surviennent dans les volumes identifiés et couverts par la dose prescrite. Ces récurrences témoignent probablement d'une résistance au traitement justifiant les essais d'intensification pour les tumeurs localement avancées.

# **Annexes**

**Annexe 1 :** Courbes Kaplan Meier de survie globale, survie sans récidive, survie sans colostomie et de survie sans récidive selon le statut N+/N0



## Annexe 2 : Devenir des patients présentant une récurrence après CRT (n=53)

Patient N°	Stade TNM	TEP initial	Site de récurrences	Classification en fonction de isodose 95% du PTV2 et du PTV1	Dose reçue dans 100%- 95%-50% du GTVr	Traitement de rattrapage	Statut à la fin du suivi
1	T3 N2	NON	LOCAL ILIAQUE EXTERNE LAO	IV/IV HV/IV HV/HV	59.9 Gy/60.3Gy/61.5Gy 44.5Gy/44.85Gy/45.5Gy 1.15Gy/1.3Gy/2.15Gy	CT	Décès spécifique
2	T4 N3	OUI	LOCAL	NR	NR	CT	Décès spécifique
3	T2 N2	NON	LOCAL INGUINAL	IV/IV HV/IV	55.45Gy /58.75Gy/59.4Gy 37.35Gy/45.1Gy/48Gy	AAP	Décès spécifique
4	T4 N0	NON	LOCAL	IV/IV	56.5Gy/58.3Gy/59.1Gy	AAP	Décès spécifique
5	T2 N0	OUI	PRE SACRE	IV/IV	66.95Gy/68.3Gy/69.2Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
6	T3 N0	NON	T POUMONS	NR NR	NR NR	CT	Décès non spécifique
7	T2 N1	OUI	LOCAL	NR	NR	AAP	Abs de signe de récurrence
8	T2 N0	NON	DIFFUSION METASTATIQUE	NR	NR	CT	Décès non spécifique
9	T4 N1	OUI	LOCAL ILIAQUE EXTERNE	HV/IV HV/IV	44.15Gy/45.35Gy/46.85Gy 44.65Gy/44.85Gy/45.1Gy	AAP	VIVANT poursuite locale
10	T4 N2	NON	LOCAL	IV/IV	58.8Gy/59.1Gy/59.4Gy	Résection antérieure	Abs de signe de récurrence
11	T3 N2	NON	LOCAL	BV/IV	11.9Gy/55.1Gy/59.3Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
12	T4 N3	NON	INGUINAL	NR	NR	CT	VIVANT poursuite locale
13	T4 N3	OUI	LAO	NR	NR	RT	VIVANT progression métastatique
14	T4 N3	OUI	FOIE	NR	NR	RF	Décès spécifique
15	T4 N0	NON	LOCAL	IV/IV	52.55Gy/56.65Gy/59.35Gy	AAP	VIVANT progression locale
16	T4 N1	NON	LOCAL	BV/IV	52.95Gy/55.7Gy/58.65Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
17	T4 N0	OUI	LOCAL FOIE	IV/IV NR	62.9Gy/63.25Gy/65.1Gy NR	CT	Décès spécifique
18	T4 N0	OUI	LOCAL	IV/IV	49.5Gy/63.2Gy/62.3Gy	CD	Décès spécifique
19	T4 N2	NON	LAO	NR	NR	Curage et rct	VIVANT progression métastatique
20	T4 N2	OUI	LOCAL POUMONS OS GANGLIONNAIRE	NR NR NR NR	NR NR NR NR	CT	VIVANT progression métastatique
21	T4 N2	OUI	LAO	HV/HV	2.15Gy/2.2Gy/3.3Gy	RCT	Décès spécifique
22	T4 N3	OUI	LOCAL INGUINAL POUMONS	IV/IV IV/IV NR	62.55Gy/63.9Gy/65.15Gy 56.9Gy/64.4Gy/65.6Gy NR	CT	Décès spécifique
23	T3 N3	NON	FOIE POUMON	NR NR	NR NR	CT	Décès spécifique
24	T2 N3	OUI	LAO	HV/HV	0.7Gy/0.85Gy/1.25Gy	RCT	Abs de signe de récurrence
25	T4 N3	OUI	LOCAL	IV/IV	62.95Gy/67Gy/67.6Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
26	T4 N2	OUI	LOCAL	NR	NR	AAP	Abs de signe de récurrence
27	T3 N3	OUI	LOCAL ILIAQUE PRIMITIF	IV/IV HV/BV	56.9Gy/57.4Gy/58.4Gy 42Gy/42.45Gy/43.65Gy	AAP	Décès spécifique
28	T4 N2	OUI	LOCAL	IV/IV	42.75Gy/43.7Gy/45Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
29	T2 N1	OUI	INGUINAL	NR	NR	RT	VIVANT progression locale
30	T4 N1	NON	POUMONS	NR	NR	SBRT	VIVANT progression métastatique
31	T3 N1	NON	FOIE POUMON	NR NR	NR NR	CT	VIVANT progression métastatique
32	T3 N0	OUI	LOCAL	BV/IV	49.2Gy/49.95Gy/66.4Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
33	T4 N2	NON	POUMONS	NR	NR	CT	VIVANT progression métastatique
34	T3 N1	OUI	FOIE	NR	NR	CT	Décès non spécifique
35	T4 N1	NON	POUMONS	NR	NR	CT	Abs de signe de récurrence
36	T3 N1	NON	LAO	HV/HV	0.1Gy/0.15Gy/0.4Gy	CT	Décès spécifique
37	T4 N3	OUI	LOCAL N POUMON	IV/IV IV/IV NR	54.9Gy/57.6Gy/58.6Gy 55.7Gy/56.9Gy/59.6Gy NR	CT	Décès spécifique
38	T4 N3	OUI	LOCAL ILIO OBTURATEUR	NR NR	NR NR	AAP	Abs de signe de récurrence
39	T2 N0	NON	FOIE	NR	NR	CT	VIVANT progression métastatique
40	T4 N0	OUI	LOCAL ILIAQUE EXT	IV/IV HV/IV	56.85Gy/57.45Gy/58.3Gy 46.4Gy/57.5Gy/51.55Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
41	T4 N3	NON	INGUINAL	NR	NR	CURAGE	Abs de signe de récurrence
42	T3 N2	OUI	LOCAL CORPS CAVERNEUX	NR NR	NR NR	CT	Décès spécifique
43	T2 N1	OUI	PRE SACRE POUMONS	IV/IV NR	58Gy/58.85Gy/59.6Gy NR	CT	VIVANT progression métastatique
44	T4 N2	OUI	LOCAL FOIE	IV/IV NR	58.55Gy/58.95Gy/59.95Gy NR	AAP ET RF	VIVANT progression métastatique
45	T2 N1	NON	NR	NR	NR	AAP	Décès spécifique
46	T2 N2	OUI	LOCAL FOIE POUMON	BV/IV NR NR	55.95Gy/59.1Gy/60.5Gy NR NR	CD	Décès spécifique
47	T4 N1	OUI	FOIE	NR	NR	CT	VIVANT progression distance
48	T2 N2	NON	LOCAL	NR	NR	CT	Abs de signe de récurrence
49	T3 N1	NON	LOCAL	NR	NR	AAP	Décès spécifique
50	T3 N1	NON	LOCAL	IV/IV	55.15Gy/56.45Gy/59.2Gy	AAP	Abs de signe de récurrence
51	T3 N2	OUI	LOCAL ILIAQUE INGUINAL LAO	IV/IV HV/IV BV/IV HV/BV	60.1Gy/64Gy/65.6Gy 46.75Gy/47.05Gy/48.25Gy 54.65Gy/60.6Gy/63.65Gy 0.5Gy/0.6Gy/2.45Gy	CT	VIVANT progression métastatique
52	T4 N3	NON	LOCAL	IV/IV	43.55Gy/44.3Gy/44.9Gy	AAP	Décès spécifique
53	T4 N2	OUI	PERITONEAL	NR	NR	CT	VIVANTE progression à distance

Légende : IV : intra volume ; BV : bord volume ; HV : hors volume ; NR : non renseigné ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; RCT : radiochimiothérapie ; AAP : amputation abdomino-périnéale ; CD : colostomie de décharge ; RF : radiofréquence ; SBRT : radiothérapie stéréotaxique



**Annexe 3 : D100%, D95%, D50% et D2% et Index de conformité du GTVr des récidives locales après RCT**

	Site	D100% (Gy)	D95% (Gy)	D50% (Gy)	D2% (Gy)	HI
<b>Récidive IV/PTV2</b>	LOCAL	59,9	60,3	61,5	62,05	0,03
	LOCAL	55,45	58,75	59,4	60,35	0,03
	LOCAL	56,5	58,3	59,1	60	0,03
	PRESACRE	66,95	68,3	69,2	71,05	0,04
	LOCAL	58,8	59,1	59,4	59,75	0,01
	LOCAL	52,55	56,65	59,35	59,85	0,08
	LOCAL	62,9	63,25	65,1	67,25	0,06
	LOCAL	49,5	63,2	62,3	68	0,09
	LOCAL	62,55	63,9	65,15	66,3	0,04
	LOCAL	62,95	67	67,6	68,35	0,02
	LOCAL	56,9	57,4	58,4	60,35	0,05
	LOCAL	54,9	57,6	58,6	59,55	0,04
	LOCAL	56,85	57,45	58,3	59,4	0,03
	PRESACRE	58	58,85	59,6	60,6	0,03
	LOCAL	58,55	58,95	59,95	60,85	0,03
	LOCAL	55,15	56,45	59,2	60,1	0,07
	LOCAL	60,1	64	65,6	66,75	0,05
	LOCAL*	42,75	43,7	45	46,5	0,07
	LOCAL*	43,55	44,3	44,9	45,9	0,03
	Site	D100% (Gy)	D95% (Gy)	D50% (Gy)	D2% (Gy)	HI
<b>Récidive BV/PTV2</b>	LOCAL	25,7	55,1	59,3	59,85	0,26
	LOCAL	52,95	55,7	58,65	59,35	0,07
	LOCAL	49,2	49,95	66,4	67,35	0,26
	LOCAL	55,95	59,1	60,5	63,35	0,07
	Site	D100%(Gy )	D95%(Gy)	D50%(Gy)	D2%(Gy)	HI
<b>Récidive HV/PTV2</b>	LOCAL	44,15	45,35	46,85	59,4	0,3

Légende : \*, pour deux patients, le traitement a été interrompu au terme du premier volume de traitement, l'un pour poursuite tumorale et l'autre pour toxicité), HI : indice d'homogénéité

## Annexe 4 : Analyses uni- et multivariées des facteurs prédictifs de récurrence, de contrôle local et de contrôle régional

Analyse univariée :	PFS		CONTRÔLE LOCAL		CONTRÔLE RÉGIONAL	
	HR[IC95%]	P	HR[IC95%]	P	HR[IC95%]	P
Homme (vs femme)	0,56 [0,31 -1,04]	0,062	0,46 [0-0,95]	0,031	0,4 [0,13-1,17]	0,08
Immunodépression	5,19 [2,21- 12,19]	< 0,0001	6,74 [2,59-17,54]	< 0,0001	3,31 [0,43-25,51]	0,222
Taille >50mm	1,86 [1,084 - 3,186]	0,021	1,87 [0,945-3,704]	0,066	1,8 [0,630 -5,129]	0,266
T3T4 (vs T1-T2)	3,07 [1,58 -5,96]	0,001	3,58 [1,48 - 8,67]	0,002	2,93 [0,82-10,52]	0,083
N+ (vs N0)	2,75 [1,38 - 5,47]	0,003	1,97 [0,89 -4,36]	0,088	3,88 [0,87-17,34]	0,056
Chimiothérapie d'induction	1,74 [0,98-3,078]	0,052	2,14 [1,02-4,51]	0,039	3,18 [0,88-11,44]	0,062
Dose totale PTV2>59,4 gy	0,69 [0,40-1,21]	0,197	0,74 [0,37-1,5]	0,406	0,65 [0,22-1,94]	0,439
MMC concomitante	0,49 [0-0,95]	0,024	0,25 [0- 0,7]	0,002	0,15 [0,02-1,146]	0,067
Interruption de traitement	1,04 [0,58-1,87]	0,897	0,89 [0,41-1,91]	0,763	0,41 [0,09-1,84]	0,229
Durée totale du traitement<70 jours	1,47 [0,84-2,57]	0,171	1,63 [0,80-3,32]	0,171	3,15 [0,88-11,35]	0,064

Analyse multivariée :	PFS		Contrôle local		Contrôle régional	
	HR[IC95%]	p	HR[IC95%]	p	HR[IC95%]	p
Homme (vs femme)	0,68 [0,34-1,39]	0,293	0,58 [0,24-1,42]	0,235	0,31 [0,09-1,09]	0,068
Immunodépression	4,47 [1,57-12,72]	0,005	5,61 [1,66-18,93]	0,005	0,92 [0,09-9,59]	0,941
Taille >50mm	1,27 [0,68-2,4]	0,455	1,25 [0,56-2,76]	0,587	1,07 [0,31-3,62]	0,918
T3T4 (vs T1-T2)	2,63 [1,21-5,72]	0,015	3,84 [1,35-10,92]	0,011	1,89 [0,42-8,57]	0,410
N+ (vs N0)	2,01 [0,97-4,2]	0,062	1,33 [0,55-3,19]	0,523	3,57 [0,73-17,37]	0,116
Chimiothérapie d'induction	1,22 [0,47-3,21]	0,681	1,51 [0,45-5,1]	0,509	0,59 [0,06-6,07]	0,655
Dose totale PTV2>59,4 Gy	0,87 [0,48-1,57]	0,636	1,05 [0,5-2,24]	0,893	0,75 [0,23-2,42]	0,625
MMC concomitante	0,46 [0,21-1,03]	0,059	0,22 [0-0,73]	0,014	0,21 [0,02-1,85]	0,158
Interruption de traitement	1,54 [0,8-2,8]	0,2	1,64 [0,7-3,87]	0,258	0,51 [0,1-2,75]	0,436
Durée totale du traitement<70 jours	0,67 [0,28-1,62]	0,369	0,5 [0,163-1,56]	0,226	2,58 [0,26-25,36]	0,417

# Références

1. Fesneau M, Champeaux-Orange E, Hennequin C. Anal cancer. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* nov 2010;14 Suppl 1:S120-126.
2. Glynne-Jones R, Renehan A. Current treatment of anal squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 2012;26(6):1315-50.
3. 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. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* oct 2014;40(10):1165-76.
4. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 15 juill 2004;101(2):281-8.
5. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health.* déc 2012;9(6):504-8.
6. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2009;30(4):414-21.
7. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* avr 1981;24(2):73-5.
8. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 15 mai 1983;51(10):1826-9.
9. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* déc 1984;27(12):763-6.
10. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Dynamic management of squamous cell cancer of the anal canal. *Invest New Drugs.* avr 1989;7(1):83-9.
11. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 23 avr 2008;299(16):1914-21.
12. Vendrely V, Lemanski C, François E, Barbier E, Baba Hamed N, Bonichon-Lamichhane N, et al. OC-0284: First results of the French cohort ANABASE : treatment and outcome in non-metastatic anal cancer. *Radiother Oncol.* avr 2018;127:S146.
13. Everitt S, Kron T, Leong T, Schneider-Kolsky M, Manus MM. Geographic miss in radiation oncology: Have we missed the boat? *J Med Imaging Radiat Oncol.* oct 2009;53(5):506-9.
14. Wright JL, Patil SM, Temple LKF, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Patterns and Predictors of Failure and Implications for Intensity-Modulated Radiation Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol.* nov 2010;78(4):1064-72.
15. Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and Patterns of Recurrence After Definitive Chemoradiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* juill 2007;68(3):794-800.
16. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1117-1126.

17. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Patterns of Failure and Toxicity after Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol.* juin 2008;71(2):377-85.
18. Mohamed ASR, Rosenthal DI, Awan MJ, Garden AS, Kocak-Uzel E, Belal AM, et al. Methodology for analysis and reporting patterns of failure in the Era of IMRT: head and neck cancer applications. *Radiat Oncol.* déc 2016;11(1).
19. Johansen S, Norman MH, Dale E, Amdal CD, Furre T, Malinen E, et al. Patterns of local-regional recurrence after conformal and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* déc 2017 ;12(1).
20. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 - [invs.santepubliquefrance.fr](http://invs.santepubliquefrance.fr)
21. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone A-M, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 févr 2013;105(3):175-201.
22. Grabar S, Costagliola D, Bouvier A-M. Épidémiologie du cancer de l'anus. *Cancéro Dig.* 2011;(4).
23. Hennequin C, Quero L. Radiothérapie du cancer du rectum et du canal anal. 1 janv 2014;
24. Maingon P. TG, Bosset JF. Cancer du canal anal. *EM-Consulte.*
25. 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.* août 2017;49(8):831-40.
26. Fléjou J-F. Anatomie pathologique des cancers du canal anal. *Cancéro Dig.* 2011;(4).
27. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep.* mai 2009;11(3):186-92.
28. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Berlin JD, Berry JM, Chen Y-J, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* janv 2010;8(1):106-20.
29. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *The Oncologist.* mai 2007;12(5):524-34.
30. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med.* 15 oct 1987;317(16):973-7.
31. 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.* 15 juill 2004;101(2):270-80.
32. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, Goodman MT, Copeland G, Hopenhayn C, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis.* oct 2013;17(4):397-403.
33. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 6 nov 1997;337(19):1350-8.

34. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin.* janv 2013;63(1):57-81.
35. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer.* 1 août 1986;58(3):611-6.
36. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. *Dermatol Clin.* avr 1991;9(2):353-69.
37. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 avr 1998;17(4):314-9.
38. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 avr 1998;17(4):320-6.
39. Grąt M, Grąt K, Hołówko W, Malejczyk M, Walter de Walthoffen S, Lewandowski Z, et al. Initial prevalence of anal human papilloma virus infection in liver transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* août 2014;27(8):816-23.
40. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Mühlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* août 2004;17(7):366-9.
41. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* mai 2012;13(5):487-500.
42. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 17 oct 2012;104(20):1591-8.
43. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2012;54(7):1026-34.
44. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* déc 2009;10(12):1152-9.
45. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A-M, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-Related Anal Cancer Remains Increased Despite Long-Term Combined Antiretroviral Treatment: Results From the French Hospital Database on HIV. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4360-6.
46. Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 août 2013;63(5):631-8.
47. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 déc 2004;37(5):1563-5.

48. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS Lond Engl*. 13 nov 2012;26(17):2223-31.
49. 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*. 15 janv 1992;135(2):180-9.
50. Monsonego J. [Anal cancer and human papillomaviruses: a perspective based on the cervical cancer model]. *Gynecol Obstet Fertil*. avr 2010;38(4):250-4.
51. 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*. 15 juill 2011;129(2):433-9.
52. HAS. Haute Autorité de Santé - Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. *HAS.fr*
53. Vendrely V, Galland-Girodet S, Orré M, Maire J-P. Guidelines for delineation of pelvic lymph nodes in anal cancer treatment. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2013;17(5-6):566-70.
54. Boisserie T, Touboul E. Bilan, stadification et indications thérapeutiques des cancers épidermoïdes de l'anus. Résultats de la radiothérapie et de la radiochimiothérapie. *Côlon Rectum*. 1 mai 2011;5(2):58-66.
55. Vendrely V. Prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal. *Fmcgastro*. :2017.
56. SEER. Anal Cancer - Cancer Stat Facts. - [seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html)
57. ACIM. Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books, ACIM books. Australian Institute of Health and Welfare.
58. Anal Cancer Survival Rates. [cancer.org/cancer/anal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html](http://cancer.org/cancer/anal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html)
59. Lam JUH, Rebolj M, Dugué P-A, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. mars 2014;21(1):38-50.
60. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 3 févr 2011;364(5):401-11.
61. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1576-85.
62. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum*. août 1997;40(8):919-28.
63. 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*. 1 juill 1984;54(1):114-25.
64. Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 15 mars 1984;53(6):1285-93.

65. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg.* août 1989;76(8):806-810.
66. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 1985;3(2):145-150.
67. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin JL, Gindrey-Vie B, Mauban S, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* déc 1989;17(6):1141-1151.
68. Salmon RJ, Zafrani B, Labib A, Asselain B, Girodet J, Durand JC, et al. [Cancer of the anal canal. Results of the treatment of a series of 195 cases]. *Gastroenterol Clin Biol.* déc 1985;9(12):911-917.
69. Goldman S, Glimelius B, Glas U, Lundell G, Pählman L, Ståhle E. Management of anal epidermoid carcinoma--an evaluation of treatment results in two population-based series. *Int J Colorectal Dis.* déc 1989;4(4):234-243.
70. 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.* 15 mai 1983;51(10):1830-1837.
71. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum.* juin 1974;17(3):354-366.
72. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, Considine B, Buroker T, Bradley G, et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med.* févr 1985;78(2):211-215.
73. Sischy B, Doggett RLS, Krall JM, Taylor DG, Sause WT, Lipsett JA, et al. Definitive Irradiation and Chemotherapy for Radiosensitization in Management of Anal Carcinoma: Interim Report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 juin 1989;81(11):850-857.
74. Meeker WR, Sickel-Santanello BJ, Philpott G, Kenady D, Bland KI, Hill GH, et al. Combined chemotherapy, radiation, and surgery for epithelial cancer of the anal canal. *Cancer.* 1 févr 1986;57(3):525-529.
75. Michaelson RA, Magill GB, Quan SH, Leaming RH, Nikrui M, Stearns MW. Preoperative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoid carcinoma. *Cancer.* 1 févr 1983;51(3):390-395.
76. 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.* 15 nov 1984;54(10):2062-2068.
77. 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):2462-2466.
78. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer.* 15 mars 1994;73(6):1569-1579.
79. Martenson J, Lipsitz S, Wagner H, Kaplan E, Otteman L, Schuchter L, et al. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): An eastern cooperative oncology group study. *Int J Radiat Oncol.* 1 juill 1996;35(4):745-749.



80. 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.
81. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 1993;27(1):59–66.
82. Cummings BJ, Keane TJ, O’Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* oct 1991;21(5):1115–1125.
83. 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):1049–1054.
84. 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.* 30 mars 2010;102(7):1123–1128.
85. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2527–2539.
86. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4344–4351.
87. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):516–524.
88. 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.* juin 2012;30(16):1941–1948.
89. Deans GT, McAleer JJ, Spence RA. Malignant anal tumours. *Br J Surg.* avr 1994;81(4):500–508.
90. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 16 mars 2000;342(11):792–800.
91. Sato H, Koh P-K, Bartolo DCC. Management of anal canal cancer. *Dis Colon Rectum.* juin 2005;48(6):1301–1315.
92. Bobin JY, Gérard JP, Chapet O, Romestaing P, Isaac S. [Lymphatic mapping and inguinal sentinel lymph node biopsy in anal canal cancers to avoid prophylactic inguinal irradiation]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* nov 2003;7 Suppl 1:85s-90s.

93. Koh D-M, George C, Temple L, Collins DJ, Toomey P, Raja A, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2010;194(6):W505-513.
94. Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physico-chemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol.* 2001;11(11):2319-2331.
95. 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.* juin 2008;87(3):376-382.
96. Winton E de, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, Hogg A, Milner A, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer.* 10 mars 2009;100(5):693-700.
97. Piperkova E, Raphael B, Altinyay M, Castellon I, Libes R, Sandella N, et al. Impact of PET/CT on initial staging, restaging and treatment management of anal cancer: a clinical case with literature review. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* déc 2006;11(4):523-527.
98. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, Kakhki VRD, Zakavi SR, Sadeghi R, et al. Sentinel Node Mapping in Anal Canal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(3):8.
99. Hirche C, Dresel S, Krempien R, Hünerbein M. Sentinel node biopsy by indocyanine green retention fluorescence detection for inguinal lymph node staging of anal cancer: preliminary experience. *Ann Surg Oncol.* sept 2010;17(9):2357-2362.
100. Parades (V.) D, Bouillet (T.), Parisot (C.), Atienza (P.). The role of endosonography in anal cancer 1998.
101. Goldman S, Norming U, Svensson C, Glimelius B. Transanorectal ultrasonography in the staging of anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* août 1991;6(3):152-157.
102. Roseau G, Palazzo L, Colardelle P, Chaussade S, Couturier D, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Endosc.* août 1994;40(4):447-450.
103. Herzog U, Boss M, Spichtin HP. Endoanal ultrasonography in the follow-up of anal carcinoma. *Surg Endosc.* oct 1994;8(10):1186-1189.
104. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy.* juin 1999;31(5):359-364.
105. Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R, Palazzo L, Roseau G, Helbert T, et al. Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2001;33(03):231-236.
106. Tarantino D, Bernstein MA. Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum.* janv 2002;45(1):16-22.
107. Christensen AF, Nielsen MB, Engelholm SA, Roed H, Svendsen LB, Christensen H. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. *Dis Colon Rectum.* mars 2004;47(3):341-345.

108. Giovannini M, Seitz JF, Houvenaeghel G, Delpero JR, Rosello R, Gauthier A. [Intrarectal and intravaginal echography in the evaluation of the extension and the monitoring of cancer of the anal canal]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 23 sept 1989;18(29):1439-40.
109. Stearns MW, Urmacher C, Sternberg SS, Woodruff J, Attiyeh F. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. juin 1980;4(12):1-44.
110. Goldman S, Glimelius B, Norming U, Pahlman L, Seligson U. Transanorectal ultrasonography in anal carcinoma. A prospective study of 21 patients. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. juin 1988;29(3):337-41.
111. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet*. sept 1989;169(3):238-42.
112. Péley G, Farkas E, Sinkovics I, Kovács T, Keresztes S, Orosz Z, et al. Inguinal sentinel lymph node biopsy for staging anal cancer. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc*. 2002;91(4):336-8.
113. Cohan RH, Silverman PM, Thompson WM, Halvorsen RA, Baker ME. Computed tomography of epithelial neoplasms of the anal canal. *AJR Am J Roentgenol*. sept 1985;145(3):569-73.
114. Scherrer A, Reboul F, Martin D, Dupuy JC, Menu Y. CT of malignant anal canal tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. mai 1990;10(3):433-53.
115. Radin DR. Squamous cell carcinoma of the anus and rectum in homosexual men: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. déc 1994;18(6):921-4.
116. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology*. janv 2010;254(1):31-46.
117. Prezzi D, Mandegaran R, Gourtsoyianni S, Owczarczyk K, Gaya A, Glynne-Jones R, et al. The impact of MRI sequence on tumour staging and gross tumour volume delineation in squamous cell carcinoma of the anal canal. *Eur Radiol*. avr 2018;28(4):1512-9.
118. Rusten E, Rekestad BL, Undseth C, Al-Haidari G, Hanekamp B, Hernes E, et al. Target volume delineation of anal cancer based on magnetic resonance imaging or positron emission tomography. *Radiat Oncol*. déc 2017;12(1).
119. Kulling D, Feldman DR, Kay CL, Bohning DE, Hoffman BJ, Van Velse AK, et al. Local staging of anal and distal colorectal tumors with the magnetic resonance endoscope. *Gastrointest Endosc*. févr 1998;47(2):172-8.
120. Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol*. oct 2005;60(10):1111-9.
121. Anderson C, Koshy M, Staley C, Esiashvili N, Ghavidel S, Fowler Z, et al. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2007;69(1):155-62.
122. Krenkli M, Milia ME, Turri L, Mones E, Bassi MC, Cannillo B, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 6 févr 2010;5:10.
123. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. janv 2010;8(1):123-9.

124. Bhuva NJ, Glynn-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.* 1 août 2012;23(8):2078-82.
125. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, Sadeghi R, Ayati N, Giovanella L. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose in Detecting Locoregional Nodal Involvement in Patients with Anal Canal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci World J.* 2014;2014:1-11.
126. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* juill 2006;65(3):720-5.
127. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Ricardi U, Milanesi E, Cassoni P, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):66-72.
128. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for Pretreatment Staging and Post-treatment Evaluation in Cancer of the Anal Canal. *Mol Imaging Biol.* juill 2005;7(4):309-13.
129. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* déc 2017;90(1080):20170370.
130. 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.
131. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, Malcomson L, Kochhar R, Saunders MP, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1348-59.
132. Myerson RJ, Garofalo M, El Naqa I, Abrams RA, Das P, Gunderson L, et al. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol.* sept 2008;72(1):S71.
133. Denis F, Pointreau Y. Site de radio-anatomie et d'aide à la délimitation (SIRIADE) : présentation et bilan à un an. *Cancer/Radiothérapie.* nov 2010;14:S2-5.
134. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* août 2012;83(5):1455-62.
135. Hodges JC, Das P, Eng C, Reish AG, Beddar AS, Delclos ME, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2009;75(3):791-4.
136. A trial looking at higher doses of chemoradiotherapy for people with locally advanced anal cancer (PLATO ACT5). *Cancer Research UK.* 2017.
137. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer.* 1 juill 2001;92(1):77-84.
138. 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.* avr 2012;82(5):1988-95.

139. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2011;98(1):93-8.
140. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2012;102(1):62-7.
141. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res GCR*. mars 2013;6(2):39-45.
142. Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1 août 2011;117(15):3342-51.
143. Call JA, Haddock MG, Quevedo JF, Larson DW, Miller RC. Intensity-modulated radiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: efficacy of a low daily dose to clinically negative regions. *Radiat Oncol Lond Engl*. 6 oct 2011;6:134.
144. 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*. 1 janv 2012;82(1):153-8.
145. Chuong MD, Hoffe SE, Weber J, Freilich JM, Lomas H, Almhanna K, et al. Outcomes of anal cancer treated with definitive IMRT-based chemoradiation. *J Radiat Oncol*. juin 2012;1(2):165-72.
146. Chakravarthy AB, Catalano PJ, Martenson JA, Mondschein JK, Wagner H, Mansour EG, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase II Trial of High-Dose Radiation With Concurrent 5-Fluorouracil and Cisplatin in Patients With Anal Cancer (ECOG E4292). *Int J Radiat Oncol*. nov 2011;81(4):e607-13.
147. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M, et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. déc 1996;14(12):3121-5.
148. Ajani. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA*. 2008;299(16):1914-1921.
149. Capelli L, Casadei Gardini A, Scarpi E, Frassinetti GL, Saragoni L, Puccetti M, et al. No evidence of NRAS mutation in squamous cell anal carcinoma (SCAC). *Sci Rep*. 25 2016;6:37621.
150. Casadei Gardini A, Capelli L, Ulivi P, Giannini M, Freier E, Tamberi S, et al. KRAS, BRAF and PIK3CA status in squamous cell anal carcinoma (SCAC). *PloS One*. 2014;9(3):e92071.
151. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Renne G. K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol*. déc 2009;65(1):197-9.
152. Cacheux W, Rouleau E, Briaux A, Tsantoulis P, Mariani P, Richard-Molard M, et al. Mutational analysis of anal cancers demonstrates frequent PIK3CA mutations associated with poor outcome after salvage abdominoperineal resection. *Br J Cancer*. 14 2016;114(12):1387-94.
153. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*. 27 déc 2000;19(56):6550-65.

154. Olivatto LO, Vieira FM, Pereira BV, Victorino AP, Bezerra M, Araujo CM, et al. Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer*. 15 août 2013;119(16):2973-80.
155. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, Levy A, Delarochefordiere A, Martel-Lafay I, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2013;24(11):2834-8.
156. Levy A, Azria D, Pignon J-P, Delarochefordiere A, Martel-Lafay I, Rio E, et al. Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2015;114(3):415-6.
157. Jones CM, Adams R, Downing A, Glynne-Jones R, Harrison M, Hawkins M, et al. Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2018;101(5):1202-11.
158. Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L, Koswig S, Van Der Steen-Banasik EM, Van Houtte P, et al. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2009;45(16):2782-91.
159. Gabriel WB. Squamous-cell Carcinoma of the Anus and Anal Canal: An Analysis of 55 Cases. *Proc R Soc Med*. janv 1941;34(3):139-60.
160. Dalby JE, Pointon RS. The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. mars 1961;85:515-20.
161. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 2008;87(3):383-90.
162. 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*. 1 juill 2007;6(3):218-26.
163. Moureau-Zabotto L, Ortholan C, Hannoun-Levi J-M, Teissier E, Cowen D, Salem N, et al. Role of Brachytherapy in the Boost Management of Anal Carcinoma With Node Involvement (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol*. mars 2013;85(3):e135-42.
164. De la Rochefordière A, Labib A, Dauphinot C, Chira C, Campitelli M, Servois V. Radiothérapie des cancers du canal anal. *Cancéro Dig*. 2011;(4).
165. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juill 2018;16(7):852-71.
166. Peiffert D, Créhange G, Vendrely V, Baumann A-S, Faivre J-C, Huger S. Radiotherapy for anal canal cancers. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S183-188.
167. Goéré D, Bonnet S, Pocard M, Deutsch E, Lasser P, Elias D. Oncologic and functional results after abdominoperineal resection plus pseudocontinent perineal colostomy for epidermoid carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum*. mai 2009;52(5):958-63.

168. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JHM, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 28 oct 2014;111(9):1726-33.
169. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, et al. EXTRA—A Multicenter Phase II Study of Chemoradiation Using a 5 Day per Week Oral Regimen of Capecitabine and Intravenous Mitomycin C in Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. sept 2008;72(1):119-26.
170. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 1999;86(10):861-5.
171. Kim S, Jary M, André T, Vendrely V, Buecher B, François E, et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (EpiTopes-HPV02 study). *BMC Cancer*. 25 août 2017;17(1):574.
172. Kim S, Jary M, Mansi L, Benzidane B, Cazorla A, Demarchi M, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2013;24(12):3045-50.
173. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
174. [sfpn\\_2010-26\\_assurance-qualite-rcmi.pdf](https://documents.sfpn.fr/docs_sfpn/sfpn_2010-26_assurance-qualite-rcmi.pdf). documents.sfpn.fr/docs\_sfpn/sfpn\_2010-26\_assurance-qualite-rcmi.pdf
175. Mervoyer A, Lisbonna A, Rio E, Mahé M. Évaluation de la dose reçue par les organes à risque. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):232-5.
176. Lafond C, Jouyaux F, Bellec J, Henry O, Perdrioux M, Chajon E, et al. Quelle RCMI ? Du « step and shoot » au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2010;14(6-7):539-49.
177. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2011;79(5):1290-301.
178. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am*. août 1996;2(4):205-11.
179. Czito BG, Meyer J. Radiation therapy in anal and rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. juill 2013;22(3):525-43.
180. Bentzen AG, Balteskard L, Wanderås EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, et al. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol Stockh Swed*. mai 2013;52(4):736-44.
181. Fakhrian K, Sauer T, Dinkel A, Klemm S, Schuster T, Molls M, et al. Chronic adverse events and quality of life after radiochemotherapy in anal cancer patients. A single institution experience and review of the literature. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. juin 2013;189(6):486-94.
182. Meyer JJ, Willett CG, Czito BG. Emerging role of intensity-modulated radiation therapy in anorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. avr 2008;8(4):585-93.

183. Zagar TM, Willett CG, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: toxicity versus outcomes. *Oncol Williston Park N.* août 2010;24(9):815-23, 828.
184. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2005;63(2):354-61.
185. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2007;25(29):4581-6.
186. Pepeck JM, Willett CG, Wu QJ, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2010;78(5):1413-9.
187. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, Rakfal S, Heron DE, Kabolizadeh P, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma--clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* août 2012;24(6):424-31.
188. Vieillot S, Fenoglietto P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois J-B, et al. IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol Lond Engl.* 23 mars 2012;7:45.
189. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, Beddar AS, Krishnan S, Delclos ME, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol.* oct 2014;37(5):461-6.
190. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol.* mai 2013;86(1):27-33.
191. Herman JM, Thomas CR. RTOG 0529: Intensity modulated radiation therapy and anal cancer, a step in the right direction? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2013;86(1):8-10.
192. Dewas CV, Maingon P, Dalban C, Petitfils A, Peignaux K, Truc G, et al. Does gap-free intensity modulated chemoradiation therapy provide a greater clinical benefit than 3D conformal chemoradiation in patients with anal cancer? *Radiat Oncol Lond Engl.* 29 nov 2012;7:201.
193. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, Zhang Z, Wright JL, Saltz LB, et al. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: A propensity score analysis. *Radiother Oncol.* mai 2013;107(2):189-94.
194. Yates A, Carroll S, Kneebone A, Tse R, Horvath L, Byrne C, et al. Implementing Intensity-modulated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost for Anal Cancer: 3 Year Outcomes at Two Sydney Institutions. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* déc 2015;27(12):700-7.
195. Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, Munoz F, Sciacero P, Spadi R, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-year results of a consecutive case series. *Cancer Invest.* juill 2015;33(6):259-66.
196. Deenen MJ, Dewit L, Boot H, Beijnen JH, Schellens JHM, Cats A. Simultaneous Integrated Boost? Intensity Modulated Radiation Therapy With Concomitant Capecitabine and Mitomycin C for Locally Advanced Anal Carcinoma: A Phase 1 Study. *Int J Radiat Oncol.* avr 2013;85(5):e201-7.



197. Tomasoia NB, Meulendijks D, Nijkamp J, Cats A, Dewit L. Clinical outcome in patients treated with simultaneous integrated boost - intensity modulated radiation therapy (SIB-IMRT) with and without concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Acta Oncol Stockh Swed.* juin 2016;55(6):760-766.
198. 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.* avr 2016;36(4):1943-1948.
199. Franco P, Arcadipane F, Ragona R, Mistrangelo M, Cassoni P, Rondi N, et al. Locally Advanced (T3-T4 or N+) Anal Cancer Treated with Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy. *Anticancer Res.* avr 2016;36(4):2027-2032.
200. Belgioia L, Vagge S, Agnese D, Garelli S, Murialdo R, Fornarini G, et al. Intensified intensity-modulated radiotherapy in anal cancer with prevalent HPV p16 positivity. *World J Gastroenterol.* 7 oct 2015;21(37):10688-10696.
201. Sakanaka K, Itasaka S, Ishida Y, Fujii K, Horimatsu T, Mizowaki T, et al. Dosimetric advantages and clinical outcomes of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol J.* déc 2017;35(4):368-379.
202. Leon O, Guren MG, Radu C, Gunnlaugsson A, Johnsson A. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* déc 2015;51(18):2740-2746.
203. Arcadipane F, Franco P, Ceccarelli M, Furfaro G, Rondi N, Trino E, et al. Image-guided IMRT with simultaneous integrated boost as per RTOG 0529 for the treatment of anal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* juin 2018;14(3):217-223.
204. 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):iii10-20.
205. Benson AB, Comprehensive RHL, Hochster HS, Saltz L. NCCN Guidelines Index Table of Contents. 2018;51.
206. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol.* févr 2008;81(962):91-98.
207. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
208. Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'dwyer ST. Recurrent or residual pelvic bowel cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol.* juin 2002;57(6):514-522.
209. 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):748-755.
210. Martin D, Balermipas P, Fokas E, Rödel C, Yildirim M. Are there HIV-specific Differences for Anal Cancer Patients Treated with Standard Chemoradiotherapy in the Era of Combined Antiretroviral Therapy? *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2017;29(4):248-255.

211. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, Leichman L, Sanfilippo N, Moore HG, et al. HIV Infection Is Associated With Poor Outcomes for Patients With Anal Cancer in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Dis Colon Rectum. déc 2015;58(12):1130-6.
212. Meyer JE, Panico VJA, Marconato HMF, Sherr DL, Christos P, Pirog EC. HIV positivity but not HPV/p16 status is associated with higher recurrence rate in anal cancer. J Gastrointest Cancer. déc 2013;44(4):450-5.
213. Cunin L, Alfa-Wali M, Turner J, Bower M, Ion L, Allen-Mersh T. Salvage surgery for residual primary and locally recurrent anal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy in HIV-positive individuals. Ann Surg Oncol. févr 2014;21(2):527-32.
214. Johansen S, Norman MH, Dale E, Amdal CD, Furre T, Malinen E, et al. Patterns of local-regional recurrence after conformal and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Radiat Oncol. déc 2017;12(1).
215. Ng WT, Lee MCH, Hung WM, Choi CW, Lee KC, Chan OSH, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 févr 2011;79(2):420-8.
216. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al. janv 2012;188(1):97-9.
217. Ferrigno R, Santos A, Martins LC, Weltman E, Chen MJ, Sakuraba R, et al. Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. Radiat Oncol Lond Engl. 14 déc 2010;5:117.
218. Han K, Cummings BJ, Lindsay P, Skliarenko J, Craig T, Le LW, et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 nov 2014;90(3):587-94.
219. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. mars 2017;18(3):347-56.
220. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of Overall Treatment Time on Survival and Local Control in Patients With Anal Cancer: A Pooled Data Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. J Clin Oncol. déc 2010;28(34):5061-6.
221. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gögler H, Ullrich R, Herrmann R, et al. Impact of Overall Treatment Time on Local Control of Anal Cancer Treated with Radiochemotherapy. Oncology. 2003;65(1):14-22.
222. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. Radiother Oncol. août 2015;116(2):192-6.
223. Sebag-Montefiore D, Adams R, Bell S, Berkman L, Gilbert DC, Glynne-Jones R, et al. The Development of an Umbrella Trial (PLATO) to Address Radiation Therapy Dose Questions in the Locoregional Management of Squamous Cell Carcinoma of the Anus. Int J Radiat Oncol. oct 2016;96(2):E164-5.

224. 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.* juill 2011;80(3):712-720.
225. 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.* mai 2010;77(1):73-78.
226. Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, Henriksen BM, Nielsen MB, Engelholm SA. Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2012;83(1):134-141.
227. Brooks CJ, Bernier L, Hansen VN, Tait DM. Target volume motion during anal cancer image guided radiotherapy using cone-beam computed tomography. *Br J Radiol.* mai 2018;91(1085):20170654.

# **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 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 sont 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 ne 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 me gardent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.