



**HAL**  
open science

# Modalités d'échec du traitement curatif des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques

Claire Jaraudias

► **To cite this version:**

Claire Jaraudias. Modalités d'échec du traitement curatif des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03201944

**HAL Id: dumas-03201944**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03201944v1>**

Submitted on 19 Apr 2021

**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.

UNIVERSITE COTE D'AZUR  
Faculté de Médecine de Nice

---

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**  
Pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Par

**Claire JARAUDIAS**  
Née le 25 Mai 1993 à Nice

**DISCIPLINE : ONCOLOGIE MEDICALE**

<p><b>MODALITES D'ECHEC DU TRAITEMENT CURATIF DES CARCINOMES EPIDERMOIDES DU CANAL ANAL NON METASTATIQUES</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Soutenue et présentée publiquement  
A Nice, le Vendredi 16 Avril 2021

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Marc FERRERO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Ludovic EVESQUE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick BAQUE

Monsieur le Docteur Éric FRANCOIS

Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIÈRE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

*A ma grand-mère, à qui je dédie ce travail.*

*Je sens toujours à mes côtés et à chaque pas ta présence, ta bienveillance et ton amour  
inconditionnel.*

*J'espère te rendre fière en prônant aujourd'hui les valeurs qui ont toujours été les tiennes.*

*Loin des yeux, près du cœur.*

*Je t'aime.*

## REMERCIEMENTS

### **A mon Président de Jury, le Professeur Jean-Marc FERRERO.**

Je suis très heureuse que vous ayez accepté de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci d'avoir toujours été présent pour nous, internes, sur la si belle route de l'oncologie médicale. Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

### **Au Professeur Patrick BAQUE.**

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail et d'être membre de ce jury. Je n'ai pas eu la chance de travailler avec vous mais j'ai pu apprécier vos qualités d'enseignant lors de cours que vous avez dirigés et vos qualités humaines d'écoute et d'expertise lors de la soutenance de thèse de mes amis.

### **Au Professeur HANNOUN-LEVI.**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

### **Au Docteur Eric FRANCOIS.**

Vous êtes, et ce depuis le premier jour, un modèle et un mentor pour moi. Votre présence dans mon jury est un réel honneur pour moi et j'espère de tout cœur pouvoir suivre vos traces à l'avenir. Merci de m'avoir montré la voie, je vous admire beaucoup.

### **A mon Directeur de thèse, le Docteur Ludovic EVESQUE.**

Merci d'avoir été là lors de chaque instant pour m'aiguiller dans ce travail, me montrer la bonne direction lorsque je prenais la mauvaise, faire preuve de patience et de rigueur lorsque je voulais me hâter à tort. Elaborer cette thèse avec toi m'a donné encore plus envie de travailler à tes côtés et j'espère pouvoir en avoir la chance dans les années à venir. Je te remercie de tout cœur d'avoir accepté de diriger ce travail et de l'avoir fait avec tant de maîtrise, d'investissement et de bienveillance à mon égard.

**A ma mère**, à qui je dois tout. Pour être un modèle de générosité et d'investissement à chaque instant. Pour m'inculquer encore et encore l'empathie et la bienveillance. Pour être là dans les bons, et encore plus présente dans les mauvais moments. Pour m'avoir si souvent aidée à me construire et à me relever sans me juger. Pour les sacrifices, le soutien et l'amour inconditionnel tout au long du chemin. Je ne pourrai jamais assez te remercier. Je t'aime.

**A mon père**, pour m'avoir appris la détermination, la pugnacité et le sens du devoir. Mais aussi pour m'avoir appris l'amour infini du voyage. Et bien sûr, merci parce que, au vu de tes nombreuses spécialités effectuées dans tes nombreuses vies imaginaires (médecin du sport, chirurgien, psychiatre, endocrinologue et j'en passe), tu as toujours gardé un œil attentif et éclairé sur mon parcours.

**A Pierre**, meilleur jumeau du monde. Quelqu'un a dit un jour « Mon meilleur miroir est mon frère », et rien n'est plus vrai. Meilleure version de moi-même, tu comprends mieux que personne mes failles et mes faiblesses. Présence constante et rassurante tout au long du chemin, tu es toujours là, particulièrement dans les moments les plus difficiles et les challenges les plus fous. Tu es le meilleur frère dont on puisse rêver. Je t'aime.

**A Matthieu et Eléonor**. Matthieu, merci d' « avoir toujours assumé mes choix » comme tu me l'as souvent répété, cela m'a permis d'avancer jour après jour, raison pour laquelle ce travail est aussi le tien. Merci de m'avoir soutenue tout au long du parcours et d'avoir cru en moi. Je serai toujours là pour toi en cas de douleur abdominale impromptue inexplicquée (haha). A Eléonor, merci de veiller sur lui, on a la conscience plus tranquille de savoir que tu limites les dégâts. Et merci à vous deux de nous avoir offert les deux plus beaux cadeaux du monde.

**A Laure**, mon tout, meilleure amie et meilleure sœur. Indispensable à mon bonheur et mon équilibre, petite sœur qui, à bien des égards, remplit le rôle de grande en veillant sur moi (dès la maternelle à vrai dire, puisque tu te mêlais déjà de tout, et tu sais de quoi je parle). A tous nos voyages passés et ceux à venir. A tous nos fous rires, nos moments précieux à parler de tout et de rien, notre complicité sans failles, nos retrouvailles merveilleuses qui effacent toujours les absences les plus difficiles. A nos différences qui font au final notre force. Je t'aime à l'infini.

**A Lucas**, le plus insupportable des beaux-frères. Merci d'être si tricheur, si mauvais joueur et si mauvais perdant (et surtout de perdre aussi souvent). A toi qui es rentré dans notre famille si facilement, j'ai la chance de maintenant pouvoir compter un troisième frère (je suis la préférée à vie maintenant, avoue).

**A Valou, Cassou et Louis**, mes amours, mes trésors, mes chéris. La prunelle de mes yeux. Je serai toujours là pour vous. Je vous aime plus qu'il n'est humainement possible d'imaginer. Les plus grands sages disent que le vrai bonheur est dans l'équilibre et vous ferez toujours partie du mien.

**A mon grand-père**, modèle de dévouement, de persévérance, de don de soi, de générosité et d'intelligence. Je t'ai toujours admiré du plus loin que je me souviens, les mots manquent pour décrire mon amour pour toi. J'ai une chance immense de t'avoir pour papy.

**A vous tous réunis**. L'amour est le plus puissant moteur qui existe. Vous êtes le mien. Je vous aime.

**A la famille Teverini**, toujours si attentive à mon parcours et si fière. Merci pour les mots d'encouragement, la confiance témoignée et le soutien sans faille.

**A Colette et Guy**, pour les nombreux après-midis jeux de société, à parler cuisine et recettes, pour tous les moments partagés et toutes les attentions si touchantes. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles. Merci pour tout.

**A Aïda**, mélange absolument parfait de douceur, gentillesse et d'amour, j'ai pu assister durant toutes ces années à l'éclosion de la merveilleuse personne que tu es. Tout ce que tu touches se transforme en or, que ce soit dans ta vie personnelle ou professionnelle. Je suis extrêmement fière d'être ton amie.

**A Mélissa**, pilier durant nos six premières années ensemble. L'internat nous a éloigné physiquement mais n'a jamais éprouvé notre amitié. Ta présence au quotidien me manque. Tu es aussi belle que généreuse, aussi brillante que drôle. Je t'admire toujours pour toutes les valeurs que tu véhicules et auxquelles tu restes toujours fidèle. Personne ne croit autant en toi que moi. Merci pour toutes ces années où ta présence m'a toujours été infiniment précieuse.

**A Zoé**, véritable bulle de bonheur, de sourire et de joie de vivre. J'adore tes (très nombreuses) histoires à n'en plus finir, plus abracadabrantes les unes que les autres et si insupportablement drôles. Tu es l'amie que chacun voudrait avoir, et ton amitié m'est absolument indispensable. Tu es la personne la plus forte que je connaisse. Merci d'être l'amie que tu es, ne change jamais.

**A toutes les trois réunies**. « Les amis sont la famille que l'on choisit ». Et vous, je vous choisis encore et encore. Déjà plus de dix ans d'amitié, encore de merveilleuses à venir. A nos retrouvailles, toujours très bruyantes. Je vous aime comme au premier jour.

**A Maxime**, merci d'être la personne que tu es, absolument indispensable dans ma vie. Je t'aime.

**A Victoria**, à ta gentillesse, ta générosité et ton empathie inégalables. Ton rire absolument fou, tes conseils toujours avisés, ta capacité d'écoute et de compréhension sans fin font de toi la merveilleuse personne, le formidable médecin et la précieuse amie que tu es.

**A Charlotte L**, mi-ange mi-démon, mélange subtil de force et de fragilité, je serai toujours là pour toi. Tu es la coloc parfaite, l'amie rêvée, toujours à l'écoute avec bienveillance et amour. Crois en toi, et je suis persuadée que tu arriveras un jour à percevoir chez toi ce que je vois en toi depuis la première seconde. Merci de me réapprendre tous les jours la tolérance et l'ouverture d'esprit. Je t'aime très fort. Ta Pénélope.

**A Anaïs**, compagne de route sur la voie la plus difficile, notre combat. Je crois en nous encore plus qu'au premier jour. On y arrivera ensemble, comme on l'a toujours fait depuis le début.

**A Margaux**, plus différente de moi tu meurs, mais on a à notre actif tellement de fous rires, de moments improbables, de larmes aussi. Loin des yeux près du cœur, toujours une pensée pour toi ! Je sais que les années et la distance ne nous éloigneront pas. On arrivera à le faire ce voyage un jour malgré toutes les embûches sur le chemin !

**A Marion, Ainoa et Charlotte J**, merci de faire / avoir fait de la vie en coloc un vrai bonheur toujours émaillé de bonne humeur, rires et écoute.

**A Léa**, petite merveille à la langue bien pendue, toujours au courant du dernier potin pour notre plus grand bonheur. Toujours de bonne humeur et si pétillante, tu es une véritable bouffée d'oxygène. **A Janis** aussi, avec lequel tu formes le plus beau couple de la promo !

**A Clio**, merci pour ta bienveillance, ta générosité, ton oreille attentive et tes conseils toujours avisés. Tu m'étonneras toujours par la force de caractère dont tu fais preuve continuellement.

**A Oriane**, la plus rigolote de toutes, la plus folle aussi. Merci pour tous les si bons moments partagés dont je rigole encore en écrivant ces lignes. Daphnée nous unira toujours, toutes nos bêtises aussi.

**A Léonard**, les années passent, l'essentiel reste. Tu resteras toujours pour moi celui que j'ai appris à connaître en P1 au détour d'un chemin sombre, coup de foudre amical gravé dans mon cœur à jamais.

**A Arthur**, merci de toujours me faire autant rigoler après toutes ces années avec cet humour pince-sans-rire dont seul toi a le secret.

**A Magalie**, sous des airs bougons auxquels plus personne ne croit plus depuis longtemps, tu es une personne incroyable tant sur le plan professionnel, véritable modèle pour moi, que personnel. Merci de m'avoir souvent aiguillée dans la bonne direction et si souvent soutenue. Et merci pour tous les moments partagés autour d'un verre (surtout), d'un brunch ou d'un escape game (ah, ça non oups). J'ai de la chance de pouvoir te compter parmi mes amis.

**A Natacha**, alias Natachouille, dont la gentillesse, les capacités de cœur et d'écoute ainsi que les compétences sautent aux yeux dès les premières minutes où l'on travaille avec toi. A nos « tea time », qui ont éclairé tant de journées. A nos « pitaya » que j'adore partager avec toi.

**A Maria**, l'une des premières personnes que j'ai rencontré à mon arrivée au CAL. Co-interne d'abord, rapidement amie par la suite. Toujours enthousiaste, pétillante et rigolote, l'internat est fait de jolies rencontres et tu fais partie des plus belles.

**A Claire Wadoux**, coup de foudre amical comme il y en a peu lorsque l'on devient adulte. Miroirs l'une de l'autre, avec les mêmes doutes et les mêmes forces, tu es une des personnes les plus extraordinaires que j'aie eu la chance de rencontrer. Notre voyage en Albanie et au Monténégro restera gravé dans mon cœur. Je promets de venir te voir au Canada très vite.

**A Caroline Astier**, grâce à ta gentillesse et ta douceur sans limites, j'ai pu faire mes premiers pas en cancérologie sereinement. Merci pour tous les moments partagés, ton soutien à de nombreuses reprises et ta compréhension toujours sans failles. Travailler avec toi, c'est toujours le bonheur.

**A Emilie et Jérémy**, notre semestre au B3 reste l'un des meilleurs que j'aie pu passer, grâce à vous deux, toujours émaillé de taquineries et de rires. Vous avez été les meilleurs co-internes dont on puisse rêver et on continuera longtemps à se raconter nos vies autour d'un verre de vin et d'une planche de charcuterie.

**A l'équipe de radiothérapie du CAL et tous mes co-internes de radiothérapie** : La belle **Lucile** maintenant chef, merci mille fois pour ton implication dans ce travail ! **Emilien**, **Maud** meilleure co-interne de promo, **David**, **Delphine** et nos ras-le-bol, **Nina** toujours si souriante, **Anaïs**.

**A tous mes co-internes d'oncologie médicale :** **Angélique** avec qui j'espère tant travailler et **Caroline**, toutes deux devenues chefs, **Marc** la force tranquille, **Claire** et ton caractère bien trempé, **Adrien** qui intégrera la belle équipe de l'oncologie médicale j'en suis sûre ! A notre entraide, notre solidarité et notre future collaboration !

**A tous les internes dont j'ai croisé la route**, merci d'avoir rendu la mienne si belle. J'espère que le temps réservera le meilleur à chacun d'entre vous. Travailler avec vous m'a fait grandir.

**A l'équipe du Centre Azuréen de Cancérologie**, qui m'a accueillie avec beaucoup de bienveillance lors de mes débuts en tant qu'interne. Merci tout particulièrement au **Dr Hoch** qui le premier m'a transmis l'amour de l'oncologie médicale ainsi qu'au **Dr Ronchin**, pour tout. Merci aux **Dr Braccini, Kreitmann, Largillier, Naman, Teissier** pour leur enseignement. Merci à **Elodie** pour les moments de confiance et à tous les manip' qui ont partagé leur quotidien avec moi : **Justine, Noémie, Lucile, Violaine, Olivia...**

**A l'équipe du B3**, qui restera toujours la meilleure dans mon cœur. A **Caroline** et **Claire**, qui ont fait de mes débuts en oncologie des moments très doux. A **Emilie** et **Jérémy**, indispensables acolytes, qui ont rendu chaque jour meilleur. Aux **Dr Evesque, François et Follana** qui, lors de chaque visite, m'ont toujours énormément appris. A **Mumu**, véritable pierre angulaire du B3. A **Virginie** et **Stéphanie**, indispensables au fonctionnement du service. Aux aides-soignants et infirmiers du B3, tous plus merveilleux et impliqués les uns que les autres : **Sophie, Marion, Myriam, Quentin, Jonathan, Béatrice, Laurence, Dalenda, Floriane et tous les autres !**

**A l'équipe du B4/HDS**, véritable famille dont j'ai eu la chance de faire partie ! A **Anthony** et son grain de folie légendaire, **Ilanite** et nos 6 mois de rires. Merci à **Agnès, Delphine** et **Nicolas** de m'avoir encadrée lors de mon semestre en HDS. A l'équipe incroyable qui y exerce : **Andréa, Audrey, Camille, Cathy, Cynthia, Jenifer, Marina, Samia, Samia, Soukaina...** Merci surtout à **Coco** pour tous les moments de confiance et les mails échangés, et à **Marilouche** pour tous les câlins du matin, toutes les deux indispensables à mon bonheur lors de ce semestre <3

**A l'équipe de l'HDJ**, toute entière ! A **Christophe**, la si belle rencontre de ce semestre, **Thibault, Inga** et **Laurence**, merci pour tous les moments partagés. A l'équipe incroyable de secrétaires (**Clara, Gladys** et **Imane** notamment), d'infirmiers (**Fred, Giulia, Jessica, Katia, Liliane, Lisa...**) et d'aides-soignants (**Josiane, Véronique**).

**A l'équipe du B5**, qui m'a accueillie ensuite. A **Annick**, véritable maman du B5 qui a su porter tant d'années cette belle équipe, à **Claire**, co-interne sur la subtile route de l'onco-hématologie, à **Lauris** pour nos visites mémorables à l'UP, à **Magalie** meilleure chef qui soit, à **Natacha** meilleure cadre qui soit, aux **Pr Peyrade et Thyss** pour leur enseignement. A toutes les secrétaires, infirmières et aides-soignantes du B5 : **Audrey, Carole, Cécilia, Elodie, Emmanuelle, Fanny, Hélène, Héloïse, Julie, Julia, Kévin, Malika, Margot, Rachon, Romain, Sabine, Stéphanie, Sylvana, Sylvie... Et tous les autres !**

**A Ophélie**, tu feras toujours évidemment partie du top 3 ! Merci pour tout ce que tu m'as enseigné, j'ai énormément appris et progressé durant ces six mois à tes côtés. Merci pour les apéros, les fous rires partagés et la bonne humeur constante.

**A Richard, alias Riri**, le chouchou ! Merveilleuse rencontre, merci d'avoir continué à me transmettre l'amour de l'oncologie digestive et de me l'avoir enseignée jour après jour. Merci pour les moments de rigolade si nombreux et les moments d'échange.



**A Ophélie et Riri** : Merci un million de fois pour ce semestre riche tant en apprentissage qu'en rencontres humaines.

**A Aurélie, Mélanie et Nathalie**, meilleures secrétaires qui soient. **Aurélie**, je n'oublierai jamais ton soutien infailible dans les moments les plus douloureux, présence si rassurante. **Nathalie**, véritable rayon de soleil et **Mélanie**, qui a su prendre en quelques jours une place qui te va comme un gant.

**A l'équipe d'oncologie digestive de l'Archet**, merveilleuse équipe qui fait toute la force de ce service. Des pleurs en arrivant et des pleurs en partant, vous me l'aviez prédit. Merci aux **mâles alpha JC et Florent**, à **Camille, Christelle, Christine, Emma, Gwendoline, Iona, Isabelle, Marie, Marie, Mégan, Mégane, Nathalie et Tiffanie**.

**A Anne-Claire**, entre potins et rigolades, multiples décompensations du mardi et vendredi après-midi, astuces collants et chaussures croco argentées, tu as toujours trouvé le temps de m'apprendre énormément de choses. J'admire énormément le médecin et la personne que tu es. Je voudrais être un docteur tout comme toi quand je serai grande.

**A Delphine**, travailler à tes côtés a été très enrichissant, merci d'avoir partagé avec moi tes connaissances et ton amour de l'oncologie digestive. Merci pour ces six mois de douceur.

**A Pauline**, entre sadisme (je n'oublie pas tes éclats de rire suite à une certaine bourde haha) et gentillesse à toute épreuve, tu es un modèle d'empathie et de gentillesse. Merci pour le soutien et l'écoute sans faille.

**A Doriane**, merci d'avoir su m'entourer lors de mes premiers pas au CHU. J'ai toujours pu compter sur toi et je t'en serai toujours reconnaissante. Les moments potins qui ont émaillé le stage du début à la fin sont parmi les meilleurs que j'ai passés.

**A Léa**, super jolie rencontre qui a débuté sur les bancs du CAL, poursuivie sur ceux de l'Archet. Véritable force tranquille, tu es une petite bulle de joie de vivre. J'espère que notre binôme continuera longtemps ! Merci pour tout un millier de fois <3 P.S : On doit toujours boire ce rhum !

**A tous les médecins qui ont participé de près ou de loin à ma formation** : Merci pour votre accueil, votre accompagnement et pour tout ce que vous m'avez appris tout au long du chemin. J'ai hâte de travailler avec chacun d'entre vous.

## LEXIQUE

**DCF:** Docétaxel – Cisplatine -5FU

**HDR:** Haut débit de dose

**HPV:** Human Papilloma Virus

**IQR :** Intervalle Inter-Quartile

**IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique

**LDR:** Bas débit de dose

**SCC:** Squamous Cell Carcinoma

**SPE:** Soins Palliatifs Exclusifs

**TDM TAP:** Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

**TEP-TDM:** Tomographie par Emission de Positons

**VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine

**5FU:** 5 Fluoro-Uracile

## TABLE DES MATIERES

### I. INTRODUCTION

### II. MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude
2. Objectifs de l'étude
3. Critères de jugement
4. Définitions
5. Critères d'inclusion / exclusion
6. Modalités de suivi des patients après la phase curative initiale
7. Modalités de prise en charge des patients en échec du traitement initial
8. Données recueillies
9. Analyse statistique
10. Données réglementaires

### III. RESULTATS

1. Etude descriptive
  - a) Population analysée
  - b) Traitement reçu lors de la phase initiale
  - c) Modalités d'échec du traitement de la phase initiale
  - d) Evolution après mise en rémission complète d'un premier échec thérapeutique
  - e) Survie globale
2. Etude analytique
  - a) Facteurs pronostiques impactant la survie globale
  - b) Différences entre poursuites évolutives et récidives
  - c) Facteurs influençant la survie sans récurrence après mise en rémission complète d'un premier échec thérapeutique

### IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

### V. ANNEXES

### VI. BIBLIOGRAPHIE

## I. INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques est bien codifiée à un stade initial, représentée par une radiothérapie potentialisée par deux cycles de 5FU et Mitomycine C (**1,2,3**), avec à cinq ans un taux de contrôle local ou locorégional variant entre 69 et 92 % (**4,5**), une survie sans récurrence de l'ordre de 68-73 % (**2**) et une survie globale de l'ordre de 62-89 % (**3,6,7,8**).

Les **échecs thérapeutiques après traitement à visée curative** sont **peu fréquents** : 10-15 % des patients présentent une **poursuite évolutive**, de même 10-15 % des patients présentent une **récurrence** après obtention initiale d'une réponse complète (**1,5,9**). Ces récurrences sont locorégionales dans 60-76 % des cas et à distance dans 24-40 % des cas (**1,2,10**).

De nombreux facteurs prédictifs de rechute et pronostiques sur la survie globale ont été identifiés à la suite de travaux majoritairement rétrospectifs ou d'analyses post-hoc d'études prospectives randomisées. Les facteurs péjoratifs majoritairement retrouvés sont les suivants :

- Taille tumorale T (**11,12**) et statut ganglionnaire N (**13**) de la classification TNM,
- Sexe masculin (**6**),
- Caractère ulcéré (**14**) de la tumeur,
- Grade histologique peu différencié (**15**).

En revanche, pour les patients présentant un échec du traitement initial à visée curative, il y a peu, à notre connaissance, de **facteurs pronostiques** clairement établis. Le seul facteur pronostique indiscutable quant à son impact sur la survie globale est la réalisation d'une chirurgie de sauvetage par amputation abdomino-périnéale en cas de récurrence locale ou locorégionale, avec à cinq ans une survie globale de l'ordre de 40 %, une survie sans récurrence de 30 % et un taux de contrôle local de 51 % (**16,17,18,19,20**).

Ces données sont cruciales, car elles permettraient d'améliorer la stratégie thérapeutique des patients en rechute ou en poursuite évolutive.

D'autre part, cette problématique de la rechute, bien que relativement rare actuellement, est amenée à être de plus en plus fréquente dans les années à venir, en lien avec l'augmentation de la prévalence de l'infection HPV, qui constitue le principal facteur de risque de carcinome épidermoïde du canal anal dans la population générale (**21,22**).

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Décrire de façon précise les **modalités d'échec** du traitement initial,
- Décrire **l'évolution ultérieure** des patients en échec thérapeutique,
- Identifier des **facteurs pronostiques** chez ces patients en échec.
- Rechercher des différences entre les poursuites évolutives et les récidives

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1) Type d'étude

Notre étude est une étude rétrospective, réalisée à partir d'une **cohorte établie entre 1999 et 2019**, comprenant l'ensemble des patients traités au Centre Antoine Lacassagne (Nice) pour un cancer du canal anal durant cette période.

### 2) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de décrire de façon précise les **modalités d'échec du traitement initial, ainsi que leur évolution ultérieure**.

L'objectif secondaire consistait à rechercher des **facteurs pronostiques** au sein de cette population de patients en échec thérapeutique après traitement initial à visée curative d'un carcinome épidermoïde du canal anal non métastatique.

### 3) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **survie globale à compter de la date de l'échec du traitement à visée curative**, défini comme une poursuite évolutive ou une récidive.

### 4) Définitions

- *Traitement initial à visée curative en phase initiale :*

Nous avons considéré que le traitement était réalisé à visée curative dès lors qu'une radiothérapie délivrant sur le pelvis une dose comprise entre 36 et 45 Gy avec fractionnement de 1,8 à 2 Gy par fraction et 5 fractions par semaine était réalisée, suivie d'une deuxième séquence délivrant une irradiation réduite sur la tumeur et les ganglions envahis comprise en équivalent de dose biologique entre 15 et 25 Gy, délivrée par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle.

Le volume cible anatomo-clinique devait inclure la tumeur primitive, le canal anal, le mésorectum inférieur pour les tumeurs classées T1. Pour les tumeurs localement avancées, les volumes d'irradiations devaient inclure les aires ganglionnaires iliaques internes, externes, pré-sacrées et inguinales.

Pour les tumeurs non T1N0, une chimiothérapie était associée, comportant du 5-fluorouracile (5FU) à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> par jour de J1 à J4 et de la mitomycine C à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup> à J1 à la première et si possible à la cinquième semaine de traitement. Les patients ayant reçu en association au 5FU du Cisplatine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ont également été considérés comme traités à visée curative.

- *Poursuite évolutive :*

Les patients présentant une absence de rémission complète **locale** ou **locorégionale six mois** après la fin d'un traitement à visée curative, ou une évolution **métastatique**, objectivée soit par l'obtention d'une **preuve histologique**, soit par un **faisceau d'arguments cliniques et morphologiques concordants**, ont été considérés comme étant en poursuite évolutive. La poursuite évolutive devait être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant un panel d'experts en cancérologie digestive. La date de la poursuite évolutive utilisée était celle de la date de la réunion pluridisciplinaire mentionnant cette poursuite évolutive.

- *Réponse complète :*

L'obtention d'une réponse complète au décours de la phase initiale de traitement était définie à la suite d'une **évaluation clinique** rigoureuse réalisée conjointement par un radiothérapeute et un oncologue et en l'absence d'activité tumorale locorégionale et métastatique décelable par un examen morphologique de type **TDM TAP et/ou TEP-TDM**.

- *Récidive :*

Les patients présentant une **reprise évolutive locale, locorégionale ou métastatique après l'obtention d'une rémission complète initiale** ont été considérés comme en rechute dès lors qu'ils présentaient soit une **preuve histologique**, soit un **faisceau d'arguments cliniques et morphologiques concordants** validé en réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant un panel d'experts en cancérologie digestive.

La récurrence était dite locale en cas de maladie persistante au niveau du canal anal ou régionale en cas de maladie persistante au niveau pelvi-inguinal. Elle était définie comme métastatique en cas de récurrence à distance. La date de la récurrence utilisée était celle de la date du prélèvement histologique en cas de biopsie ou le cas échéant la date de la réunion pluridisciplinaire mentionnant cette récurrence.

La seconde récurrence était définie par la mise en évidence d'une seconde récurrence, sur le mode local, régional ou métastatique, **après mise en rémission complète au décours du traitement** de la poursuite évolutive ou de la première récurrence.

- Echec du traitement initial

Nous avons défini l'apparition au cours du suivi d'une **récidive** ou la présence d'une **poursuite évolutive** comme échec du traitement initial.

#### 5) Critères d'inclusion / exclusion :

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Patient présentant un **carcinome épidermoïde du canal anal**,
- **Non métastatique** au diagnostic initial,
- Traité à visée **curative**,
- En **récidive** ou en **poursuite évolutive**.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- Refus du patient d'utiliser ses données personnelles à visée de recherche scientifique.
- Antécédent d'autre cancer datant de moins de 3 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires cutanés.
- Patients perdus de vue suite au diagnostic d'échec du traitement initial.
- Patients ayant reçu un traitement lors de la rechute ou de la poursuite évolutive hors établissement.

#### 6) Modalités de suivi des patients après la phase curative initiale

Après traitement initial, les patients étaient suivis régulièrement au sein de l'établissement avec réalisation d'un examen clinique complet comprenant toucher pelvien et anoscopie environ deux mois après la fin de la radiochimiothérapie concomitante puis tous les quatre mois pendant deux ans et tous les six mois pendant trois ans. Un examen d'imagerie annuel était réalisé durant cinq ans comprenant un TDM TAP. En cas de point d'appel clinique suspect de récidive, une imagerie adéquate était effectuée. Au-delà de cinq ans sans mise en évidence de récidive, le suivi systématique était interrompu.

#### 7) Modalités de prise en charge des patients en échec du traitement initial

Les situations d'échec thérapeutique ont fait l'objet d'une prise en charge résultant d'une discussion systématique effectuée en réunion pluridisciplinaire comprenant au minimum un chirurgien digestif, un oncologue, un radiothérapeute et un radiologue.



En cas d'atteinte locale ou locorégionale, une amputation abdomino-périnéale était proposée en l'absence de contre-indication ou de refus éclairé du patient.

En cas d'atteinte métastatique, une chimiothérapie était initiée. En cas de bonne réponse après chimiothérapie, chez des patients sélectionnés sur leur état général ainsi que sur le caractère oligo-métastatique et non évolutif de leur cancer, un traitement visant à obtenir une rémission complète par la réalisation d'une chirurgie, d'une radiothérapie curative ou d'une thermodestruction était également systématiquement envisagé.

#### 8) Données recueillies

Pour pouvoir analyser ces dossiers, nous avons recueilli pour chacun des patients inclus : L'âge, le sexe, l'IMC, le stade TNM initial (selon la huitième édition - **Tableau 1**) et le grade histologique de la tumeur, le bilan d'extension pré-thérapeutique, les modalités thérapeutiques de la radiothérapie et de la chimiothérapie initiales (si associée), l'obtention ou non d'une rémission complète au terme de la phase initiale de traitement (et si oui, son délai), les modalités d'échec ainsi que leur traitement et l'efficacité de ces derniers, les délais entre le diagnostic initial, la (les) rechute(s) et le décès éventuel.

Les modalités thérapeutiques de la radiothérapie initiale qui ont été recueillies concernaient essentiellement les sites ganglionnaires irradiés à visée prophylactique ou curative, les doses délivrées, les méthodes de surimpression et une éventuelle interruption de traitement. L'irradiation était curative lorsqu'un ganglion était considéré comme tumoral, que ce soit confirmé sur les prélèvements anatomopathologiques ou simplement décrit à l'imagerie. L'ensemble des dossiers de radiothérapie a été relu de manière exhaustive par un radiothérapeute spécialisé en oncologie digestive.

Les modalités thérapeutiques de la chimiothérapie initiale qui ont été colligées concernaient essentiellement le type de chimiothérapie, le nombre de cycles et les doses délivrées ainsi qu'une éventuelle interruption de traitement, définie comme l'allongement du temps de traitement initial au-delà de 80 jours.

Nous avons colligé le traitement réalisé après échec thérapeutique initial (chirurgie du primitif ou des lésions secondaires, radiothérapie, chimiothérapie, radiofréquence, traitement multimodal, soins palliatifs exclusifs), l'efficacité de celui-ci (rémission complète ou partielle, progression) et la date de la meilleure réponse.

Enfin, pour chaque patient étaient recueillis la date des dernières nouvelles et le statut lors de celles-ci (vivant / décédé).

## 9) Analyse statistique

La description de la population et des différents paramètres étudiés a été faite en utilisant les fréquences absolues et relatives pour les données qualitatives et résumées en utilisant des statistiques descriptives telles que la médiane, les extrêmes et les intervalles interquartiles pour les données quantitatives.

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide de test de Chi2 ou test exact de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du Chi2. Les données quantitatives ont été comparées à l'aide de test t de Student ou test de Mann-Whitney en cas de non-respect des conditions d'application du test t de Student.

Les patients encore en vie lors de la dernière visite ont été censurés à la date du dernier suivi. Le suivi médian, avec son intervalle de confiance de 95 %, a été calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversé.

La survie globale a été définie comme le délai entre la date de la mise en évidence de l'échec du traitement curatif et la date de décès ou des dernières nouvelles pour les patients encore vivants.

Les données de survies avec leurs intervalles de confiance à 95 % ont été estimées et représentées graphiquement à différents temps en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Les courbes de survie ont été comparées en utilisant le test du log-Rank.

Toutes les variables significatives à un niveau p inférieur à 5 % en univarié ont été incluses dans l'analyse multivariée.

En analyse multivariée, l'association entre plusieurs paramètres et la survie globale a été exprimée sous la forme d'un hazard ratio avec son intervalle de confiance à 95 %, estimé à l'aide d'un modèle de Cox pas à pas descendant. L'association entre plusieurs paramètres et la réponse (réponse complète ou réponse partielle versus stabilité ou progression) a été exprimée sous la forme d'un odds ratio avec son intervalle de confiance à 95 %, estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique à pas à pas descendant.

La colinéarité entre les variables entrées dans le modèle multivarié a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation « r » de Pearson. Si  $|r| \geq 0,40$ , l'une des deux variables était considérée comme redondante et était retirée du modèle. Les risques proportionnels ont été vérifiés pour toutes les variables entrées.

Les données ont été entrées et stockées dans un fichier Microsoft Excel®. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec un risque alpha à 5 % en utilisant le logiciel SPSS v 20.0.0.

#### 10) [Données réglementaires](#)

Une notice de non-opposition à l'utilisation des données informatisées à la CNIL a été envoyée à chaque patient. En l'absence d'opposition formelle à l'utilisation de leurs données personnelles, les patients ont été inclus dans l'étude - **Annexe 1**.

### III. RESULTATS

#### 1) Etude descriptive

##### a) Population analysée

Au total, **77 patients** ont été inclus (14,5 %). Une **poursuite évolutive a été observée pour 25 patients** (5 %), et **52 ont présenté une récurrence** au cours de la surveillance (10 %) – **Figure 1**. Parmi les 528 patients de la cohorte, 37 avaient une atteinte métastatique synchrone au diagnostic et ont été écartés de l'analyse (8 %), 356 n'ont pas eu d'échec de traitement (67 %). Au sein de ces 77 patients, 60 étaient des femmes (78 %) et la médiane d'âge était de 65 ans (extrêmes, 34-92 ans).

Le **suivi médian** des patients inclus dans la cohorte était de **44 mois** (extrêmes, 2-217 mois).

Le stade TNM initial était un stade I pour huit patients (10,4 %), un stade II pour 25 patients (32,5 %) et un stade III pour 44 patients (57,1 %). Pour 34 patients (44,2 %), il n'était pas observé d'invasion ganglionnaire initial à l'issue du bilan d'extension réalisé – **Tableau 2**.

##### b) Traitement reçu lors de la phase initiale

Tous les patients ont reçu une radiothérapie à visée curative (**Tableau 3**). La dose médiane délivrée était de 59,5 Gy (extrêmes, 48,3-66,6 Gy) à visée curative sur les ganglions envahis, et de 45 Gy en prophylaxie sur les aires ganglionnaires locorégionales non suspectes (extrêmes, 34,2-60 Gy).

Quinze patients ont été traités par radiothérapie exclusive (19,5 %). 62 des 77 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie associée (80,5 %) : 53 ont reçu une **radiochimiothérapie** concomitante (68,8 %) et 9 autres ont bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante (11,7 %). La chimiothérapie était une association de 5FU et Mitomycine C pour 43 patients (69,4 %) et de 5FU et de Cisplatine pour 17 patients (27,4 %).

Le temps médian de traitement était de 70 jours. Une interruption de traitement supérieure à 10 jours était observée pour 12 patients (15,6 %)

##### c) Modalités d'échec du traitement de la phase initiale

Les échecs thérapeutiques étaient locorégionaux pour 45 des 77 patients (58,4 %), métastatiques pour 20 (26 %), et mixte pour 12 (15,6 %).

Les traitements reçus, administrés après avis favorable d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, étaient une chimiothérapie systémique pour 33 patients (42,9%), une amputation abdominopérinéale (n=25 ; 32,5 %), une radiothérapie à intentionnalité curative (n=22, 28,6 %), une résection chirurgicale d'un site métastatique (n=17 ; 22,1%). Chez quatre patients ont été réalisés des soins palliatifs exclusifs (5,2 %) - **Tableau 4**.

Pour les 25 patients en poursuite évolutive, le délai médian observé avant diagnostic de la poursuite évolutive après traitement initial était de **quatre mois** (extrêmes, 1-6 mois).

Pour les 52 patients en récurrence, le délai médian avant obtention de la rémission complète après la fin du traitement initial était de 42 jours (extrêmes 8-105 jours) - **Figure 2**. La médiane de survie sans récurrence était de 16 mois à compter de la date de fin du traitement initial (IC 95 %, 13,7 – 18,3 mois) - **Figure 3**.

Le délai médian de récurrence **locorégionale était de 20 mois** (IC 95 %, 13,1 – 26,9 mois), **11 mois** pour les récurrences **métastatiques** (IC 95 %, 7,8 - 14,2 mois), et 17 mois pour les récurrences mixtes (IC 95 %, 14,4 – 19,6 mois) - **Tableau 5**.

#### d) Evolution après mise en rémission complète d'un premier échec thérapeutique

35 patients étaient en réponse complète au décours du traitement de la première récurrence / poursuite évolutive (45,5 %). **Parmi ces 35 patients, 18 ont présenté une récurrence (51,4 %)**.

Ces récurrences étaient métastatiques pour 15 patients (83 %), et parmi ces 15 patients, quatre présentaient une atteinte mixte métastatique et locorégionale (26,6 %)- **Tableau 6**. Une chimiothérapie a été réalisée chez 14 patients (78 %), une prise en charge chirurgicale était adoptée pour deux patients (11,1 %). Cinq étaient en réponse complète au décours du traitement de la seconde récurrence (27,8 %), quatre ont rechuté par la suite (80 %).

La médiane de survie sans récurrence, pour ces 35 patients, était de 24 mois (**figure 4**).

#### e) Survie globale

Lors du gel de la base de données le 01/02/2021, **45 patients étaient décédés** (58 %).

La médiane de survie globale était de **39 mois** (IC 95 % : 25,6 - 52,3 mois) à compter de la date d'échec du traitement- **Figure 5**. A cinq ans, 42 % des patients étaient en vie.

## 2) Etude analytique

a) Facteurs pronostiques impactant la survie globale

En analyse univariée, le **sexe masculin**, une **atteinte ganglionnaire initiale**, un échec du traitement initial sous forme de **poursuite évolutive** et **l'absence de rémission complète** après traitement d'un échec impactaient négativement la survie globale des patients – **Tableau 7**.

Un **boost de radiothérapie** sur la tumeur primitive délivré par voie **externe** semblait également avoir une tendance à être associé à un pronostic plus défavorable, avec une survie globale médiane de 28 mois versus 103 mois pour les irradiations délivrées en curiethérapie ( $p=0,062$ ).

En analyse multivariée, seul le **sexe féminin** affectait significativement la survie (**HR 0,43 –  $p=0,016$** ).

b) Différences entre poursuites évolutives et récidives

Les patients ayant présenté une poursuite évolutive avaient de façon statistiquement significative en analyse univariée une élévation initiale du SCC et une atteinte stade III de la classification TNM, comparativement aux patients ayant présenté une récidive. De la même façon, le site évolutif d'échec était plus fréquemment local, et une progression d'emblée plus fréquemment observée (**tableau 8**).

En terme de survie globale, la médiane de survie globale était de **63 mois** chez les patients en **réponse complète** au décours du traitement initial ayant présenté une récidive ultérieure contre **23 mois** chez les patients en **poursuite évolutive** ( $p = 0,0005$ ) – **Figure 6**.

c) Facteurs influençant la survie sans récidive après mise en rémission complète d'un premier échec thérapeutique.

Parmi l'ensemble des facteurs analysés, seule la présence d'un stade I initial était associée à une augmentation de la survie sans récidive ( $p = 0,049$ ).

#### IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, 8 % des patients présentaient au diagnostic des lésions secondaires synchrones. Cela est en adéquation avec les données de la littérature qui décrivent 5-10 % de cancers du canal anal d'emblée métastatiques (23).

Nous avons observé une réponse complète après traitement initial chez 94 % des dossiers analysés, ce qui concorde avec les données publiées mettant en évidence des taux de réponse complète variant entre 80 et 93 % (24, 25, 26).

Après réponse complète, une récurrence a été mise en évidence chez 12 % de nos patients, ce qui est en harmonie avec les données de la littérature (10-15 % de récurrences) (1,5,9) - Tableaux 9, 10.

En dépit du caractère rétrospectif et unicentrique de l'analyse, nos résultats nous semblent donc pouvoir être potentiellement **extrapolables** à la population des patients usuellement traités pour un carcinome épidermoïde du canal anal.

Le **suivi médian** des patients était **long**, allant jusqu'à 217 mois pour certains patients, ce qui offre un recul important sur l'histoire des récurrences du cancer du canal anal.

Parmi les 25 patients en poursuite évolutive au décours du traitement initial, 17 cas de poursuites évolutives locorégionales (68 %) ont été observés, mais également huit cas d'évolution métastatique dans les 6 mois suivant la fin du traitement (32 %).

Ces résultats s'accordent avec l'étude de Shakir et al en 2019 (25) qui ont analysé de façon rétrospective 385 patients traités à visée curative par radiochimiothérapie, ayant bénéficié d'une technique d'irradiation de type IMRT. A six mois de la fin du traitement initial, 46 patients étaient en poursuite évolutive dont treize patients sur un mode métastatique (28,3 %).

Ces données suggèrent qu'une **imagerie en coupe**, conformément aux guidelines de la NCCN (27), **chez les patients ayant récemment terminé une radiochimiothérapie**, a toute sa place indépendamment de l'évaluation clinique locale afin de diagnostiquer des métastases d'apparition précoce.

Dans notre étude, le délai médian observé entre la mise en évidence d'une réponse complète et la récurrence (en excluant donc les poursuites évolutives) était de 16 mois. **17 %** des patients inclus dans notre étude ont récidivé après les **trois** premières années. 5,8 % des patients présentaient une récurrence au-delà de cinq ans, la récurrence la plus tardive ayant été mise en évidence 17 ans après l'obtention de la réponse complète.

Kim et al (24) ont observé un temps médian avant récurrence, après obtention d'une réponse complète après traitement initial à visée curative, de 18 mois. La récurrence la plus tardive constatée était de 38 mois. De même, une étude rétrospective réalisée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York, mettait en évidence durant les deux premières années chez 87 % de des 180 patients analysés (28).

Par ailleurs, Frazer et al (29) a également mis en évidence, sur un effectif total de 20 récurrences et après séparation de ces récurrences en deux groupes (« bas risque T1-2N0 » et « haut risque T3-4N0 ou T1-4N1 ») des récurrences uniquement locorégionales et durant les deux premières années pour le groupe à bas risque. Ils avaient ainsi conclu à l'absence de nécessité de réalisation d'une imagerie systémique au cours du suivi dans ce groupe à bas risque et nécessité d'un suivi uniquement durant les deux premières années.

Notre étude, menée sur un plus grand échantillon, contredit cette conclusion car, sur les neuf patients de notre étude ayant présenté une récurrence au-delà de trois ans après l'obtention de la réponse complète, quatre (44,4%) présentaient au diagnostic une tumeur T2N0 et, parmi ces quatre patients, un avait présenté une récurrence sur le mode métastatique. Par ailleurs, parmi les 24 patients de notre étude ayant présenté une première récurrence sur le mode métastatique, six d'entre eux (25%) présentaient au diagnostic une tumeur T2N0.

Notre travail semble donc mettre en évidence une **proportion de récurrences tardives plus importante que précédemment décrit dans la littérature, observable y compris pour des patients présentant initialement**. Il est possible que le long temps de suivi médian dont nous disposons dans ce travail explique ce constat. Même si la grande majorité des récurrences survient en effet durant les trois premières années, il nous apparaît souhaitable de poursuivre un suivi systématique au-delà, devant la fréquence non négligeable de récurrences après plus de trois ans du traitement initial (17,3 %).

**Dans notre étude, le délai de récurrence locorégionale était significativement plus long que le délai de récurrence métastatique** (médiane 20 mois versus 11 mois).

Ces données concordent avec l'étude de Kim et al (24), indiquant que les récurrences métastatiques surviennent, de manière globale, plus précocement que les récurrences locorégionales : délai médian de 10 mois (extrêmes, 3-27mois) versus 18 mois (extrêmes, 5-27mois). Shakir et al (25) ont également mis en évidence un temps médian d'apparition des lésions métastatiques de 14,6 mois (extrêmes : 8,3-32,7 mois). Cela plaide là encore pour la réalisation d'une surveillance par imagerie en coupe répétée, sans attendre une éventuelle récurrence locorégionale pour la réaliser.



Nous avons mis en évidence que la survie globale, à compter de la première récurrence / poursuite évolutive était nettement **meilleure chez la femme** ( $p = 0,006$ ) avec une survie globale médiane de 49 mois chez la femme vs 19 mois chez l'homme. Cette influence du sexe sur le pronostic a déjà été décrite en situation initiale par Glynne-Jones et al sur une analyse post hoc de l'étude princeps ACT 1 (30), où le sexe masculin était associé à un taux de rechute locorégional plus important, ainsi qu'à une survie spécifique et une survie globale plus faibles.

On note qu'un **boost initial de radiothérapie sur la tumeur primitive délivré par voie externe semblait également avoir une tendance à engendrer un pronostic plus défavorable**, avec une survie globale médiane de 28 mois versus 103 mois pour les irradiations délivrées en curiethérapie ( $p = 0,062$ ).

Les patients ayant bénéficié d'un boost par curiethérapie présentaient cependant un stade tumoral moins élevé au diagnostic (15,4 % de stade I, 38,4 % de stade II et 46,2 % de stade III) comparativement aux patients ayant bénéficié d'un boost par radiothérapie externe (9,8 % de stade I, 29,5 % de stade II et 60,7 % de stade III), ce qui rend délicat l'interprétation de ces résultats, sachant que les paramètres T et N de la tumeur sont des facteurs pronostiques majeurs de récurrence.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude randomisée prospective comparant la surimpression par radiothérapie externe ou curiethérapie.

Hannoun-Lévi Et al. ont rapporté les résultats d'une large étude rétrospective française multicentrique comparative (31) qui a montré un meilleur contrôle local significatif chez les patients traités par curiethérapie de bas débit de dose versus les patients traités par radiothérapie externe en surimpression, notamment si la durée totale du traitement était inférieure à 80 jours. Une autre étude rétrospective d'Oehlher-Jänne Et al. comparant une surimpression par curiethérapie HDR versus une radiothérapie externe n'a pas retrouvé de différence en termes de contrôle local (32). Gryc et al ont reporté l'absence de différence en terme de récurrence locorégionale, survie sans récurrence et survie globale entre les patients ayant bénéficié d'une surimpression par radiothérapie externe ou curiethérapie (33). Chapet et al a mis en évidence en analyse univariée l'amélioration de la survie globale chez les patients traités par boost de curiethérapie, mais cela n'a pas été confirmé en analyse multivariée (34), de même que pour Arcelli et al (35).

Une revue de la littérature a été publiée en 2018 (36), s'appuyant sur dix études rétrospectives comprenant chacune au minimum 40 patients ayant bénéficié d'une surimpression par curiethérapie, et a mis en évidence un contrôle locorégional à cinq ans de 78,6% (extrêmes, 70,7-92 %), une survie sans récurrence à cinq ans de 76,1% (extrêmes, 61,4-86,4 %) et une survie globale à cinq ans de 75,8 % (extrêmes, 65,9-85,7 %), qui sont comparables aux données précédemment mises en évidence dans la littérature.

**Les patients en poursuite évolutive initiale avaient une survie globale significativement diminuée** en comparaison avec les patients ayant présenté une récurrence (23 mois vs 63 mois chez les patients en poursuite évolutive), non retrouvée cependant en analyse multivariée.

On note, parmi les 25 patients en poursuite évolutive, cinq patients présentant une tumeur initiale N0 (20 %) contre vingt patients présentant une tumeur initiale N1 (80 %). A l'inverse, 29 des 52 patients en récurrence après obtention d'une réponse complète n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire initiale (55,8 %) contre 23 présentant une atteinte ganglionnaire initiale N1 (44,2 %).

Ceci pourrait expliquer que l'obtention d'une rémission complète soit significative en univarié et non significative en multivarié au vu des facteurs pronostiques majeurs de l'atteinte ganglionnaire.

L'influence de l'absence de réponse complète après le traitement initial en termes de survie a déjà été mise en évidence dans la littérature et semble logique : Kim et al (24) ont mis en évidence que l'obtention d'une réponse complète est un facteur pronostique indépendant sur la survie globale. Ces résultats ont été retrouvés par Peiffert et al (37). Schwartz et al ont également conclu que l'obtention d'une réponse complète métabolique déterminée par un pet-TDM post-thérapeutique, était un facteur pronostique indépendant de bon pronostic sur la survie sans récurrence (38).

**L'originalité de notre travail est de suggérer qu'au sein de la population des patients en échec de traitement, il y a possiblement une différence entre poursuite évolutive et récurrence.**

Il n'est pas aisé de placer une délimitation nette entre poursuite évolutive et récurrence. Dans notre travail, le délai médian de réponse complète a été de 42 jours chez les 52 patients qui ont récidivé après obtention d'une réponse complète. Dans la littérature le temps médian d'obtention d'une réponse clinique complète est plus long, estimé à environ 12 semaines (39,40). Mais la réponse tumorale est parfois plus lente encore, et peut se poursuivre jusqu'à 48 (39) voire 72 semaines (11). Il est par ailleurs parfois difficile de distinguer une poursuite évolutive d'une toxicité ou de remaniements locaux liés à la radiothérapie.

Dans l'essai prospectif randomisé ACT II (3), 72 % des patients qui n'avaient pas obtenu une réponse complète à 11 semaines de la fin du traitement initial ont bénéficié d'une réponse complète à 26 semaines. Les guidelines de la NCCN (27) préconisent, chez les patients avec persistance d'une maladie tumorale, l'allongement du suivi à six mois après la fin de la radiochimiothérapie dès lors qu'il n'existe pas de progression tumorale, car la tumeur pourrait continuer de régresser jusqu'à 26 semaines et l'amputation abdomino-périnéale pourrait ainsi être évitée chez ces patients. Un délai médian de **six mois** est ainsi préconisé avant de poser le diagnostic de poursuite évolutive, hormis chez les patients présentant une progression tumorale d'emblée.

**Le pronostic des patients en échec de traitement est contrasté.** Nous avons mis en évidence un taux de survie globale à 5 ans de 42 %, ce qui incite à proposer une stratégie curative à ces patients. Plus encore, parmi les 35 patients en échec pour lesquels il a été possible d'obtenir une réponse complète, 17 (48 %) n'ont pas présenté de nouvelle récurrence.

A contrario, pour près de 50 % des patients, l'analyse des courbes de survies globales et sans récurrence après premier échec montre que les résultats des traitements entrepris se soldent par une évolution défavorable, marquée par une récurrence dans les deux ans et un décès dans les trois ans à compter du diagnostic d'échec thérapeutique. Par exemple, parmi les 15 patients traités par amputation abdomino-périnéale ayant bénéficié d'une rémission complète au décours, six ont présenté une seconde récurrence (40%).

Il est donc nécessaire d'améliorer la sélection, en situation d'échec de traitement, des patients pour lesquels l'utilisation d'une stratégie agressive médico-chirurgicale permet d'escompter une guérison potentielle. A l'inverse il est souhaitable d'éviter chez de près de la moitié des patients une chirurgie lourde et mutilante, souvent difficile à accepter, sans réel bénéfice à court ou moyen terme.

Au vu de nos résultats, pour les patients de sexe masculin, présentant une atteinte ganglionnaire initiale et en poursuite évolutive, une vigilance particulière vis-à-vis de l'utilisation de thérapeutiques lourdes doit être adoptée. Une chimiothérapie néo-adjuvante, chez ces patients sélectionnés quant à l'agressivité de leur tumeur, pourrait également être envisagée.

Dans la littérature, les différentes études (**tableau 11**) précisent que, suite à une amputation abdomino-périnéale, la survie globale à cinq ans est meilleure chez les patients en poursuite évolutive qu'en récurrence après obtention d'une réponse complète (**41,42,45,47**), d'autres prônent l'inverse (**43,44,46,49,50,51**).

Les patients éligibles à cette chimiothérapie néo-adjuvante pourraient être ceux qui, en récurrence après obtention d'une réponse complète clinique initiale, présentent des facteurs de mauvais pronostic quant à la réponse à l'amputation abdomino-périnéale. En effet, il a notamment été mis en évidence dans de nombreuses études qu'une atteinte ganglionnaire (**41,44,51,42,20,53**), une tumeur T3 ou T4 (**44,48,20,54,55**) un envahissement vasculaire, périneural ou lymphatique (**52,19**) et un grade histologique peu différencié (**56**) grèvent le pronostic après amputation abdomino-périnéale.

Concernant les limites de notre étude, celle-ci ne comporte qu'un faible effectif de patients (n=77). Cependant, ces données restent intéressantes et non négligeables en raison de la fréquence peu élevée du carcinome épidermoïde du canal anal dans la population, à fortiori en poursuite évolutive ou en récurrence.

Par ailleurs, une des limites de notre étude est l'absence de distinction entre survie globale et survie spécifique, chez des patients âgés de 65 ans au diagnostic en médiane avec un temps de suivi très long, ce qui peut biaiser nos données.

Nous ne disposons pas, à l'heure de la recherche de biomarqueurs et de la médecine personnalisée, de données quant au statut HPV qui pourrait améliorer la stratification des traitements ainsi que leurs résultats (**57**). Nous n'avons pas non plus recherché le statut HIV des patients inclus dans l'étude. Notre étude s'étale sur plus de 20 ans ce qui constitue une réelle hétérogénéité quant aux modalités du bilan thérapeutique initial réalisé, du traitement initial délivré, de la surveillance effectuée au décours ainsi que des traitements réalisés, ce qui rend toute conclusion difficile.

Enfin, notre étude est une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, et ses conclusions doivent être confirmées.

En revanche, cette étude est **novatrice** car elle ne s'intéresse qu'aux patients ayant présenté une poursuite évolutive ou une récurrence au décours du traitement initial. Elle apporte ainsi des éléments de réponse quant à la **surveillance de ces patients**, ce que peu d'études disponibles dans la littérature ont rapporté.

Enfin, il a été recueilli de **nombreuses données** quant à chaque récurrence et à ses modalités de traitement, ce qui ouvre la perspective d'analyses ultérieures afin de compléter nos conclusions et d'améliorer encore la surveillance de ces patients.

## V. ANNEXES

**Tableau 1** : Classification TNM des carcinomes du canal anal selon la huitième édition (2017).

<b>T : Tumeur primitive</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur non évaluable
<b>Tis</b>	Tumeur in situ
<b>T1</b>	Tumeur inférieure ou égale à 2cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie), à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter
<b>N : Atteinte ganglionnaire</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement ganglionnaire non évaluable
<b>N0</b>	Absence d'adénopathie régionale métastatique
<b>N1a</b>	Adénopathies régionales inguinales et/ou mésorectales et/ou iliaques internes
<b>N1b</b>	Adénopathies iliaques externes
<b>N1c</b>	Adénopathies iliaques externes et inguinales, dans le mésorectum et/ou iliaques internes
<b>M : Atteinte métastatique</b>	
<b>Mx</b>	Atteinte métastatique non évaluable
<b>M0</b>	Absence de localisation secondaire métastatique
<b>M1</b>	Présence de localisation secondaire métastatique

<b>Stade 0</b>	TisN0M0
<b>Stade I</b>	T1N0M0
<b>Stade II</b>	T2-T3N0M0
<b>Stade IIIA</b>	T1-T2-T3N1M0 ou T4N0M0
<b>Stade IIIB</b>	T4N1M0 ou Tout T N2-N3 M0
<b>Stade IV</b>	Tout T tout N M1

**Annexe 1 : Notice de non-opposition à l'utilisation des données informatisées à la CNIL, envoyée à chaque patient.**

Nom de l'étude : **Modalités d'échec du traitement curatif des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques**

Nom du responsable de l'étude : Dr EVESQUE Ludovic (Centre Antoine Lacassagne).

Votre médecin participe actuellement à une étude non-interventionnelle rétrospective portant sur les modalités d'échec du traitement curatif des cancers du canal anal non métastatiques. Dans le cadre de cette étude, votre médecin sera amené à extraire certaines informations déjà existantes de votre dossier médical et les reporter dans une base de données spécialement conçue pour cette étude.

Une étude non-interventionnelle rétrospective signifie que l'étude n'aura aucune influence sur votre prise en charge médicale. La collecte des données prévue dans le cadre de cette étude se déroulera sur la période de 1999 à 2019.

L'objectif principal de l'étude est de décrire et d'analyser les modalités de récurrence des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques après traitement initial à visée curative.

Cette étude est réalisée uniquement à des fins de recherche médicale. Votre participation signifie que vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données déjà existantes vous concernant. Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation de vos données, nous vous informons que vous n'avez rien à faire, seul votre médecin complétera un formulaire avec vos données médicales.

Conformément aux recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 1er juin 2019 (LIL4) et de la nouvelle réglementation européenne applicable depuis le 25 mai 2018 (Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 « RGPD »), il est nécessaire que vous soyez informé des points suivants :

- Aucune donnée directement identifiante vous concernant ne sera recueillie dans le cadre de cette étude (votre nom, prénom, adresse, téléphone, ou toutes autres informations directement identifiantes). Toutes les données médicales recueillies à votre sujet dans le cadre de cette étude seront tenues strictement confidentielles et toute information provenant de votre médecin sera anonymisée. La sécurité et la confidentialité des données médicales seront maintenues conformément aux lois applicables françaises.
- Vous pouvez exercer ces droits en vous adressant au médecin qui vous prend en charge.
- Votre prise en charge thérapeutique, votre relation avec les personnels soignants ou votre relation avec l'établissement où vous êtes soigné, votre accès aux soins médicaux à l'avenir ne seront en aucun cas modifiés par votre refus ou votre retrait au cours d'étude.
- Vos données seront conservées dans le serveur sécurisé du promoteur pour une durée de deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche, puis archivées pour une durée de 15 ans.

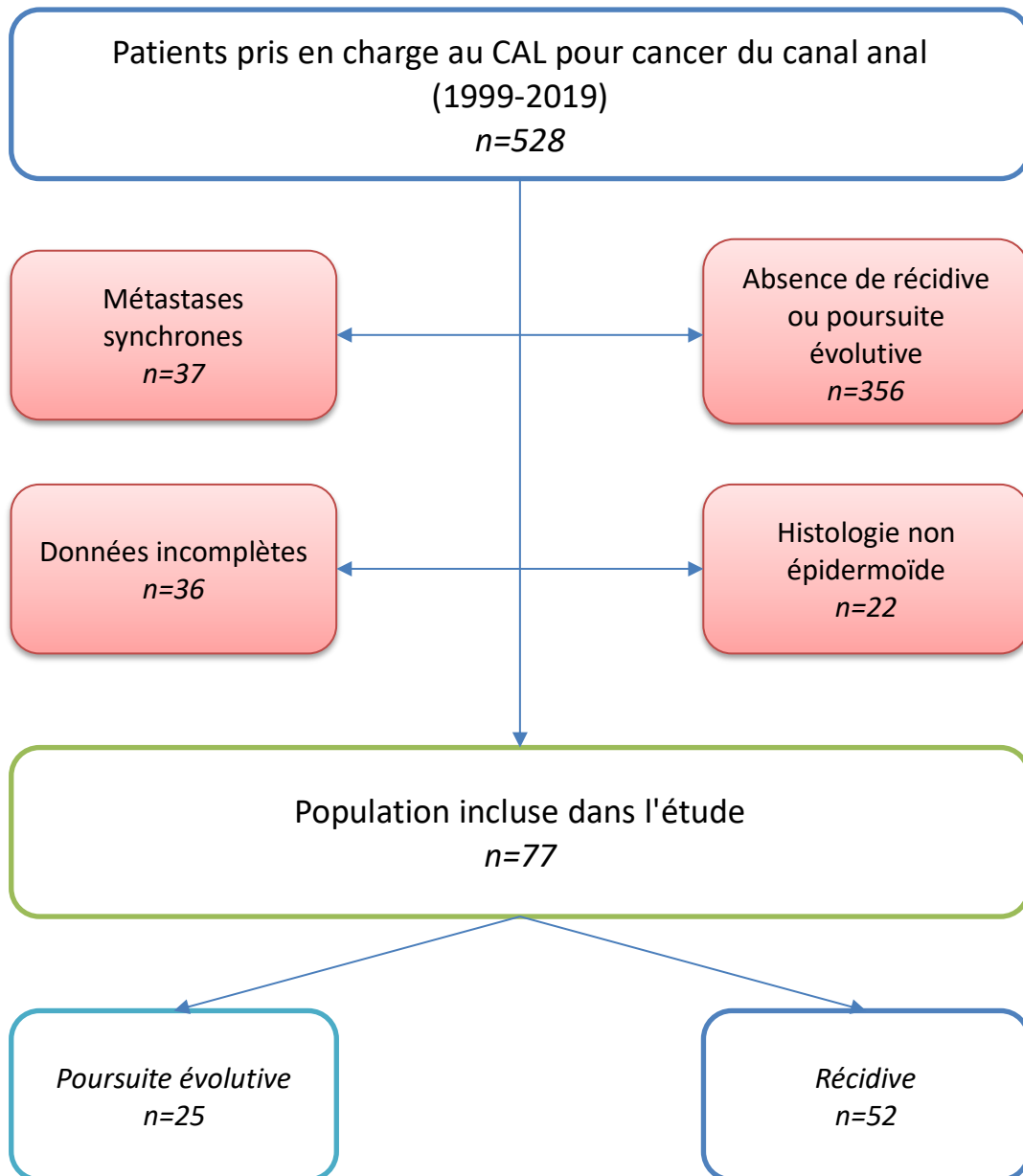
Dans le cas où vous souhaitez vous opposer au recueil de vos données, nous vous prions de bien vouloir l'indiquer à votre médecin en retournant ce courrier ou par tout autre moyen que vous souhaiteriez. Si votre médecin ne reçoit pas d'opposition de votre part dans les 4 semaines qui suivent l'envoi de cette lettre, il débutera le recueil de données.

Néanmoins, vous avez toujours la possibilité d'exprimer votre opposition tout au long de cette recherche.

Dans l'attente ou non de votre retour, nous vous prions de croire, Chère Madame, Cher Monsieur, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs et restons à votre disposition pour tout complément d'information.

Interne JARAUDIAS Claire, Docteur EVESQUE Ludovic.

**Figure 1** : Flow Chart.



**Tableau 2** : Caractéristiques tumorales initiales.

<b>Grade histologique de la tumeur (n=77)</b>		
Bien différencié	n=16	(20,8 %)
Moyennement différencié	n=26	(33,8 %)
Faiblement différencié	n=20	(26,0 %)
Inconnu	n=15	(19,4 %)
<b>Tumeur T selon la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM (n=77)</b>		
T1	n=9	(11,7 %)
T2	n=33	(42,9 %)
T3	n=18	(23,4 %)
T4	n=16	(20,8 %)
Tx	n=1	(1,2 %)
<b>Atteinte ganglionnaire N selon la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM (n=77)</b>		
N0	n=34	(44,2 %)
N1a	n=34	(44,2 %)
N1b	n=1	(1,3 %)
N1c	n=8	(10.3 %)
<b>Groupes ganglionnaires initiaux touchés (n=43)</b>		
Mésorectum	n= 26	(60,5 %)
Inguinal	n= 27	(62,8 %)
Iliaque externe	n= 9	(20,9 %)
Iliaque interne	n= 3	(7,0 %)
Obturateur	n= 2	(4,6 %)
Atteinte bilatérale	n= 12	(27,9 %)
<b>Stade tumoral (n=77)</b>		
Stade I	n= 8	(10,4 %)
Stade II	n= 25	(32,5 %)
Stade III	n= 44	(57,1 %)



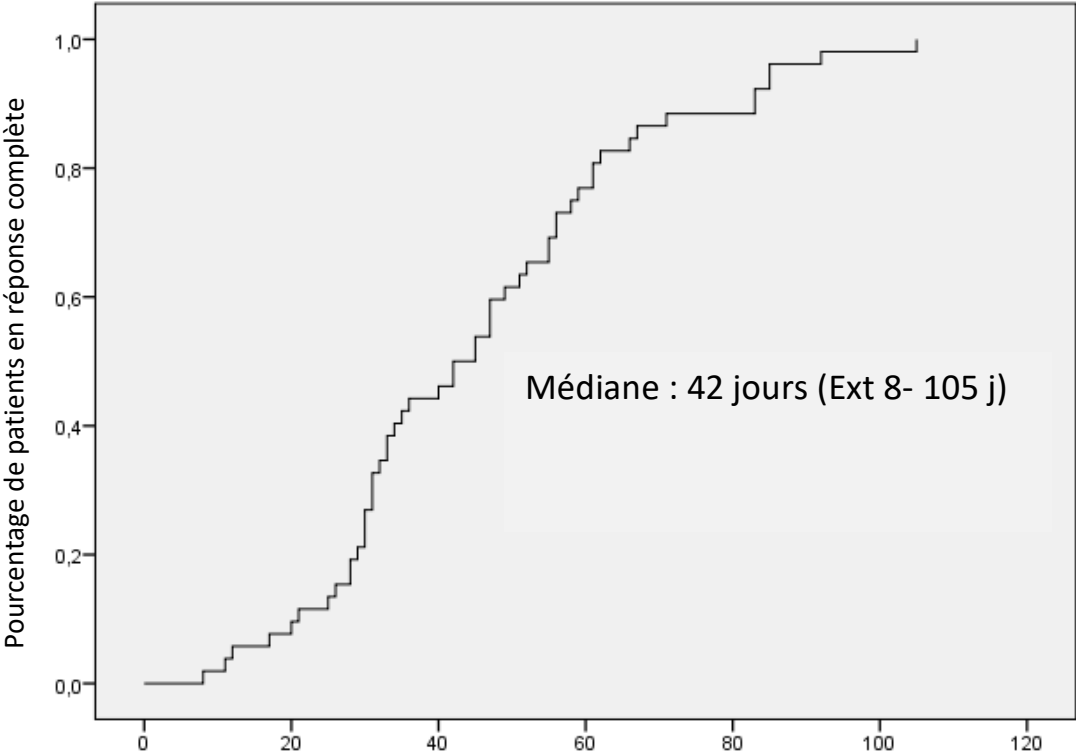
**Tableau 3** : Traitement reçu lors de la phase initiale.

<b>Traitement reçu lors de la phase initiale (n=77)</b>		
Radiothérapie seule	n=15	(19,5 %)
Radiochimiothérapie	n=53	(68,8 %)
Chimiothérapie puis radiochimiothérapie	n=9	(11,7 %)
<b>Ganglions irradiés</b>	<b>A visée prophylactique (n=74)</b>	<b>A visée curative (n=27)</b>
Inguinal	n=46 (62,2 %)	n=18 (66,7 %)
Iliaque externe	n=74 (100 %)	n=3 (11,1 %)
Iliaque interne	n=74 (100 %)	n=3 (11,1 %)
Mésorectum	n=74 (100 %)	n=6 (22,2 %)
<b>Dose médiane délivrée (Gy)</b>	<b>A visée prophylactique</b>	<b>A visée curative</b>
	45 (extrêmes, 34,2-60 ; IQR, 45-45)	59,5 (extrêmes– 48 3 – 66,6 ; IQR, 57-63,5)
<b>Méthode de surimpression (n= 77)</b>		
Radiothérapie externe	n=61	(82,4 %)
Curiethérapie haut débit (HDR)	n=8	(10,8 %)
Curiethérapie bas débit (LDR)	n=5	(6,8 %)
<b>Dose de surimpression au niveau de la tumeur</b>		
Médiane curiethérapie (Gy)	12 (extrêmes, 10-20 ; IQR, 12-20)	
Médiane radiothérapie externe (Gy)	19,8 (extrêmes, 5-25,2 ; IQR, 16,2-19,8)	
<b>Type de chimiothérapie potentialisatrice réalisée (n= 62)</b>		
5FU-Mitomycine C	n=43	(69,4 %)
Cisplatine-5FU	n=17	(27,4 %)
Capécitabine	n=2	(3,2 %)
<b>Interruption de traitement phase initiale (n=77)</b>		
Non	n=65	(84,4 %)
Oui	n=12	(15,6 %)
Temps médian de traitement (jours)	70 (extrêmes, 33-197)	

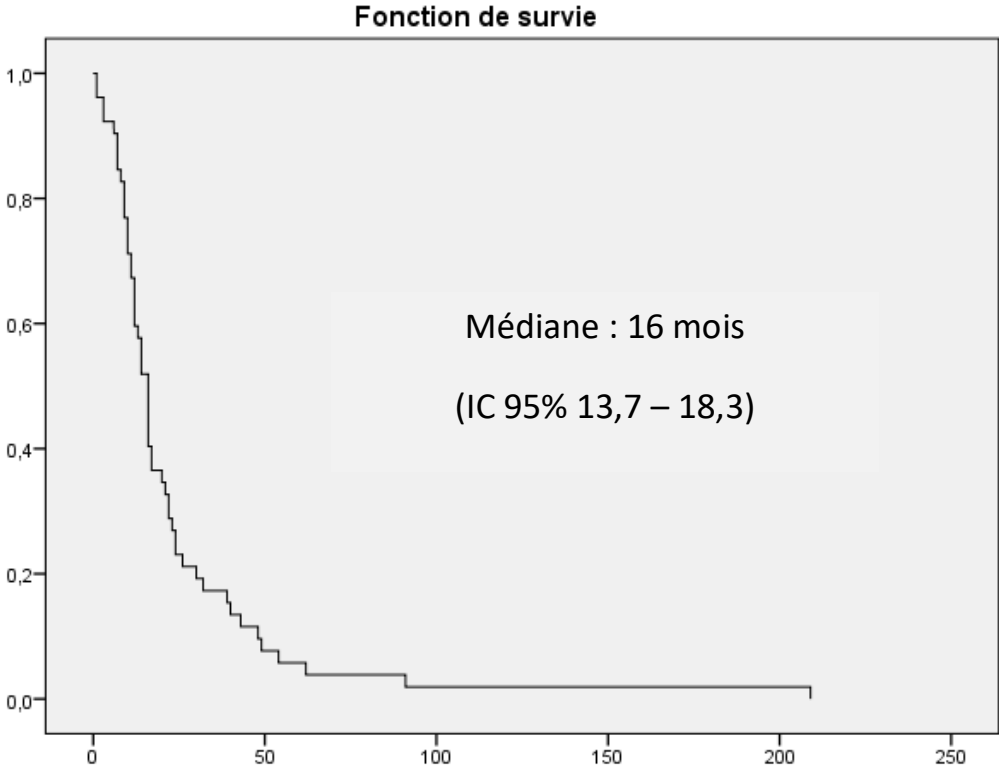
**Tableau 4** : Caractéristiques des patients lors de la mise en évidence d'un échec de traitement

<b>Type d'échec (n=77)</b>		
Poursuite évolutive	n=25	(32,5 %)
Récidive	n=52	(67,5 %)
<b>Topographie lésionnelle (n=77)</b>		
Locorégionale	n=45	(58,4 %)
Métastatique	n=20	(26 %)
Mixte	n=12	(15,6 %)
<b>Modalités de traitement (n=77)</b>		
Amputation abdomino-périnéale	n=25	(32,5 %)
Résection des métastases	n=17	(22,1 %)
Radiothérapie	n=22	(28,6 %)
Chimiothérapie	n=33	(42,9 %)
Soins palliatifs	n=4	(5,2 %)
<b>Meilleure réponse obtenue (n=77)</b>		
Progression	n=29	(37,6 %)
Rémission complète	n=35	(45,5 %)
Rémission partielle	n=13	(16,9 %)

**Figure 2 :** Délai d'obtention de la réponse complète après fin du traitement initial (en jours) (n=52).



**Figure 3** : Survie sans échec de traitement après rémission complète initiale (en mois) (n=52).



**Tableau 5** : Médianes de récurrence en fonction de la topographie lésionnelle

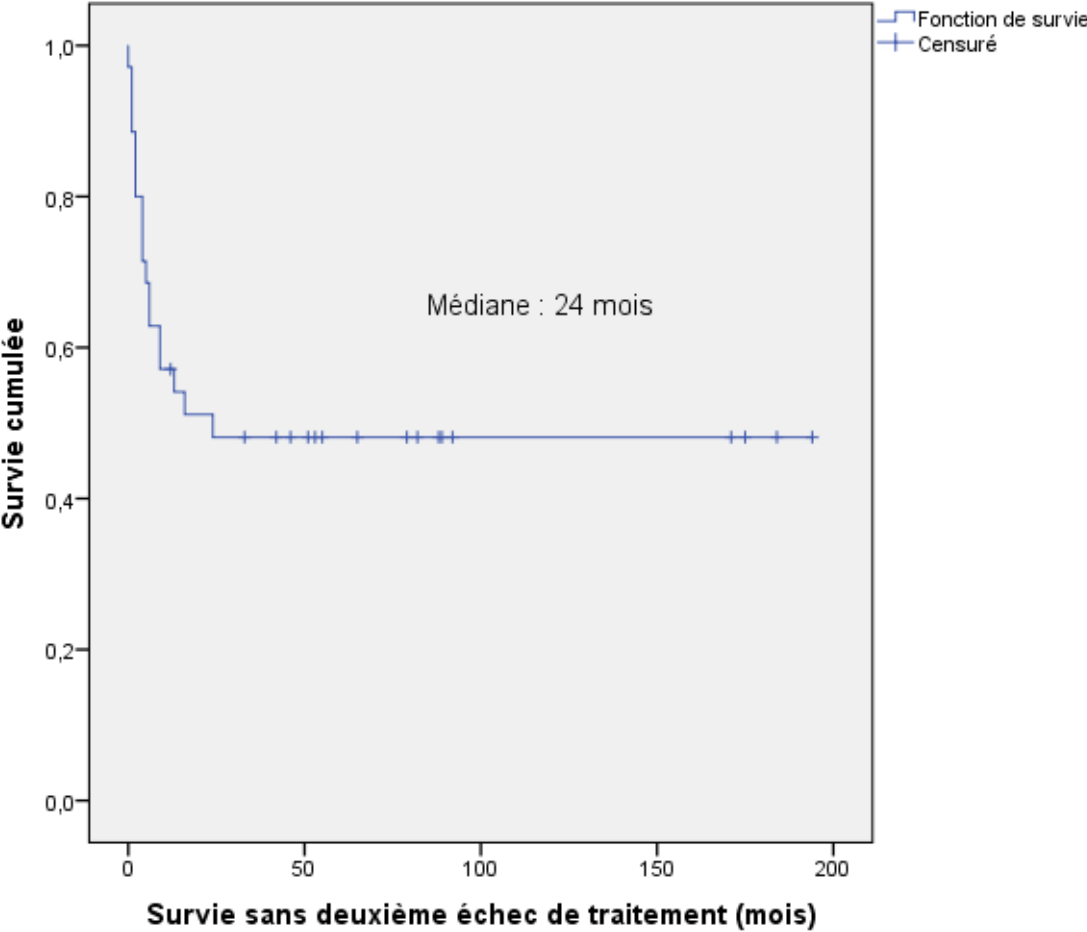
<b>Locorégionale</b>	20 mois (IC 95 % : 13,1 – 26,9 mois)
<b>Métastatique</b>	11 mois (IC 95 % : 7,8 – 14,2 mois)
<b>Mixte</b>	17 mois (IC 95 % : 14,4 – 19,6 mois)
<b>Globale</b>	16 mois (IC 95 % : 13,7 – 18,3 mois)

*\*Locorégionale versus Métastatique :  $p = 0,003$*

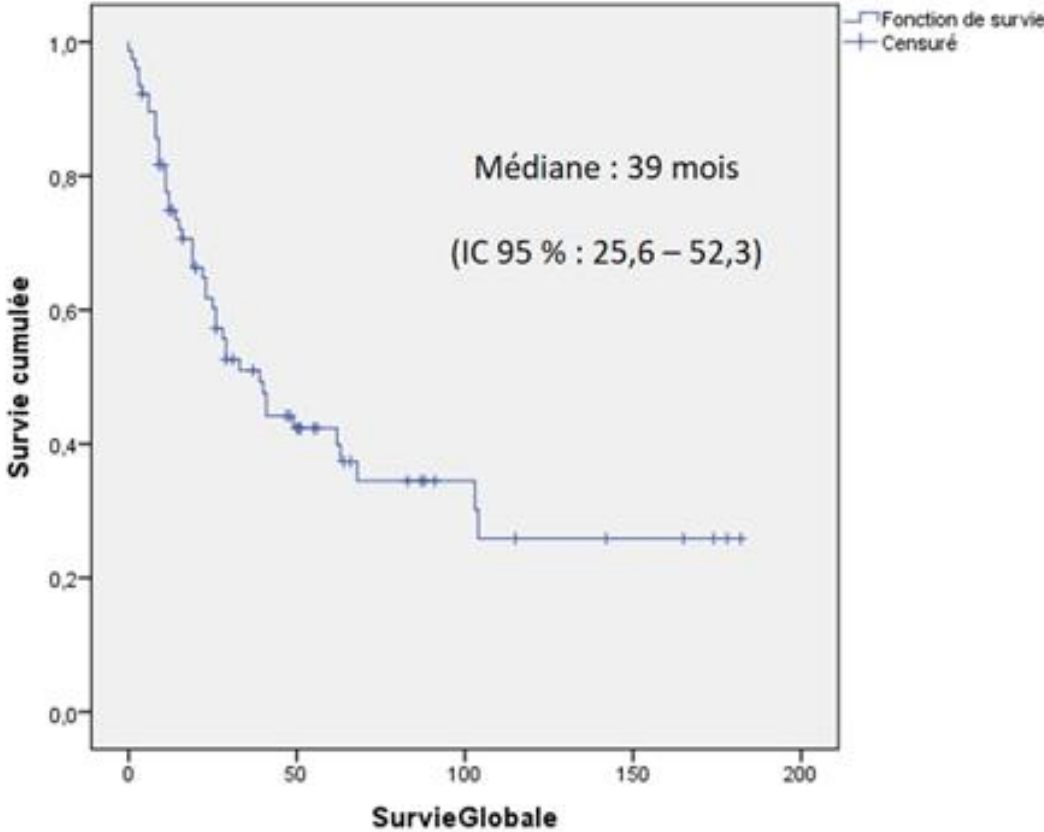
**Tableau 6** : Modalités de la seconde récurrence et de son traitement chez la population étudiée.

<b>Modalités de la seconde récurrence (n=18)</b>		
Locorégionale	n=3	(16,6 %)
Métastatique exclusive	n=11	(61,2 %)
Mixte	n=4	(22,2 %)
<b>Modalités de la seconde récurrence métastatique (n=14)</b>		
Ganglions non pelviens	n=7	(50 %)
Foie	n=6	(42,3 %)
Poumon	n=5	(35,7 %)
Os	n=2	(14,3 %)
Péritoine	n=2	(14,3 %)
<b>Traitement réalisé lors de la seconde récurrence (n=18)</b>		
Radiothérapie	n=4	(22,2 %)
Chirurgie du primitif	n=1	(5,6 %)
Radiofréquence	n=2	(11,1 %)
Chimiothérapie	n=14	(77,8 %)
Chirurgie des lésions secondaires	n=1	(5,6 %)
Soins palliatifs exclusifs (SPE)	n=1	(5,6 %)
<b>Résultats traitement de la seconde récurrence (n=18)</b>		
Progression	n=5	(27,8 %)
Réponse complète	n=5	(27,8 %)
Réponse partielle	n=8	(44,4 %)

**Figure 4 :** Survie sans récurrence après échec thérapeutique et obtention d'une rémission complète (en mois) (n = 35).



**Figure 5 :** Survie globale (en mois) (à compter de la date d'échec du traitement initial) (n=77).





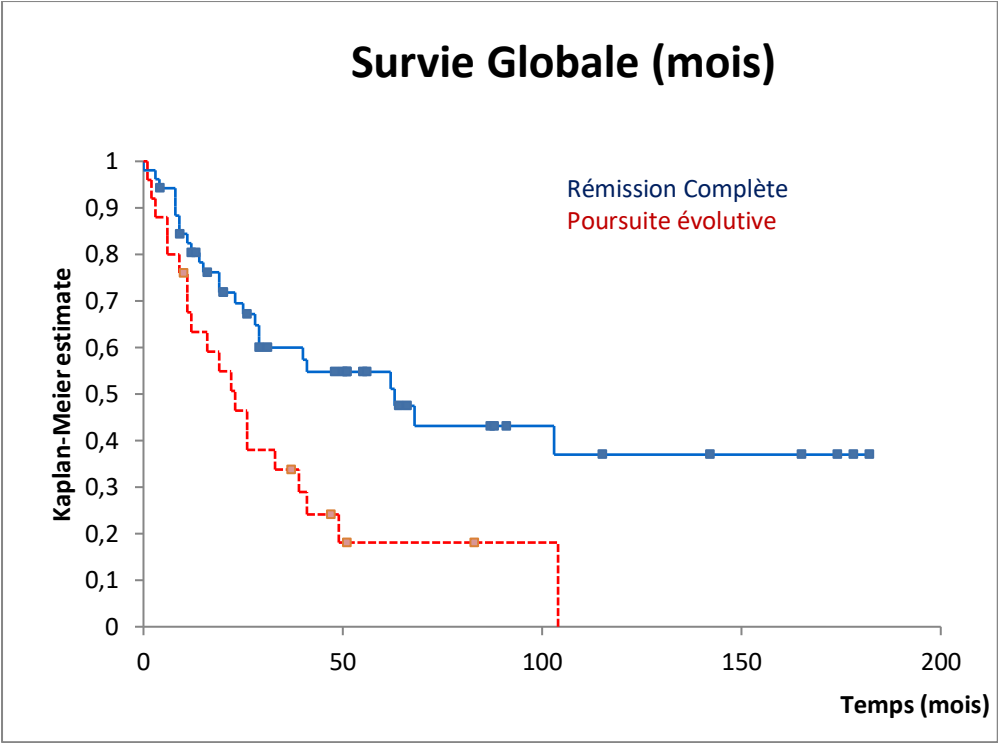
**Tableau 7 :** Facteurs pronostiques impactant la survie globale en analyse uni et multivariée.

UNIVARIE		Survie globale médiane (mois)	p
Sexe	Homme	19	0,006
	Femme	49	
Atteinte ganglionnaire initiale	N0	62	0,028
	N1	28	
Type d'échec	Poursuite évolutive	23	0,005
	Récidive	63	
Réponse au traitement de rattrapage effectué	Réponse complète	104	0,0001
	Absence de réponse complète	16	
MULTIVARIE			p
Sexe	Féminin		0,016 HR 0,43

**Tableau 8** : Différences observées entre poursuites évolutives et récidives (analyse univariée).

		Récidive	Poursuite évolutive	p
Stade III initial	I ou II	n= 28 (53,8 %)	n=5 (20 %)	0.005
	III	n= 24 (46,2 %)	n=20 (80 %)	
Elévation SCC	NON	n= 48 (92,3 %)	n=18 (72 %)	0,017
	OUI	n= 4 (7,7 %)	n=7 (28 %)	
Echec local	NON	n= 32 (61,5 %)	n= 7 (28 %)	0.006
	OUI	n= 20 (38,5 %)	n= 18 (72 %)	
Progression d'emblée	NON	n= 37 (77,1 %)	n= 11 (45,8 %)	0.008
	OUI	n= 11 (22,9 %)	n= 13 (54,2 %)	

**Figure 6** : Survie globale (en mois) à compter de la mise en évidence de la première rechute vs poursuite évolutive.



**Tableau 9 :** Principales études mettant en évidence les échecs du traitement curatif du carcinome épidermoïde du canal anal non métastatique.

**LRR :** Rechute locorégionale **DR :** Rechute à distance **SG :** Survie globale **SSR :** Survie sans récurrence

Auteur	Type d'étude	Nombre de patients n	Taux de LRR	Taux de DR	SSR à compter du diagnostic	SG à compter du diagnostic
RTOG 87-04, 1996	Phase III	310	16% à 4 ans		73% à 4 ans	76% à 4 ans
UKCCCR, 1996	Phase III	585	30% à 3 ans			65% à 3 ans
EORTC, 1997	Phase III	110	32% à 5 ans			58% à 5 ans
Wright et al, 2010	Série rétrospective	180	23% à 5 ans			77% à 5 ans
RTOG 98-11, 2012	Phase III	682	20% à 5 ans		68% à 5 ans	78% à 5 ans
ACCORD 03, 2012	Phase III	307				71% à 5 ans
ACT II, 2013	Phase III	940	11% à 3 ans		73% à 3 ans	79% à 5 ans
Kim et al, 2013	Série rétrospective	50	31,1% à 5 ans		72,7% à 5 ans	84,2% à 5 ans
Eng et al, 2014	Série rétrospective	77			SSR médiane : 7 mois	SG médiane : 22 mois
RTOG 05-29, 2017	Série rétrospective	99	13,4% à 4 ans	9,3% à 4 ans	75,5% à 4 ans	85,8% à 4 ans
Shakir et al, 2019	Série rétrospective	385	19,5% à 3 ans	10,9% à 3 ans	75,6% à 3 ans	85,6% à 3 ans
Frazer et al, 2020	Série rétrospective	140	8% à 5 ans	13% à 5 ans		85% à 5 ans
Nilsson et al, 2020	Série rétrospective	170	13,4% à 3 ans	19,2% à 3 ans	65,9% à 5 ans	79,9% à 5 ans

**Tableau 10** : Principales études mettant en évidence les types d'échec des traitements curatifs du carcinome épidermoïde du canal anal non métastatique ainsi que leurs facteurs pronostiques.

Auteur	Type d'étude	Nombre de patients n	Mode de récurrence	SSR à compter de la récurrence	SG à compter de la récurrence
Kim et al, 2013	Série rétrospective	50	Divers	-SSR à 5 ans des patients en poursuite évolutive 36%	-SG à 5 ans des patients en poursuite évolutive 36%
Gunnar Tanum et al, 1993	Phase II	94	Métastatique		SG médiane : 12 mois
Kim et al, 2013	Série rétrospective	8	Divers		SG à 1 an : 62,5%
Golub et al, 2011	Case report	3	Métastatique		SG médiane : 17 mois

**Tableau 11** : Principales études mettant en évidence les résultats d'une chirurgie de rattrapage chez les patients en poursuite évolutive ou récidive ainsi que les facteurs pronostiques de récidive au décours mis en évidence.

Auteur	Nombre de patients n	SG à cinq ans	Facteurs pronostiques de récidive
Ellenhorn et al, 1994	38	-Poursuite évolutive : 47% -Récidive : 36%	-Atteinte inguinale -Blindage pelvien -Envahissement de la graisse périmrectale
Pocard et al, 1998	21	-Poursuite évolutive : 72% -Récidive : 29%	
Nilsson et al, 2002	35	-Poursuite évolutive : 33% -Récidive : 82%	
Akbari et al, 2004	62	-Poursuite évolutive : 31% -Récidive : 51%	-R1 ou R2 -T3 ou T4 -Atteinte d'un organe adjacent -N1
Ferenschild et al, 2005	18	-Poursuite évolutive : 63% -Récidive : 13%	
Papaconstantinou et al, 2006	19	-Poursuite évolutive : 29% -Récidive : 50%	
Mullen et al, 2007	29	-Poursuite évolutive : 64% -Récidive : 64%	-N1
Schiller et al, 2007	31	39% à 5 ans	-R1 ou R2 -Envahissement vasculaire -Envahissement lymphatique
Stewart et al, 2007	22	SG médiane -Poursuite évolutive : 17,5 mois -Récidive : 18,5 mois	-Tumeur mal différenciée -R1 ou R2
Sunesen et al, 2009	49	-Poursuite évolutive : 61% -Récidive : 61%	-R1 ou R2
Eeson et al, 2011	51	-Poursuite évolutive : 29% -Récidive : 29%	-R1 ou R2

Lefèvre et al, 2012	105	-Poursuite évolutive : 61% -Récidive : 61%	-T3 ou T4 -R1 ou R2 -Métastases synchrones
Correa et al, 2013	111	-Poursuite évolutive : 24,5% -Récidive : 24,5%	-N1 -R1 ou R2 -Envahissement vasculaire -Envahissement lymphatique -Envahissement péineural
Hallemeier et al, 2014	32	-Poursuite évolutive : 45% -Récidive : 14%	-Récidive à distance -R1 ou R2
Severino et al, 2016	36	-Poursuite évolutive : 31,8% à 2 ans -Récidive : 62,3% à 2 ans	-T3 ou T4
Pesi et al, 2017	20	-Poursuite évolutive : 32% -Récidive : 60%	
Hagemans et al, 2018	47	-Poursuite évolutive : 40,4% -Récidive : 41,7%	-T3 ou T4 -N1
Guerra et al, 2018	41	-Poursuite évolutive : 41% -Récidive : 59%	
Fankhaenel et al, 2019	106	31,2% à 5 ans	
Fields et al, 2019	437	-Poursuite évolutive : 48,4% -Récidive : 40,3%	-N1 -R1 ou R2
Bogach et al, 2020	14	75% à 5 ans	-T3 ou T4

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(16):1914–21.
- (2) Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, 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*. 2012;30(35): 4344–51.
- (3) James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomized, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-24
- (4) UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-1054
- (5) Northover J, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer : 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123-1128
- (6) Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, 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;15:2040-2049
- (7) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A (2009) Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 52:624-631
- (8) Glynn-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, Cunningham D, Samuel L, Geh JI, et al. Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Ann Oncol* 2014;25:1616-22.
- (9) Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD-03 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:176s (Abstract 4033).



- (10) Lim F, Glynne-Jones R. Chemotherapy/ chemoradiation in anal cancer : a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011 ;37 :520-532
- (11) Schlienger, M., 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*, 1989. 17(6): p. 1141-51
- (12) Papillon, J. and J.F. Montbarbon, Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum*, 1987. 30(5): p. 324-33.
- (13) Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):100-121.
- (14) Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R: Tumours of the anal canal. *Pathology and Genetic Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics* 2000;2:145-155
- (15) Goldman S, Svensson C, Brönnergård M, Glimelius B, Wallin G. Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 1993 Jul;8(2):98-102.
- (16) Longo WE, Vernava AM 3rd, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg*. 1994 Jul;220(1):40-9.
- (17) Tanum G. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol*. 1993;32(1):33-5.
- (18) Park IJ, Chang G. Survival and Operative Outcomes After Salvage Surgery for Recurrent or Persistent Anal Cancer. *Ann Coloproctol*. 2020 Dec;36(6):361-373.
- (19) Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, Le LW, Last L, Davey P, Eason A, Smith AJ, Swallow CJ. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2780-9
- (20) Hagemans JAW, Blinde SE, Nuyttens JJ, Morshuis WG, Mureau MAM, Rothbarth J, Verhoef C, Burger JWA. Salvage Abdominoperineal Resection for Squamous Cell Anal Cancer: A 30-Year Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1970-1979.
- (21) Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009; 124(10):2375–83.
- (22) Ouhoumane N, Steben M, Coullée F, et al. Squamous anal cancer: Patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):807– 12.
- (23) Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, Mitry E, Romelaer C, Aparicio T, Sobhani I. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Aug 15;30(4):414-21.

- (24) Kim HJ, Huh JW, Kim CH, Lim SW, Nam TK, Kim HR, Kim YJ. Long-term outcomes of chemoradiation for anal cancer patients. *Yonsei Med J.* 2013 Jan 1;54(1):108-15.
- (25) Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, Jacobs C, Jones C, Lorimer C, Namelo WC, Sebag-Montefiore D, Shaw P, Muirhead R. Patterns and Predictors of Relapse Following Radical Chemoradiation Therapy Delivered Using Intensity Modulated Radiation Therapy With a Simultaneous Integrated Boost in Anal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Feb 1;106(2):329-339.
- (26) Nilsson MP, Nilsson ED, Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Scherman J. Patterns of recurrence in anal cancer: a detailed analysis. *Radiat Oncol.* 2020 May 27;15(1):125.
- (27) Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):852-871. Myerson RJ, Outlaw ED, Change A, et al. Radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus : Thirty years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ;75 :428-435 Wright, J.L., et al., Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78(4): p. 1064-72.
- (28) Wright, J.L., et al., Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78(4): p. 1064-72.
- (29) Frazer ML, Yang G, Felder S, McDonald J, Sanchez J, Dessureault S, Imanirad I, Carballido E, Kim RD, Hoffe SE, Frakes JM. Determining Optimal Follow-up for Patients With Anal Cancer Following Chemoradiation. *Am J Clin Oncol.* 2020 May;43(5):319-324.
- (30) Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, Jitlal M; United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial Working Party. 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.* 2013 Feb 15;119(4):748-55. doi: 10.1002/cncr.27825. Epub 2012 Sep 25.
- (31) Hannoun-Levi J-M, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, et al. High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol* 2011;80:712–20.

- (32) Oehler-Jänne C, Seifert B, Lütolf UM, Studer G, Glanzmann C, Ciernik IF. Clinical outcome after treatment with a brachytherapy boost versus external beam boost for anal carcinoma. *Brachytherapy* 2007;6:218–26.
- (33) Gryc T, Ott O, Putz F et al. Interstitial brachytherapy as a boost to patients with anal carcinoma and poor response to chemoradiation: Single-institution long-term results. *Brachytherapy* 2016; 15: 865-872.
- (34) Chapet O, Gerard JP, Riche B et al. Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1316-1324.
- (35) Arcelli A, Buwenge M, Macchia G, Cammelli S, Deodato F, Cilla S, Galuppi A, Panni V, Mattiucci GC, Tagliaferri L, Morganti AG. Long-term results of chemoradiation plus pulsed-dose-rate brachytherapy boost in anal canal carcinoma: A mono-institutional retrospective analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2019 Feb;11(1):21-27.
- (36) Frakulli R, Buwenge M, Cammelli S, Macchia G, Farina E, Arcelli A, Ferioli M, Fuccio L, Tagliaferri L, Galuppi A, Frezza GP, Morganti AG. Brachytherapy boost after chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *J Contemp Brachytherapy*. 2018 Jun;10(3):246-253.
- (37) Peiffert, D., 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*. 30(16): p. 1941-8.
- (38) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:180-6.
- (39) 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*. 1991 Oct;21(5):1115-25.
- (40) Goh V, Gollub FK, Liaw J, Wellsted D, Przybytniak I, Padhani AR, Glynne-Jones R. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Nov 1;78(3):715-21
- (41) Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol*. 1994 Mar;1(2):105-10
- (42) Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 1998 Dec;41(12):1488-93

- (43) Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg*. 2002 Nov;89(11):1425-9
- (44) Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, Saltz L, Wong WD. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jul;47(7):1136-44
- (45) Ferenschild FT, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World J Surg*. 2005 Nov;29(11):1452-7.
- (46) Papaconstantinou HT, Bullard KM, Rothenberger DA, Madoff RD. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: modest success, major morbidity. *Colorectal Dis*. 2006 Feb;8(2):124-9.
- (47) Hallemeier CL, You YN, Larson DW, Dozois EJ, Nelson H, Klein KA, Miller RC, Haddock MG. Multimodality therapy including salvage surgical resection and intraoperative radiotherapy for patients with squamous-cell carcinoma of the anus with residual or recurrent disease after primary chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2014 Apr;57(4):442-8.
- (48) Severino NP, Chadi SA, Rosen L, Coiro S, Choman E, Berho M, Wexner SD. Survival following salvage abdominoperineal resection for persistent and recurrent squamous cell carcinoma of the anus: do these disease categories affect survival? *Colorectal Dis*. 2016 Oct;18(10):959-966.
- (49) Pesi B, Scaringi S, Di Martino C, Batignani G, Giudici F, Bisogni D, Tonelli F, Bechi P. Results of Surgical Salvage Treatment for Anal Canal Cancer: A Retrospective Analysis with Overview of the Literature. *Dig Surg*. 2017;34(5):380-386
- (50) Guerra GR, Kong JC, Bernardi MP, Ramsay RG, Phillips WA, Warriar SK, Lynch AC, Ngan SY, Heriot AG. Salvage Surgery for Locoregional Failure in Anal Squamous Cell Carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2018 Feb;61(2):179-186
- (51) Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Barcenas CH, Crane CH, Skibber JM, Feig BW. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):478-83
- (52) Correa JH, Castro LS, Kesley R, Dias JA, Jesus JP, Olivatto LO, Martins IO, Lopasso FP. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol*. 2013 Apr;107(5):486-92
- (53) Fields AC, Melnitchouk N, Senturk J, Irani J, Bleday R, Goldberg J. Early versus late salvage abdominoperineal resection for anal squamous cell carcinoma: Is there a difference in survival? *J Surg Oncol*. 2019 Aug;120(2):287-293

- (54) Lefèvre JH, Corte H, Tiret E, Boccara D, Chaouat M, Touboul E, Svrcek M, Lefrancois M, Shields C, Parc Y. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4186-92
- (55) Bogach J, Fenech D, Chu W, Ashamalla S, Ung Y, Taggar AS, Chan KKW, Earle CC, Wong CS. Salvage surgery for locally recurrent anal cancer after intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100287
- (56) Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, Birnbaum E, Fleshman J, Myerson R, Dietz D. Salvage surgery after failed chemoradiation for anal canal cancer: should the paradigm be changed for high-risk tumors? *J Gastrointest Surg*. 2007 Dec;11(12):1744-51
- (57) Jones CM, Goh V, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC. Biomarkers in anal cancer: from biological understanding to stratified treatment. *Br J Cancer*. 2017 Jan 17;116(2):156-162.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

“ Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

## RESUME

**Introduction :** La prise en charge à visée curative des carcinomes épidermoïdes du canal anal non métastatiques est bien codifiée à un stade initial. Les échecs au décours sont peu fréquents. L'histoire de ces échecs thérapeutiques reste mal connue de même que leurs facteurs pronostiques. L'objectif de notre étude était de décrire les modalités d'échec du traitement initial ainsi que l'évolution ultérieure de ces récurrences et d'identifier des facteurs pronostiques chez ces patients en rechute.

**Matériel et méthodes :** Tous les patients présentant un carcinome épidermoïde du canal non métastatique traité initialement à visée curative, ayant été traités au Centre Antoine Lacassagne entre 1999 et 2019, et ayant présenté une poursuite évolutive ou une récurrence au cours du suivi ont été analysés. Le suivi médian des patients était de 44 mois. Des analyses uni et multivariées ont été effectuées afin d'identifier des facteurs pronostiques.

**Résultats :** 77 patients ont été inclus dont 25 en poursuite évolutive et 52 ayant présenté une récurrence après obtention d'une réponse complète. Un tiers des patients en poursuite évolutive présentait des lésions secondaires à distance. 82,7 % et 92,4 % des patients récidivaient respectivement durant les trois et cinq premières années après obtention de la réponse complète. La médiane de survie globale était de 39 mois (IC 95 % : 25,6 - 52,3 mois) à compter de la date d'échec du traitement. En analyse multivariée, seul le sexe féminin affectait significativement la survie (HR 0,43 – p=0,016).

**Discussion et perspectives :** Une imagerie systématique doit être réalisée systématiquement au décours du traitement initial devant la présence de lésions secondaires à distance chez un tiers des patients en poursuite évolutive. Même si la grande majorité des récurrences survient durant les trois premières années, le suivi ne saurait être interrompu avant cinq ans, devant la fréquence non négligeable de récurrences après plus de trois ans du traitement initial (17,3 %). Chez les patients ayant présenté une première récurrence, nous préconisons la réalisation d'un TDM TAP rapproché durant deux ans avec espacement de la surveillance par la suite, car aucun patient n'a récidivé au-delà de deux ans après la fin du traitement du premier échec. Une chimiothérapie néo-adjuvante avant amputation abdomino-périnéale pourrait être discutée chez les patients présentant des critères de mauvais pronostic.